

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rituzena 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Rituximab.

Jeder Milliliter des Konzentrats enthält 10 mg Rituximab.

Rituximab ist ein gentechnisch hergestellter monoklonaler chimärer Antikörper (Maus/Mensch), ein glykosyliertes Immunglobulin. Seine konstanten Bereiche bestehen aus humanem IgG, die variablen Bereiche aus murinen leichten und schweren Kettensequenzen. Der Antikörper wird in einer Zellkultur aus Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) hergestellt und durch Affinitäts- und Ionenaustauscher-Chromatographie gereinigt, einschließlich spezifischer Schritte zur Virusinaktivierung und -entfernung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose Flüssigkeit.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Rituzena wird bei Erwachsenen für die folgenden Anwendungsgebiete angewendet:

#### Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)

Rituzena ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV angezeigt.

Rituzena ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben.

Rituzena ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP(Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie angezeigt.

#### Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Rituzena ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie

angezeigt. Für Patienten, die bereits mit monoklonalen Antikörpern einschließlich Rituzena behandelt wurden oder für Patienten, die refraktär auf eine vorherige Behandlung mit Rituzena in Kombination mit Chemotherapie sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor.

Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

### Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis

Rituzena in Kombination mit Glucocorticoiden wird angewendet zur Induktion einer Remission bei erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenersche Granulomatose) (GPA) und mikroskopischer Polyangiitis (MPA).

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Infusionen von Rituzena sollen nur unter engmaschiger Überwachung von erfahrenem medizinischem Fachpersonal durchgeführt werden. Es müssen Bedingungen vorliegen, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist (siehe Abschnitt 4.4).

Vor jeder Anwendung von Rituzena sollte immer eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum (z. B. Paracetamol) und einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) verabreicht werden.

Eine Prämedikation mit Glucocorticoiden sollte in Erwägung gezogen werden, wenn Rituzena nicht in Kombination mit einer Chemotherapie zur Behandlung eines Non-Hodgkin-Lymphoms oder einer chronischen lymphatischen Leukämie verabreicht wird, die ein Glucocorticoid enthält.

Bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenersche Granulomatose) und mikroskopischer Polyangiitis wird empfohlen, vor der ersten Infusion von Rituzena, Methylprednisolon intravenös über einen Zeitraum von 1 bis 3 Tagen in einer Dosierung von 1.000 mg pro Tag zu verabreichen (die letzte Dosis Methylprednisolon kann am selben Tag wie die erste Infusion von Rituzena verabreicht werden). Danach soll während und nach der Behandlung mit Rituzena orales Prednison 1 mg/kg/Tag verabreicht werden (nicht mehr als 80 mg/Tag, je nach klinischer Notwendigkeit so schnell wie möglich ausschleichen).

### Dosierung

#### Non-Hodgkin-Lymphom

##### *Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom*

##### *Kombinationstherapie*

Für eine Induktionstherapie mit Rituzena in Kombination mit einer Chemotherapie beträgt die empfohlene Dosierung von Rituzena 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Zyklus über bis zu acht Zyklen sowohl für eine Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom als auch bei Patienten mit einem rezidivierenden/refraktären follikulären NHL.

Rituzena soll am Tag 1 eines jeden Chemotherapiezyklus nach der intravenösen Gabe der Glucocorticoid-Komponente der Chemotherapie, falls zutreffend, verabreicht werden.

##### *Monotherapie*

- Rezidivierendes/refraktäres follikuläres Lymphom

Für eine Induktionstherapie mit Rituzena als Monotherapie beträgt die empfohlene Dosierung für erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben, 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von vier Wochen.

Für Patienten mit einem rezidivierenden/refraktären follikulären Lymphom, die auf eine vorangegangene Behandlung mit Rituzena als Monotherapie angesprochen haben, beträgt die

empfohlene Dosierung von Rituzena als Monotherapie bei Wiederaufnahme der Behandlung 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von vier Wochen (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Diffuses großzelliges B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom*

Rituzena sollte in Kombination mit einer CHOP-Chemotherapie angewendet werden. Die empfohlene Dosierung beträgt 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, verabreicht am Tag 1 eines jeden Chemotherapiezyklus, über acht Zyklen, nach der intravenösen Infusion der Glucocorticoid-Komponente der CHOP-Therapie. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rituzena bei der Behandlung des diffusen großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms wurde nicht in Kombination mit anderen Chemotherapien untersucht.

#### Dosisanpassung während der Behandlung

Eine Dosisreduktion von Rituzena wird nicht empfohlen. Wenn Rituzena in Kombination mit einer Chemotherapie angewendet wird, sollten für die Chemotherapeutika die üblichen Dosisreduktionen angewendet werden.

#### Chronische lymphatische Leukämie

Um das Risiko eines Tumorlysesyndroms zu vermindern, wird Patienten mit einer CLL 48 Stunden vor Behandlungsbeginn eine Prophylaxe mit einer adäquaten Hydratation sowie die Gabe von Urikostatika empfohlen. Bei Patienten mit einer CLL, die eine Lymphozytenzahl von > 25 x 10<sup>9</sup>/l aufweisen, wird die intravenöse Gabe von 100 mg Prednison/Prednisolon kurz vor der Infusion von Rituzena empfohlen, um die Häufigkeit und den Schweregrad akuter Infusionsreaktionen und/oder eines Zytokin-Freisetzungssyndroms zu verringern.

Die empfohlene Dosierung von Rituzena in Kombination mit einer Chemotherapie sowohl für nicht vorbehandelte als auch für rezidivierende/refraktäre Patienten beträgt 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, verabreicht am Tag 0 des ersten Chemotherapiezyklus, gefolgt von einer Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, verabreicht am Tag 1 jedes nachfolgenden Chemotherapiezyklus über insgesamt sechs Zyklen. Die Chemotherapie sollte nach der Infusion von Rituzena erfolgen.

#### Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis

Patienten, die mit Rituzena behandelt werden, müssen bei jeder Infusion den Patientenpass erhalten.

Die empfohlene Dosierung von Rituzena zur Induktion einer Remissionstherapie von Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis beträgt 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von vier Wochen (insgesamt 4 Infusionen).

Bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopischer Polyangiitis wird während und nach der Behandlung mit Rituzena, wenn erforderlich, eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie empfohlen.

#### Besondere Personengruppen

##### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten (> 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rituzena bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Die zubereitete Lösung von Rituzena sollte mittels separaten Zugangs als intravenöse Infusion verabreicht werden und darf nicht als intravenöse Injektion oder Bolus appliziert werden.

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen eines beginnenden Zytokin-Freisetzungssyndroms zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die Anzeichen von schweren Nebenwirkungen entwickeln, insbesondere schwere Dyspnoe, Bronchospasmus oder Hypoxie, ist die Infusion sofort zu unterbrechen. Anschließend sind Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom auf Anzeichen eines Tumorlysesyndroms u.a. durch geeignete Labortests sowie im Hinblick auf eine pulmonale Infiltration mit einer Röntgenaufnahme des Thorax zu untersuchen. Bei allen Patienten darf mit der Infusion erst dann erneut begonnen werden, wenn alle Symptome vollständig verschwunden sind und die Laborwerte und Röntgenbefunde wieder im Normbereich sind. Zu diesem Zeitpunkt kann die Infusion zu Beginn mit nicht mehr als der Hälfte der vorherigen Infusionsgeschwindigkeit wieder aufgenommen werden. Wenn die gleichen schweren Nebenwirkungen erneut auftreten, ist die Entscheidung über einen Abbruch der Behandlung von Fall zu Fall sorgfältig zu treffen.

Leichte oder mittelschwere infusionsbedingte Reaktionen (IRR) (siehe Abschnitt 4.8) sprechen normalerweise auf eine Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit an. Die Infusionsgeschwindigkeit kann bei Besserung der Symptomatik wieder erhöht werden.

#### Erste Infusion

Die empfohlene initiale Infusionsgeschwindigkeit beträgt 50 mg/h; sie kann nach den ersten 30 Minuten stufenweise alle 30 Minuten um 50 mg/h auf einen Höchstwert von 400 mg/h gesteigert werden.

#### Weitere Infusionen

##### *Alle Anwendungsgebiete*

Weitere Infusionen von Rituzena können mit einer initialen Infusionsgeschwindigkeit von 100 mg/h begonnen werden, die im weiteren Verlauf in Abständen von 30 Minuten um 100 mg/h bis auf einen Höchstwert von 400 mg/h gesteigert werden kann.

### **4.3 Gegenanzeigen**

#### Gegenanzeigen beim Non-Hodgkin-Lymphom und bei der chronischen lymphatischen Leukämie

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Maus-Proteine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive, schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr.

#### Gegenanzeigen bei rheumatoider Arthritis, Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Maus-Proteine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive, schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr.

Schwere Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klasse IV) oder schwere, unkontrollierte Herzerkrankungen (siehe Abschnitt 4.4 bezüglich anderer kardiovaskulärer Erkrankungen).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen der Handelsname und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels in der Patientenakte eindeutig dokumentiert (oder angegeben) werden.

##### Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Alle Patienten, die zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis Rituximab erhalten, müssen bei jeder Infusion den Patientenpass erhalten. Der Pass enthält für den Patienten wichtige Sicherheitsinformationen bezüglich eines möglicherweise erhöhten Infektionsrisikos einschließlich PML.

Fälle von PML mit tödlichem Ausgang wurden sehr selten nach der Anwendung von Rituximab berichtet. Die Patienten müssen in regelmäßigen Abständen auf jegliche neu auftretende oder sich verschlechternde neurologische Symptome oder auf Anzeichen, die auf eine PML hindeuten, überwacht werden. Wenn der Verdacht auf eine PML besteht, ist die weitere Anwendung von Rituximab einzustellen, bis eine PML ausgeschlossen worden ist. Der behandelnde Arzt soll den Patienten untersuchen, um entscheiden zu können, ob die Symptome auf eine neurologische Dysfunktion hinweisen, und falls ja, ob diese Symptome möglicherweise eine PML andeuten können. Bei entsprechenden klinischen Anzeichen sollte ein Neurologe konsultiert werden.

Wenn irgendwelche Zweifel bestehen, sind weitergehende Untersuchungen einschließlich einer vorzugsweise Kontrast-verstärkten MRT-Untersuchung, eines Liquortests auf DNA des JC-Virus, und wiederholte neurologische Kontrolluntersuchungen in Betracht zu ziehen.

Der Arzt sollte insbesondere auf Symptome achten, die auf eine PML hinweisen, die der Patient möglicherweise nicht bemerkt (z. B. kognitive, neurologische oder psychiatrische Symptome). Den Patienten sollte empfohlen werden, ihren Partner oder ihre Pflegeperson über ihre Behandlung zu informieren, da diese Symptome feststellen könnten, die der Patient nicht bemerkt.

Wenn der Patient eine PML entwickelt, muss die Anwendung von Rituximab dauerhaft eingestellt werden.

Nach Wiederherstellung des Immunsystems bei immungeschwächten Patienten mit PML wurde eine Stabilisierung oder ein besserer Behandlungserfolg beobachtet. Es bleibt unbekannt, ob durch die frühzeitige Erkennung einer PML und die Beendigung der Behandlung mit Rituximab eine ähnliche Stabilisierung oder ein verbesserter Verlauf erreicht werden kann.

##### Non-Hodgkin-Lymphom und chronische lymphatische Leukämie

###### *Infusionsbedingte Reaktionen*

Die Anwendung von Rituximab ist mit infusionsbedingten Reaktionen verbunden, die mit der Freisetzung von Zytokinen und/oder anderen chemischen Mediatoren zusammenhängen können. Es kann sein, dass sich ein Zytokin-Freisetzungssyndrom klinisch nicht von akuten Überempfindlichkeitsreaktionen unterscheiden lässt.

Diese Reaktionen schließen Zytokin-Freisetzungssyndrom, Tumorlysesyndrom, anaphylaktische Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen ein und werden nachfolgend beschrieben.

Schwere infusionsbedingte Reaktionen mit tödlichem Ausgang wurden während der Markteinführung der intravenösen Darreichungsform von Rituximab berichtet. Diese traten zwischen 30 Minuten und 2 Stunden nach Beginn der ersten intravenösen Infusion von Rituximab auf. Die Reaktionen sind gekennzeichnet durch pulmonale Ereignisse und schlossen in manchen Fällen eine schnelle Tumorlyse und Merkmale des Tumorlysesyndroms ein, zusätzlich zu Fieber, Schüttelfrost, Rigor, Hypotonie, Urtikaria, Angioödem und andere Symptome (siehe Abschnitt 4.8).

Das schwere Zytokin-Freisetzungssyndrom ist gekennzeichnet durch schwere Dyspnoe, die häufig von Bronchospasmus und Hypoxie zusätzlich zu Fieber, Schüttelfrost, Rigor, Urtikaria und Angioödem begleitet wird. Dieses Syndrom kann mit einigen Merkmalen des Tumorlysesyndroms, wie Hyperurikämie, Hyperkaliämie, Hypokalzämie, Hyperphosphatämie, akutem Nierenversagen, erhöhten Laktatdehydrogenase(LDH)-Werten, assoziiert sein, sowie möglicherweise auch mit akutem Atemversagen und Todesfolge. Das akute Atemversagen kann z. B. durch pulmonale interstitielle Infiltration oder Ödeme gekennzeichnet sein, die auf einer Röntgenaufnahme des Thorax erkennbar sind. Das Syndrom manifestiert sich häufig innerhalb der ersten oder zweiten Stunde nach Beginn der ersten Infusion. Patienten mit einer vorbestehenden Lungeninsuffizienz oder mit pulmonaler Tumordinfiltration können eine schlechtere Prognose haben und sollen unter besonderer Vorsicht behandelt werden. Bei Patienten, die ein schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom entwickeln, muss die Infusion sofort unterbrochen (siehe Abschnitt 4.2) und eine aggressive symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Da eine initiale Besserung der klinischen Symptome von einer Verschlechterung gefolgt sein kann, sollen diese Patienten so lange engmaschig überwacht werden, bis das Tumorlysesyndrom und die pulmonale Infiltration verschwunden oder ausgeschlossen worden sind. Nach vollständigem Rückgang der Symptome führte die weitere Behandlung von Patienten selten zu einem erneuten Auftreten eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms.

Patienten mit einer hohen Tumorlast oder einer hohen Zahl von zirkulierenden malignen Zellen ( $\geq 25 \times 10^9/l$ ), wie z. B. Patienten mit CLL, für die möglicherweise ein höheres Risiko eines besonders schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms besteht, sollen nur mit besonderer Vorsicht behandelt werden. Diese Patienten sollen während der ersten Infusion sehr engmaschig überwacht werden. Während der ersten Infusion soll bei diesen Patienten eine verminderte Infusionsgeschwindigkeit erwogen oder die Dosierung des ersten Behandlungszyklus auf zwei Tage verabreicht werden. Sofern die Lymphozytenzahl weiterhin  $> 25 \times 10^9/l$  ist, gilt Letzteres auch für alle weiteren Behandlungszyklen.

Bei 77 % der mit Rituximab behandelten Patienten ist es zu infusionsbedingten Nebenwirkungen jeglicher Art gekommen (einschließlich des Zytokin-Freisetzungssyndroms, begleitet von Hypotonie und Bronchospasmus, bei 10 % der Patienten) (siehe Abschnitt 4.8). Üblicherweise sind diese Symptome nach Unterbrechung der Infusion von Rituximab und Verabreichung eines Antipyretikums und Antihistaminikums reversibel. Gelegentlich kann die Gabe von Sauerstoff, intravenöser Kochsalzinfusion oder Bronchodilatoren und Glucocorticoiden erforderlich werden. Siehe auch Zytokin-Freisetzungssyndrom wie oben beschrieben, bezüglich schwerer Nebenwirkungen.

Es liegen Berichte über anaphylaktische und andere Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten nach der intravenösen Verabreichung von Proteinen vor. Im Gegensatz zum Zytokin-Freisetzungssyndrom treten echte Überempfindlichkeitsreaktionen typischerweise innerhalb von Minuten nach Infusionsbeginn auf. Für den Fall einer allergischen Reaktion während einer Verabreichung von Rituximab sollen Arzneimittel zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen, wie z. B. Epinephrin (Adrenalin), Antihistaminika und Glucocorticoide, für den sofortigen Einsatz zur Verfügung stehen. Klinische Manifestationen einer Anaphylaxie können denen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (Beschreibung siehe oben) ähnlich sein. Nebenwirkungen, die einer Überempfindlichkeitsreaktion zugeordnet werden können, sind weniger häufig berichtet worden als solche, die einer Zytokinfreisetzung zugeordnet werden.

In einigen Fällen sind die folgenden zusätzlichen Reaktionen berichtet worden: Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, Lungenödem und akute, reversible Thrombozytopenie.

Da es während der Anwendung von Rituximab zu einem Blutdruckabfall kommen kann, sollte das vorübergehende Absetzen antihypertensiver Arzneimittel 12 Stunden vor einer Infusion von Rituximab in Erwägung gezogen werden.

#### *Herzerkrankungen*

Bei mit Rituximab behandelten Patienten traten Angina pectoris, Herzarrhythmien wie Vorhofflimmern und -flimmern, Herzinsuffizienz und/oder Myokardinfarkt auf. Daher sollten Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen und/oder kardiotoxischer Chemotherapie engmaschig überwacht

werden.

#### *Hämatologische Toxizitäten*

Obwohl Rituximab als Monotherapie nicht myelosuppressiv wirkt, sollte eine geplante Behandlung von Patienten mit einer Zahl der neutrophilen Granulozyten  $< 1,5 \times 10^9/l$  und/oder einer Zahl der Thrombozyten  $< 75 \times 10^9/l$  nur mit Vorsicht erfolgen, da die klinischen Erfahrungen bei diesen Patienten limitiert sind. Rituximab wurde bei 21 Patienten, die einer autologen Knochenmarkstransplantation unterzogen wurden, sowie in anderen Risikogruppen mit vermutlich reduzierter Knochenmarkfunktion angewendet, ohne dass eine Myelotoxizität induziert wurde.

Regelmäßige Kontrollen des großen Blutbilds, einschließlich der Neutrophilen- und Thrombozytenzahl, sollten während der Behandlung mit Rituximab durchgeführt werden.

#### *Infektionen*

Während der Behandlung mit Rituximab können schwerwiegende Infektionen, einschließlich Todesfälle, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Rituximab darf Patienten nicht verabreicht werden, bei denen eine aktive, schwere Infektion (wie z. B. Tuberkulose, Sepsis und opportunistische Infektionen, siehe Abschnitt 4.3) vorliegt.

Vorsicht ist bei der ärztlichen Verordnung von Rituximab an Patienten geboten, die rezidivierende oder chronische Infekte in der Vorgeschichte aufweisen oder an Grundkrankheiten leiden, die das Auftreten schwerer Infektionen begünstigen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die Rituximab erhielten, wurden Fälle einer Hepatitis-B-Reaktivierung berichtet, einschließlich fulminanter Hepatitis mit tödlichem Ausgang. In den meisten Fällen erhielten diese Patienten auch eine zytotoxische Chemotherapie. Es liegen begrenzte Informationen aus einer Studie zur Behandlung von Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL vor, die vermuten lassen, dass die Behandlung mit Rituximab auch den Ausgang einer primären Hepatitis-B-Infektion verschlechtern kann. Bei allen Patienten soll vor Beginn der Behandlung mit Rituximab eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus (HBV) durchgeführt werden. Diese sollte mindestens den HBsAg-Status und den HBcAb-Status beinhalten und kann, gemäß lokalen Empfehlungen, mit weiteren geeigneten Markern ergänzt werden. Patienten mit aktiver Hepatitis-B-Erkrankung dürfen nicht mit Rituximab behandelt werden. Patienten mit einer positiven Hepatitis-B-Serologie (entweder HBsAg oder HBcAb) sollen vor Behandlungsbeginn einen Spezialisten für Lebererkrankungen aufsuchen und gemäß lokalen medizinischen Standards überwacht und angeleitet werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern.

Seit Markteinführung wurde sehr selten über Fälle progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) im Zusammenhang mit der Anwendung von Rituximab in den Indikationen NHL und CLL berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrzahl der Patienten erhielt Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie oder als Teil einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation.

#### *Immunisierung*

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen, nach einer Therapie mit Rituximab bei Patienten mit NHL und CLL wurde nicht untersucht und eine Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen. Patienten, die mit Rituximab behandelt werden, können eine Impfung mit inaktiven Impfstoffen erhalten. Jedoch können die Ansprechraten auf inaktivierte Impfstoffe reduziert sein. In einer nicht randomisierten Studie hatten Patienten mit rezidivierendem niedriggradigem NHL, die eine Rituximab-Monotherapie erhielten, im Vergleich zu einer gesunden unbehandelten Kontrollgruppe eine niedrigere Ansprechraten auf eine Impfung mit dem Recall-Antigen Tetanus (16 % gegenüber 81 %) und dem Neoantigen Keyhole Limpet Hämocyanin (KLH) (4 % gegenüber 76 %; bewertet wurde ein über 2-facher Anstieg des Antikörpertiters). Bei Patienten mit CLL sind in Anbetracht der Ähnlichkeit der Erkrankungen ähnliche Ergebnisse zu erwarten. Allerdings wurde dies nicht in klinischen Studien untersucht.

Die mittleren Antikörpertiter gegen eine Reihe von Antigenen (*Streptococcus pneumoniae*, Influenza A, Mumps, Rubella, Varizellen) blieben bezogen auf die Werte vor Behandlungsbeginn über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten nach der Behandlung mit Rituximab stabil.

### *Hautreaktionen*

Schwere Hautreaktionen wie toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und Stevens-Johnson-Syndrom, einige mit tödlichem Ausgang, sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Für den Fall, dass ein derartiges Ereignis eintritt und bei dem ein möglicher Zusammenhang mit Rituximab vermutet wird, ist die Behandlung dauerhaft einzustellen.

### Rheumatoide Arthritis, Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis

#### *Methotrexat(MTX)-naive Patienten mit rheumatoider Arthritis*

Die Anwendung von Rituximab bei Methotrexat(MTX)-naiven Patienten wird nicht empfohlen, da kein positives Nutzen-Risikoverhältnis festgestellt werden konnte.

#### *Infusionsbedingte Reaktionen*

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Rituximab und infusionsbedingten Reaktionen (IRR), die mit der Freisetzung von Zytokinen und/oder anderer chemischer Mediatoren zusammenhängen können. Vor jeder Infusion von Rituximab sollte immer eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum und einem Antihistaminikum verabreicht werden. Um die Häufigkeit und den Schweregrad von IRR zu verringern, sollte bei rheumatoider Arthritis ebenfalls eine Prämedikation mit Glucocorticoiden verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

Schwere IRR mit tödlichem Ausgang sind nach der Markteinführung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis berichtet worden. Die meisten infusionsbedingten Reaktionen, die bei rheumatoider Arthritis in klinischen Studien berichtet wurden, waren von leichtem bis mittlerem Schweregrad. Die häufigsten Symptome waren allergische Reaktionen, die sich als Kopfschmerzen, Juckreiz, Hustenreiz, Rötung, Ausschlag, Urtikaria, Hypertonie und Fieber äußerten. Der Anteil an Patienten, bei denen sich Infusionsreaktionen zeigten, war im Allgemeinen nach der ersten Infusion eines jeden Behandlungszyklus höher als nach der zweiten Infusion. Die Häufigkeit infusionsbedingter Reaktionen nahm mit weiteren Behandlungszyklen ab (siehe Abschnitt 4.8). Die berichteten Reaktionen waren im Allgemeinen nach Unterbrechung der Infusion von Rituximab oder Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit und Verabreichung eines Antipyretikums und Antihistaminikums reversibel. Gelegentlich kann die Gabe von Sauerstoff, intravenöser Kochsalzinfusion oder Bronchodilatoren und Glucocorticoiden erforderlich werden. Patienten mit vorbestehenden kardialen Erkrankungen und Patienten, bei denen in der Vorgeschichte kardiopulmonale Nebenwirkungen aufgetreten sind, müssen engmaschig überwacht werden. Je nach Schweregrad der IRR und der notwendigen Maßnahmen muss die Anwendung von Rituximab vorübergehend oder dauerhaft eingestellt werden. In den meisten Fällen kann nach vollständigem Abklingen der Symptome die Infusion mit einer Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit um 50 % (z. B. von 100 mg/h auf 50 mg/h) weiter verabreicht werden.

Arzneimittel zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Epinephrin (Adrenalin), Antihistaminika und Glucocorticoide, sollten zum sofortigen Gebrauch bereitstehen, falls es während der Anwendung von Rituximab zu einer allergischen Reaktion kommt.

Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Rituximab bei Patienten mit mäßiger Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III) oder schweren, unkontrollierten kardiovaskulären Erkrankungen vor. Bei Patienten, die mit Rituximab behandelt worden waren, wurde das Auftreten vorbestehender ischämisch kardialer Erkrankungen symptomatisch. Es wurden z. B. Angina pectoris sowie Vorhofflimmern und -flattern beobachtet. Deshalb sollte bei Patienten mit einer bekannten kardialen Vorgeschichte und bei Patienten, bei denen in der Vorgeschichte kardiopulmonale Nebenwirkungen aufgetreten sind, vor der Behandlung mit Rituximab das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen durch Infusionsreaktionen in Betracht gezogen werden. Diese Patienten sollten während der Anwendung von Rituximab engmaschig überwacht werden. Da es während der Infusion von Rituximab zu einem Blutdruckabfall kommen kann, sollte das vorübergehende Absetzen antihypertensiver Arzneimittel 12 Stunden vor einer Infusion von Rituximab in Erwägung gezogen werden.

IRR bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis waren

vergleichbar zu den in klinischen Studien beobachteten Reaktionen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (siehe Abschnitt 4.8).

#### *Herzerkrankungen*

Bei mit Rituximab behandelten Patienten traten Angina pectoris, Herzarrhythmien wie Vorhofflattern und -flimmern, Herzinsuffizienz und/oder Myokardinfarkt auf. Daher sollten Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen engmaschig überwacht werden (siehe oben, Infusionsbedingte Reaktionen).

#### *Infektionen*

Aufgrund des Wirkmechanismus von Rituximab und der Tatsache, dass B-Zellen eine wichtige Rolle bei der Erhaltung der Immunantwort spielen, haben Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Infektionen nach einer Behandlung mit Rituximab (siehe Abschnitt 5.1). Während der Behandlung mit Rituximab können schwerwiegende Infektionen, einschließlich Todesfälle, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Rituximab darf Patienten nicht verabreicht werden, bei denen eine aktive schwere Infektion (wie z. B. Tuberkulose, Sepsis und opportunistische Infektionen, siehe Abschnitt 4.3) oder eine stark eingeschränkte Immunabwehr vorliegt (z. B. bei stark reduzierter CD4- oder CD8-Zellzahl). Vorsicht ist bei der ärztlichen Verordnung von Rituximab an Patienten geboten, die rezidivierende oder chronische Infekte in der Vorgeschichte aufweisen oder an Grunderkrankungen leiden, die das Auftreten schwerer Infektionen begünstigen, z. B. bei Hypogammaglobulinämie (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, den Immunglobulinspiegel vor der Einleitung einer Behandlung mit Rituximab zu bestimmen.

Bei Patienten, die von Anzeichen oder Symptomen einer Infektion im Anschluss an eine Behandlung mit Rituximab berichten, sollten diese rasch abgeklärt und die Patienten entsprechend behandelt werden. Vor einem weiteren Behandlungszyklus mit Rituximab sind die Patienten erneut auf ein potenzielles Infektionsrisiko zu untersuchen.

In sehr seltenen Fällen wurde von tödlich verlaufender progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) nach der Anwendung von Rituximab zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis und von Autoimmunerkrankungen einschließlich systemischem Lupus erythematoses (SLE) und Vaskulitis, berichtet.

#### *Hepatitis-B-Infektionen*

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis, die Rituximab erhielten, wurden Fälle einer Hepatitis-B-Reaktivierung berichtet, einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang.

Bei allen Patienten soll vor Beginn der Behandlung mit Rituximab eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus (HBV) durchgeführt werden. Diese sollte mindestens den HBsAg-Status und den HBcAb-Status beinhalten und kann, gemäß lokalen Empfehlungen, mit weiteren geeigneten Markern ergänzt werden. Patienten mit aktiver Hepatitis-B-Erkrankung dürfen nicht mit Rituximab behandelt werden. Patienten mit einer positiven Hepatitis-B-Serologie (entweder HBsAg oder HBcAb) sollen vor Behandlungsbeginn einen Spezialisten für Lebererkrankungen aufsuchen und gemäß lokalen medizinischen Standards überwacht und angeleitet werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern.

#### *Syäte Neutropenie*

Vor jedem Zyklus mit Rituximab sowie in regelmäßigen Abständen bis zu 6 Monate nach Beendigung der Behandlung und bei Anzeichen und Symptomen einer Infektion ist eine Bestimmung der Anzahl der Neutrophilen im Blut durchzuführen (siehe Abschnitt 4.8).

#### *Hautreaktionen*

Schwere Hautreaktionen wie toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und Stevens-Johnson-Syndrom, einige mit tödlichem Ausgang, sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Für den Fall, dass ein derartiges Ereignis eintritt und bei dem ein möglicher Zusammenhang mit Rituximab vermutet wird, ist die Behandlung dauerhaft einzustellen.

### *Immunisierung*

Der Arzt sollte den Impfstatus von Patienten überprüfen und die gültigen Impfeempfehlungen für Schutzimpfungen vor der Behandlung mit Rituximab beachten. Die Impfung sollte mindestens vier Wochen vor der ersten Anwendung von Rituximab abgeschlossen sein.

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen nach einer Therapie mit Rituximab wurde nicht untersucht. Deshalb wird eine Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen während der Behandlung mit Rituximab oder bei verringerten peripheren B-Zell-Werten nicht empfohlen.

Patienten, die mit Rituximab behandelt werden, können eine Impfung mit inaktivierten Impfstoffen erhalten. Jedoch kann die Ansprechrate auf inaktivierte Impfstoffe reduziert sein. In einer randomisierten Studie hatten Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Rituximab und Methotrexat behandelt worden waren, und Patienten, die nur Methotrexat erhalten hatten, 6 Monate nach der Behandlung mit Rituximab vergleichbare Ansprechraten bei einer Impfung mit dem Recan-Antigen Tetanus (39 % gegenüber 42 %), reduzierte Raten beim Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff (43 % gegenüber 82 %, gegen mindestens 2 Serotypen von Pneumokokken-Antikörpern) und dem Neoantigen KHL (47 % gegenüber 93 %). Sollte während der Behandlung mit Rituximab eine Impfung mit inaktiven Impfstoffen notwendig werden, sollte diese mindestens 4 Wochen vor dem nächsten Zyklus mit Rituximab abgeschlossen sein.

Die Erfahrung bei rheumatoider Arthritis über einen Zeitraum von 1 Jahr zeigte, dass nach wiederholter Behandlung mit Rituximab der Anteil an Patienten mit positiven Antikörpertitern gegen *S. pneumoniae*, Influenza, Mumps, Rubella, Varizellen und dem Tetanus-Toxin im Allgemeinen ähnlich war wie zu Beginn der Behandlung mit Rituximab.

### *Gleichzeitige/sequenzielle Anwendung anderer DMARDs bei rheumatoider Arthritis*

Die gleichzeitige Anwendung von Rituximab mit anderen antirheumatischen Behandlungen als die in den Abschnitten Anwendungsgebiete und Dosierung bei rheumatoider Arthritis angegebenen, wird nicht empfohlen.

Es liegen begrenzte Daten aus klinischen Studien vor, um die Sicherheit der sequenziellen Anwendung anderer DMARDs (einschließlich TNF-Hemmern und anderen Biologika) nach der Anwendung von Rituximab vollständig zu beurteilen (siehe Abschnitt 4.5). Die verfügbaren Daten zeigen, dass der Anteil klinisch relevanter Infektionen unverändert ist, wenn diese Therapien bei Patienten angewendet werden, die zuvor mit Rituximab behandelt worden sind. Wenn im Anschluss an eine Behandlung mit Rituximab Biologika und/oder DMARDs angewendet werden, sind die Patienten jedoch engmaschig auf Anzeichen von Infektionen zu überwachen.

### *Malignome*

Immunmodulatorische Arzneimittel können das Risiko von Malignomen erhöhen. Aufgrund der begrenzten Erfahrung mit Rituximab bei der Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis (siehe Abschnitt 4.8) scheinen die gegenwärtigen Daten nicht auf ein erhöhtes Risiko von Malignomen hinzudeuten. Jedoch kann derzeit ein mögliches Risiko zur Entwicklung von soliden Tumoren nicht ausgeschlossen werden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Zurzeit liegen nur wenige Daten über mögliche Wechselwirkungen zwischen Rituximab und anderen Arzneimitteln vor.

Bei Patienten mit CLL scheint die gleichzeitige Gabe von Rituximab keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Fludarabin und Cyclophosphamid zu zeigen. Ebenso zeigten Fludarabin und Cyclophosphamid keine sichtbaren Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Rituximab.

Die gleichzeitige Verabreichung von Methotrexat hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rituximab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Patienten, die Titer von humanen Anti-Maus-Antikörpern oder humanen antichimären Antikörpern (HAMA/HACA) aufweisen, können allergische oder Überempfindlichkeitsreaktionen entwickeln, wenn sie zusätzlich mit anderen diagnostischen oder therapeutischen monoklonalen Antikörpern behandelt werden.

283 Patienten mit rheumatoider Arthritis erhielten nach der Behandlung mit Rituximab eine nachfolgende Therapie mit einem biologischen DMARD. Bei diesen Patienten betrug die Rate klinisch relevanter Infektionen während der Behandlung mit Rituximab 6,01 pro 100 Patientenjahre, gegenüber 4,97 pro 100 Patientenjahre nach der Behandlung mit dem biologischen DMARD.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Verhütung bei Männern und Frauen

Wegen der langen Retentionszeit von Rituximab bei Patienten mit B-Zell-Depletion müssen Frauen im gebärfähigen Alter während und weitere 12 Monate nach der Behandlung mit Rituximab wirksame kontrazeptive Methoden anwenden.

##### Schwangerschaft

Immunglobuline der Klasse G können die Plazentaschranke passieren. Die B-Zell-Werte bei neugeborenen Menschen nach der Anwendung von Rituximab bei der Mutter sind im Rahmen klinischer Studien nicht untersucht worden. Es liegen keine hinreichenden und gut kontrollierten Daten aus Studien bei schwangeren Frauen vor. Bei einigen Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Rituximab ausgesetzt waren, wurde jedoch über eine vorübergehende B-Zell-Depletion und Lymphozytopenie berichtet. Ähnliche Effekte wurden auch in tierexperimentellen Studien beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Aus diesen Gründen sollte Rituximab nur dann bei Schwangeren angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Rituximab in die Muttermilch übertritt. Da jedoch mütterliche IgG in die Milch übertreten und Rituximab in der Milch säugender Affen nachgewiesen wurde, sollten Frauen während und weitere 12 Monate nach der Behandlung mit Rituximab nicht stillen.

##### Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keine schädlichen Auswirkungen von Rituximab auf die Reproduktionsorgane.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Rituximab auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt, obgleich die pharmakologische Wirkung und die bisher beobachteten Nebenwirkungen erwarten lassen, dass Rituximab keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils (Non-Hodgkin-Lymphom und chronische lymphatische Leukämie)

Das Gesamtsicherheitsprofil von Rituximab beim Non-Hodgkin-Lymphom und bei der chronischen

lymphatischen Leukämie basiert auf Patientendaten aus klinischen Studien und aus der Überwachung nach der Markteinführung. Diese Patienten wurden mit Rituximab als Monotherapie (in Form einer Induktionstherapie oder einer Erhaltungstherapie nach einer Induktionstherapie) oder in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt.

Die am meisten beobachteten Nebenwirkungen waren bei Patienten, die Rituximab erhielten, IRR, die bei den meisten Patienten während der ersten Infusion auftraten. Die Inzidenz infusionsbedingter Symptome nimmt mit weiteren Infusionen deutlich ab und betrug nach der achten Verabreichung von Rituximab weniger als 1 %.

In klinischen Studien traten Infektionen (vorwiegend bakterielle und virale Infektionen) bei ungefähr 30-55 % der Patienten mit einem NHL und bei 30-50 % der Patienten mit CLL auf.

Die am meisten berichteten oder beobachteten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren:

- IRR (einschließlich Zytokin-Freisetzungssyndrom, Tumorlysesyndrom), siehe Abschnitt 4.4.
- Infektionen, siehe Abschnitt 4.4.
- Kardiovaskuläre Ereignisse, siehe Abschnitt 4.4.

Weitere berichtete schwerwiegende Nebenwirkungen schlossen eine Hepatitis-B-Reaktivierung sowie PML ein (siehe Abschnitt 4.4).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen von Rituximab als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapeutika sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Nebenwirkungen, die nur während der Überwachung nach der Markteinführung identifiziert wurden und für die daher keine Häufigkeiten berechnet werden konnten, sind unter „nicht bekannt“ gelistet.

**Tabelle 1 Nebenwirkungen, die in klinischen Studien oder während der Überwachung nach der Markteinführung bei Patienten mit einer Non-Hodgkin-Lymphom Erkrankung oder mit einer chronischen lymphatischen Leukämie beobachtet wurden, die Rituximab als Monotherapie/Erhaltungstherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie erhielten**

| Systemorganklassen                                  | Sehr häufig  | Häufig  | Gelegentlich   | Selten  | Sehr selten   | Nicht bekannt                  |
|---|--|---|--|---|---|--------------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>      | Bakterielle Infektionen, virale Infektionen, *Bronchitis         | Sepsis, *Pneumonie, *febrile Infektion, *Herpes zoster, *Infektion des Respirationstrakts, Pilzinfektionen, Infektionen unbekannter Genese, *akute Bronchitis, *Sinusitis, Hepatitis B <sup>1</sup> |  | Schwerwiegende Virusinfektion <sup>2</sup> , Pneumocystis jirovecii | PML   |                                |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> | Neutropenie, Leukopenie, *febrile Neutropenie, *Thrombozytopenie | Anämie, *Panzytopenie, *Granulozytopenie  | Gerinnungsstörungen, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Lymphadenopathie |   | Vorübergehender Anstieg der IgM-Serumspiegel <sup>3</sup> | Späte Neutropenie <sup>3</sup> |

| Systemorganklasse   | Sehr häufig                             | Häufig   | Gelegentlich   | Selten   | Sehr selten   | Nicht bekannt  |
|---|---|--|--|--|---|--|
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                              | Infusionsbedingte Reaktionen, Angioödem | Überempfindlichkeit  |  | Anaphylaxie  | Tumorlysesyndrom, Zytokin-Freisetzungssyndrom <sup>4</sup> , Serumkrankheit   | Infusionsbedingte akute reversible Thrombozytopenie <sup>4</sup> |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                      |   | Hyperglykämie, Gewichtsverlust, peripheres Ödem, Gesichtsödem, erhöhte LDH-Werte, Hypokalzämie                 |  |  |   |  |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                |   |  | Depression, Nervosität   |  |   |  |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                             |   | Parästhesie, Hypästhesie, Erregung, Schlaflosigkeit, Vasodilatation, Schwindel, Angstgefühle                   | Störung der Geschmacksempfindung   |  | Periphere Neuropathie, Gesichtsnervenlähmung <sup>5</sup>   | Kranial Neuropathie, Verlust anderer Sinne <sup>5</sup>          |
| <b>Augenerkrankungen</b>  |   | Störung der Tränenbildung, Konjunktivitis  |  |  | Schwerer Sehverlust <sup>5</sup>  |  |
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>                   |   | Tinnitus, Ohrenschmerzen   |  |  |   | Gehörverlust <sup>5</sup>  |
| <b>Herzerkrankungen</b>   |   | +Myokardinfarkt <sup>4</sup> und <sup>6</sup> , Arrhythmie, +Vorhofflimmern, Tachykardie, +Herzerkrankung      | +linksventrikuläres Versagen, +supraventrikuläre Tachykardie, +ventrikuläre Tachykardie, +Angina, +Myokardischämie, +Bradykardie | Schwere Herzerkrankungen <sup>4</sup> und <sup>6</sup> | Herzinsuffizienz <sup>4</sup> und <sup>6</sup>  |  |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>  |   | Hypertonie, orthostatische Hypotonie, Hypotonie  |  |  | Vaskulitis (vorwiegend kutan), leukozytolytische Vaskulitis   |  |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> |   | Bronchospasmus <sup>4</sup> , Atemwegserkrankung, Schmerzen in der Brust, Dyspnoe, vermehrtes Husten, Rhinitis | Asthma, Bronchiolitis obliterans, Lungenerkrankung, Hypoxie  | Interstitielle Lungenerkrankung <sup>7</sup>           | Respiratorische Insuffizienz <sup>4</sup>   | Lungeninfiltrate   |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                    | Übelkeit                                | Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Dysphagie, Stomatitis, Obstipation, Dyspepsie, Anorexie, Rachenreizung | Vergrößerung des Abdomens  |  | Magen-Darm-Perforation <sup>7</sup>   |  |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>         | Pruritus, Exanthem, +Alopezie           | Urtikaria, Schwitzen, Nachtschweiß, +Hauterkrankungen  |  |  | Schwere bullöse Hautreaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) <sup>7</sup> |  |

| Systemorganklassen  | Sehr häufig                                    | Häufig   | Gelegentlich                     | Selten | Sehr selten                 | Nicht bekannt |
|---|--|--|----------------------------------|--------|-----------------------------|---------------|
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>       |  | Hypertonie, Myalgie, Arthralgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen   |                                  |        |                             |               |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                         |  |  |                                  |        | Nierenversagen <sup>4</sup> |               |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> | Fieber, Schüttelfrost, Asthenie, Kopfschmerzen | Tumorschmerzen, Rötungen, Unwohlsein, Erkältungserscheinungen, <sup>+</sup> Fatigue, <sup>+</sup> Frösteln, <sup>+</sup> Multiorganversagen <sup>4</sup> | Schmerzen an der Infusionsstelle |        |                             |               |
| <b>Untersuchungen</b>   | Verminderte IgG-Serumspiegel                   |  |                                  |        |                             |               |

Für die Berechnung der Häufigkeiten der Nebenwirkungen wurden alle Schweregrade (vorwiegend bis schwerwiegend) berücksichtigt, außer bei den mit „+“ gekennzeichneten Nebenwirkungen. Bei diesen basiert die Berechnung der Häufigkeiten nur auf den schwerwiegenden Reaktionen ( $\geq$  Grad 3 der Common Toxicity Criteria des National Cancer Institute [NCI]). Nur die höchste Häufigkeit, die in einer Studie beobachtet wurde, ist gelistet.

<sup>1</sup>Einschließlich Reaktivierung und primären Infektionen, die Häufigkeitsangabe beruht auf dem R-FC-Arm bei rezidivierender/refraktärer CLL.

<sup>2</sup>Siehe auch unten, Abschnitt „Infektionen“.

<sup>3</sup>Siehe auch unten, Abschnitt „Hämatologische Nebenwirkungen“.

<sup>4</sup>Siehe auch unten, Abschnitt „Infusionsbedingte Reaktionen“. Seltene Todesfälle wurden berichtet.

<sup>5</sup>Anzeichen und Symptome kranialer Neuropathie. Traten zu verschiedenen Zeitpunkten bis zu einigen Monaten nach Beendigung der Rituximab-Therapie auf.

<sup>6</sup>Beobachtet vor allem bei Patienten mit vorausgegangenem kardialen Problemen und/oder kardiotoxischer Chemotherapie, und waren meistens mit infusionsbedingten Reaktionen verbunden.

<sup>7</sup>Einschließlich Todesfälle.

Die folgenden Ereignisse wurden als unerwünschte Ereignisse während klinischer Studien berichtet, jedoch ähnlich oder weniger häufig als im Rituximab-Behandlungsarm verglichen zum Kontrollarm: Hämatotoxizität, neutropenische Infektion, Harnwegsinfektionen, sensorische Störung, Fieber.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Anzeichen und Symptome, die auf eine infusionsbedingte Reaktion hindeuten, wurden in klinischen Studien bei mehr als 50 % der Patienten berichtet und wurden vorwiegend während der ersten Infusion, gewöhnlich innerhalb der ersten zwei Stunden, beobachtet. Diese Symptome umfassen hauptsächlich Fieber, Schüttelfrost und Rigor. Weitere Symptome sind Rötungen, Angioödem, Bronchospasmus, Erbrechen, Übelkeit, Urtikaria/Exanthem, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Rachenreizung, Rhinitis, Pruritus, Schmerzen, Tachykardie, Hypertonie, Hypotonie, Dyspnoe, Dyspepsie, Asthenie sowie die Symptome eines Tumorlysesyndroms. Schwere infusionsbedingte Reaktionen (wie Bronchospasmus oder Hypotonie) traten in bis zu 12 % der Fälle auf. Weitere Reaktionen, die in einigen Fällen berichtet wurden, waren Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, Lungenödem und akute, reversible Thrombozytopenie. Eine Verschlimmerung vorbestehender Herzbeschwerden, wie Angina pectoris oder Herzinsuffizienz sowie schwerwiegende Herzerkrankungen (Herzversagen, Myokardinfarkt, Vorhofflimmern), Lungenödem, Multiorganversagen, Tumorlysesyndrom, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Nierenversagen und respiratorische Insuffizienz wurden mit einer geringeren oder unbekanntem Häufigkeit berichtet. Die Inzidenz infusionsbedingter Symptome nahm mit weiteren Infusionen deutlich ab und betrug nach dem achten Behandlungszyklus mit Rituximab weniger als 1 %.

### *Infektionen*

Rituximab führte bei 70 %-80 % der Patienten zu einer B-Zell-Depletion, war aber nur bei einer Minderzahl von ihnen mit einer Abnahme der Immunglobuline im Serum verbunden.

Lokalisierte Candida-Infektionen sowie Herpes zoster wurden in randomisierten klinischen Studien mit einer höheren Inzidenz im Behandlungsarm mit Rituximab berichtet. Schwere Infektionen traten bei etwa 4 % der Patienten unter einer Monotherapie mit Rituximab auf. Eine höhere Häufigkeit an Infektionen insgesamt, einschließlich Grad 3 oder 4 Infektionen, wurde während der Erhaltungstherapie mit Rituximab über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren gegenüber der Beobachtungsgruppe berichtet. Während des 2-jährigen Behandlungszeitraums trat keine kumulative Toxizität im Sinne von berichteten Infektionen auf. Zusätzlich wurden bei der Behandlung mit Rituximab andere schwerwiegende Virusinfektionen, entweder neu auftretend, reaktiviert oder verschlimmert, von denen einige tödlich verliefen, berichtet. Die Mehrzahl der Patienten erhielt Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie oder als Teil einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation. Beispiele dieser schwerwiegenden Virusinfektionen sind Infektionen, die durch Herpesviren (Cytomegalievirus, Varicella-Zoster-Virus und Herpes-Simplex-Virus), das JC-Virus (progressive multifokale Leukoencephalopathie [PML]) oder das Hepatitis-C-Virus verursacht wurden. In klinischen Prüfungen wurde auch über tödlich verlaufende Fälle einer PML berichtet, die nach Krankheitsprogression und Wiederbehandlung aufgetreten sind. Es wurden Fälle einer Hepatitis-B-Reaktivierung berichtet, die meistens bei Patienten auftraten, die Rituximab in Kombination mit einer zytotoxischen Chemotherapie erhalten haben. Bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL betrug die Häufigkeit des Auftretens einer Hepatitis-B-Infektion Grad 3/4 (Reaktivierung und primäre Infektion) 2 % bei R-FC gegenüber 0 % bei FC. Bei Patienten mit einem vorbestehenden Kaposi-Sarkom und die Rituximab ausgesetzt waren, wurde ein Fortschreiten des Kaposi-Sarkoms beobachtet. Diese Fälle traten außerhalb der zugelassenen Indikationsbereiche und meistens bei HIV-positiven Patienten auf.

### *Hämatologische Nebenwirkungen*

In klinischen Studien mit Rituximab als 4-wöchige Monotherapie traten hämatologische Anomalien lediglich bei wenigen Patienten auf und waren üblicherweise leicht und reversibel. Schwere (Grad 3 und 4) Neutropenie wurde bei 4,2 % der Patienten, Anämie bei 1,1 % der Patienten und Thrombozytopenie bei 1,7 % der Patienten berichtet. Während der Erhaltungstherapie über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren mit Rituximab wurden Leukopenien und Neutropenien in einer höheren Inzidenz (5 % gegenüber 2 %; Grad 3/4 bzw. 10 % gegenüber 4 %; Grad 3/4) als in der Beobachtungsgruppe berichtet. Die Inzidenz von Thrombozytopenien war niedrig (< 1 %, Grad 3/4) und es gab keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In Studien mit Rituximab in Kombination mit Chemotherapie wurden während des Behandlungszyklus Grad 3/4 Leukopenien, Neutropenien und Panzytopenien im Allgemeinen mit einer höheren Frequenz gegenüber der Chemotherapiegruppe ohne Rituximab berichtet (Leukopenien 88 % bei R-CHOP gegenüber 79 % bei CHOP, 23 % bei R-FC gegenüber 12 % bei FC sowie Neutropenien 24 % bei R-CVP gegenüber 14 % bei CVP; 97 % bei R-CHOP gegenüber 88 % bei CHOP, 30 % bei R-FC gegenüber 19 % bei FC bei nicht vorbehandelter CLL und Panzytopenien 3 % bei R-FC gegenüber 1 % bei FC bei nicht vorbehandelter CLL). Jedoch war das erhöhte Auftreten von Neutropenien bei Patienten, die mit Rituximab und Chemotherapie behandelt worden sind, im Vergleich zu Patienten, die lediglich mit Chemotherapie behandelt worden sind, nicht mit einer höheren Inzidenz an Infektionen und parasitären Erkrankungen verbunden. In Studien bei nicht vorbehandelten Patienten und bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie wurde nach der Behandlung mit Rituximab plus FC bei bis zu 25 % der mit R-FC behandelten Patienten eine Verlängerung der Neutropenien (definiert als Neutrophilenzahl, die zwischen Tag 24 und Tag 42 nach der letzten Dosis unter  $1 \times 10^9/l$  liegt) oder ein verzögertes Auftreten einer Neutropenie (definiert als Neutrophilenzahl unter  $1 \times 10^9/l$  nach Tag 42 nach der letzten Dosis bei Patienten ohne vorangegangene verlängerte Neutropenie oder bei Patienten, die sich vor Tag 42 wieder erholt hatten) beobachtet. Es wurde kein Unterschied in der Inzidenz von Anämien berichtet. Einige Fälle einer späten Neutropenie wurden mehr als 4 Wochen nach der letzten Infusion von Rituximab berichtet. In der Studie zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit CLL hatten Patienten im Stadium Binet C im R-FC Behandlungsarm mehr unerwünschte Ereignisse als im FC Behandlungsarm (R-FC 83 % gegenüber FC 71 %). In der Studie zur Behandlung der rezidivierenden/refraktären CLL wurde bei 11 % der

Patienten in der R-FC-Gruppe und bei 9 % in der FC-Gruppe eine Thrombozytopenie Grad 3/4 berichtet.

In Studien mit Rituximab wurden bei Patienten mit Morbus Waldenström vorübergehende Anstiege der IgM-Serumspiegel nach Behandlungsbeginn beobachtet, die möglicherweise im Zusammenhang mit einer Hyperviskosität und den damit verbundenen Symptomen stehen. Der vorübergehend angestiegene IgM-Spiegel erreichte in der Regel innerhalb von 4 Monaten zumindest den Ausgangswert.

#### *Kardiovaskuläre Nebenwirkungen*

Kardiovaskuläre Reaktionen wurden bei 18,8 % der Patienten während klinischer Studien mit Rituximab als Monotherapie berichtet. Die am häufigsten gemeldeten Ereignisse waren Hypotonie und Hypertonie. Fälle von Arrhythmien der Grade 3 oder 4 (einschließlich ventrikulärer und supraventrikulärer Tachykardie) sowie Angina pectoris während der Infusion wurden berichtet. Während der Erhaltungstherapie war die Inzidenz von Herzerkrankungen der Grade 3 bis 4 bei Patienten, die mit Rituximab behandelt wurden, vergleichbar zur Beobachtungsgruppe. Kardiale Ereignisse wurden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (einschließlich Vorhofflimmern, Myokardinfarkt, linksventrikuläres Versagen, Myokardischämie) bei 3 % der Rituximab-Patienten und bei < 1 % der Patienten in der Beobachtungsgruppe berichtet. In klinischen Studien zur Untersuchung von Rituximab in Kombination mit Chemotherapie war die Inzidenz von Herzarrhythmien der Grade 3 und 4, vorwiegend supraventrikuläre Arrhythmien wie Tachykardien sowie Vorhofflattern und -flimmern, in der R-CHOP-Gruppe (14 Patienten, 6,9 %) höher als in der CHOP-Gruppe (3 Patienten, 1,5 %). Alle diese Arrhythmien traten entweder im Zusammenhang mit der Infusion von Rituximab auf oder hingen mit prädisponierenden Faktoren wie Fieber, Infektion, akutem Myokardinfarkt oder vorbestehender respiratorischer oder kardiovaskulärer Erkrankung zusammen. Es wurden keine Unterschiede zwischen der R-CHOP-Gruppe und der CHOP-Gruppe in der Inzidenz anderer kardialer Ereignisse der Grade 3 und 4, einschließlich Herzversagen, Myokarderkrankung oder Manifestation einer Koronararterienerkrankung, beobachtet. Die Gesamtinzidenz kardialer Erkrankungen der Grade 3 und 4 war bei CLL gering, sowohl in der Studie zur Erstlinienbehandlung der CLL (4 % bei R-FC, 3 % bei FC), als auch in der Studie zur Behandlung der rezidivierenden/refraktären CLL (4 % bei R-FC, 4 % bei FC).

#### *Respiratorisches System*

Fälle von interstitiellen Lungenerkrankungen, einige mit tödlichem Ausgang, wurden berichtet.

#### *Neurologische Erkrankungen*

Während der Behandlungsperiode (in der Induktionsphase, bestehend aus bis zu 8 Behandlungszyklen mit R-CHOP) erlitten 4 Patienten (2 %) in der R-CHOP-Gruppe, alle mit kardiovaskulären Risikofaktoren, einen thromboembolischen zerebrovaskulären Zwischenfall während des ersten Behandlungszyklus. In der Inzidenz anderer thromboembolischer Ereignisse gab es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dagegen erlitten 3 Patienten (1,5 %) aus der CHOP-Gruppe zerebrovaskuläre Ereignisse, die alle während der Nachbeobachtungsphase auftraten. Die Gesamtinzidenz von Erkrankungen des Nervensystems der Grade 3 und 4 war bei CLL gering, sowohl in der Studie zur Erstlinienbehandlung der CLL (4 % bei R-FC, 4 % bei FC), als auch in der Studie zur Behandlung der rezidivierenden/refraktären CLL (3 % bei R-FC, 3 % bei FC).

Es sind Fälle von posteriorem reversiblen Enzephalopathie-Syndrom (PRES)/reversiblem posteriorem Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS) berichtet worden. Anzeichen und Symptome beinhalteten visuelle Störungen, Kopfschmerzen, Krämpfe und eine veränderte geistige Verfassung, mit oder ohne damit einhergehender Hypertonie. Die Diagnose einer PRES/RPLS erfordert eine Bestätigung durch eine bildgebende Aufnahme des Gehirns. In den berichteten Fällen lagen bestätigte Risikofaktoren für PRES/RPLS vor, darunter die Grunderkrankung des Patienten, Hypertonie, immunsuppressive Therapie und/oder Chemotherapie.

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Eine Magen-Darm-Perforation, die in einigen Fällen zum Tod führte, wurde bei Patienten beobachtet,

die Rituximab zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms erhielten. In der Mehrzahl dieser Fälle wurde Rituximab mit einer Chemotherapie verabreicht.

#### *IgG-Serumspiegel*

In klinischen Studien zur Untersuchung von Rituximab als Erhaltungstherapie bei rezidivierendem/refraktärem follikulären Lymphom lagen die medianen IgG-Serumspiegel sowohl in der Beobachtungs- als auch in der Rituximab-Gruppe nach der Induktionstherapie unter dem unteren Normalwert (LLN = Lower Limit of Normal) ( $< 7 \text{ g/l}$ ). In der Beobachtungsgruppe stieg der mediane IgG-Serumspiegel nachfolgend auf Werte oberhalb des LLN an, in der Rituximab-Gruppe blieb er jedoch stabil. Der Anteil von Patienten mit IgG-Serumspiegeln unterhalb des LLN betrug in der Rituximab-Gruppe während des 2-jährigen Behandlungszeitraumes ungefähr 60 %, während er in der Beobachtungsgruppe abnahm (36 % nach 2 Jahren).

Wenige Fälle einer Hypogammaglobulinämie wurden bei Kindern und Jugendlichen, die mit Rituximab behandelt wurden, in der Spontanberichterstattung und in der Literatur beobachtet. In einigen Fällen war diese schwer und erforderte eine langfristige Substitutionstherapie mit Immunglobulinen. Die Folgen einer langfristigen B-Zell-Depletion bei Kindern und Jugendlichen sind nicht bekannt.

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und Stevens-Johnson-Syndrom, einige Fälle davon mit tödlichem Ausgang, sind sehr selten berichtet worden.

#### *Patientensubpopulationen - Rituximab-Monotherapie*

Ältere Patienten ( $\geq 65$  Jahre):

Die Inzidenz der Nebenwirkungen insgesamt (alle Schweregrade) war bei älteren Patienten und bei jüngeren Patienten ( $< 65$  Jahre) ähnlich; dasselbe gilt auch für Nebenwirkungen der Grade 3/4.

#### *Hohe Tumorlast*

Patienten mit hoher Tumorlast litten häufiger an Nebenwirkungen der Grade 3/4 als Patienten mit geringerer Tumorlast (25,6 % gegenüber 15,4 %). Die Inzidenz von Nebenwirkungen aller Schweregrade war in diesen beiden Gruppen ähnlich.

#### *Erneute Behandlung*

Der Prozentsatz an Patienten, die bei Wiederaufnahme der Therapie mit Rituximab über Nebenwirkungen berichteten, war ähnlich dem Prozentsatz erstbehandelter Patienten (Nebenwirkungen aller Schweregrade und der Grade 3/4).

#### *Patientensubpopulationen - Rituximab Kombinationstherapie*

Ältere Patienten ( $\geq 65$  Jahre)

Bei nicht vorbehandelter oder rezidivierender/refraktärer CLL war die Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen des Blut- und Lymphsystems der Grade 3 und 4 bei älteren Patienten höher als bei jüngeren Patienten ( $< 65$  Jahre).

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils (rheumatoide Arthritis)

Das Gesamtsicherheitsprofil von Rituximab bei rheumatoider Arthritis basiert auf Patientendaten aus klinischen Studien und aus der Überwachung nach Markteinführung.

Das Sicherheitsprofil von Rituximab bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis (RA) ist in den folgenden Abschnitten zusammengefasst. In klinischen Studien erhielten mehr als 3.100 Patienten mindestens einen Behandlungszyklus und wurden für die Dauer von 6 Monaten bis über 5 Jahre nachbeobachtet. Etwa 2.400 Patienten erhielten zwei oder mehr Behandlungszyklen, darunter über 1.000 Patienten, die 5 oder mehr Zyklen erhielten. Die aus den Erfahrungen nach der Markteinführung gesammelten Sicherheitsinformationen spiegeln das erwartete Nebenwirkungsprofil wider, welches in klinischen Studien mit Rituximab gesehen wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten erhielten 2 x 1.000 mg Rituximab im Abstand von zwei Wochen, sowie Methotrexat (10-25 mg/Woche). Die Infusionen von Rituximab wurden jeweils nach einer intravenösen Infusion von 100 mg Methylprednisolon verabreicht; die Patienten erhielten außerdem orales Prednison über einen Zeitraum von 15 Tagen.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die auf die Anwendung von Rituximab zurückgeführt wurden, waren IRR. Die Gesamtinzidenz der IRR in klinischen Studien betrug 23 % bei der ersten Infusion und nahm mit weiteren Infusionen ab. Schwerwiegende IRR traten gelegentlich (bei 0,5 % der Patienten) und überwiegend während des ersten Behandlungszyklus auf. Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, die in klinischen Prüfungen mit Rituximab zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis gesehen wurden, wurde nach der Markteinführung über progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) (siehe Abschnitt 4.4) und über Serumkrankheit-ähnliche Reaktionen berichtet.

**Tabelle 2 Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die in klinischen Studien oder während der Überwachung nach der Markteinführung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die Rituximab erhielten, berichtet wurden**

| Systemorganklasse   | Sehr häufig  | Häufig  | Gelegentlich  | Selten  | Sehr selten                      |
|---|--|---|---|---|----------------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                      | Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen   | Bronchitis, Sinusitis, Gastroenteritis, Tinea pedis |   |   | PML, Hepatitis-B-Reaktivierung   |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                 |  | Neutropenie <sup>1</sup>                            |   | Späte Neutropenie <sup>2</sup>                                    | Serumkrankheit-ähnliche Reaktion |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                                | <sup>3</sup> Infusionsbedingte Reaktionen (Hypertonie, Übelkeit, Hautausschlag)  |   | <sup>3</sup> Infusionsbedingte Reaktionen (generalisiertes Ödem, Bronchospasmus,  |   |                                  |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> | Fieber, Juckreiz, Urtikaria, Rachenreizung, Hitzegefühl, Hypotonie, Rhinitis, Rigor, Tachykardie, Müdigkeit, oropharyngeale Schmerzen, peripheres Ödem, Erythem) |   | pfeifende Atmung, Kehlkopfödem, angioneurotisches Ödem, generalisierter Juckreiz, Anaphylaxie, anaphylaktoide Reaktion) |   |                                  |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                        |  | Hypercholesterinämie                                |   |   |                                  |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                  |  | Depression, Angst                                   |   |   |                                  |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                               | Kopfschmerzen  | Parästhesie, Migräne, Schwindel, Ischialgie         |   |   |                                  |
| <b>Herzerkrankungen</b>   |  |   |   | Angina pectoris, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt | Vorhofflattern                   |

| Systemorganklasse   | Sehr häufig                          | Häufig  | Gelegentlich | Selten | Sehr selten  |
|---|--------------------------------------|---|--------------|--------|--|
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                |                                      | Dyspepsie, Diarrhö, gastroösophagealer Reflux, Ulzerationen im Mund, Oberbauchschmerzen |              |        |  |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>     |                                      | Alopezie  |              |        | toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b> |                                      | Arthralgie/Schmerzen der Skelettmuskulatur, Osteoarthritis, Bursitis                    |              |        |  |
| <b>Untersuchungen</b>   | Verringerte IgM-Spiegel <sup>4</sup> | Verringerte IgG-Spiegel <sup>4</sup>  |              |        |  |

<sup>1</sup> Häufigkeitskategorie abgeleitet aus Laborwerten, die als Teil routinemäßiger Laboruntersuchungen in klinischen Prüfungen erhoben wurden.

<sup>2</sup> Häufigkeitskategorie abgeleitet aus Daten nach der Markteinführung.

<sup>3</sup> Reaktionen, die während oder innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auftraten. Siehe auch unten „Infusionsbedingte Reaktionen“. IRR können als Folge einer Überempfindlichkeit und/oder aufgrund des Wirkmechanismus auftreten.

<sup>4</sup> Schließt Beobachtungen, die als Teil routinemäßiger Laboruntersuchungen erhoben wurden, ein.

<sup>5</sup> Einschließlich Todesfälle

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Mehrere Behandlungszyklen*

Das Nebenwirkungsprofil nach mehreren Behandlungszyklen scheint dem ähnlich zu sein, das nach der ersten Exposition beobachtet wird. Die Rate aller Nebenwirkungen nach der ersten Rituximab Exposition war während der ersten 6 Monate am höchsten und nahm anschließend ab. Dies ist überwiegend auf IRR (am häufigsten während des ersten Behandlungszyklus), auf eine Verschlimmerung der rheumatoiden Arthritis und auf Infektionen zurückzuführen, die alle in den ersten 6 Behandlungsmonaten häufiger auftraten.

#### *Infusionsbedingte Reaktionen*

Die häufigsten Nebenwirkungen nach Anwendung von Rituximab in klinischen Studien waren IRR. Bei 1.135 (36 %) von den 3.189 mit Rituximab behandelten Patienten kam es zu mindestens einer IRR. Davon traten bei 735 von 3.189 Patienten (23 %) die IRR nach der ersten Infusion der ersten Rituximab Exposition auf. Die Inzidenz der IRR nahm mit nachfolgenden Infusionen ab. In klinischen Studien hatten weniger als 1 % der Patienten (17 von 3.189 Patienten) eine schwerwiegende IRR. IRR vom CTC-Grad 4 sowie durch IRR bedingte Todesfälle wurden in den klinischen Studien nicht beobachtet. Der Anteil der Ereignisse vom CTC-Grad 3 und von IRR, die zum Therapieabbruch führten, wurde mit jedem Behandlungszyklus geringer und ab dem 3. Behandlungszyklus wurden entsprechende Ereignisse nur noch selten beobachtet. Die Prämedikation mit einem intravenös verabreichten Glucocorticoid verringerte sowohl die Häufigkeit als auch den Schweregrad von IRR signifikant (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Schwere IRR mit tödlichem Ausgang sind nach der Markteinführung berichtet worden.

In einer Studie zur Untersuchung der Sicherheit einer schnelleren Infusion mit Rituximab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis erhielten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die keine schwerwiegende IRR während oder innerhalb von 24 Stunden nach der ersten in der Studie erhaltenen Infusion erlitten hatten, eine 2-stündige intravenöse Infusion mit Rituximab. Patienten mit einer schweren Infusionsreaktion auf eine Therapie mit Biologika in der Vorgeschichte, die sie aufgrund der rheumatoiden Arthritis erhalten hatten, waren ausgeschlossen. Die Inzidenz, Arten

und der Schweregrad der IRR waren mit denen vergleichbar, die in der Vergangenheit beobachtet wurden. Es wurden keine schwerwiegenden IRR beobachtet.

#### *Infektionen*

Die Gesamtrate der Infektionen betrug bei den mit Rituximab behandelten Patienten ungefähr 94 pro 100 Patientenjahre. Die Infektionen waren überwiegend leicht bis mittelschwer und meistens Infektionen der oberen Atemwege sowie der Harnwege. Die Inzidenz der Infektionen, die schwerwiegend waren oder intravenös verabreichte Antibiotika erforderten, belief sich auf etwa 4 pro 100 Patientenjahre. Die Rate der schwerwiegenden Infektionen zeigte nach mehreren Behandlungszyklen mit Rituximab keine signifikante Zunahme. Infektionen der unteren Atemwege (einschließlich Pneumonie) wurden in klinischen Studien in den Rituximab-Gruppen mit ähnlicher Häufigkeit berichtet wie in den Kontrollarmen.

Es wurde über Fälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie mit tödlichem Ausgang nach der Anwendung von Rituximab zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen berichtet. Diese umfassen rheumatoide Arthritis und andere Autoimmunerkrankungen außerhalb der zugelassenen Indikationsbereiche, einschließlich systemischem Lupus Erythematoses (SLE) und Vasculitis.

Bei Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom, die Rituximab in Kombination mit einer zytotoxischen Chemotherapie erhielten, wurden Fälle einer Hepatitis-B-Reaktivierung berichtet (siehe Abschnitt Non-Hodgkin-Lymphom). Eine Hepatitis-B-Reaktivierung wurde sehr selten auch bei Patienten mit rheumatoider Arthritis berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Kardiovaskuläre Nebenwirkungen*

Schwerwiegende kardiale Ereignisse wurden bei mit Rituximab behandelten Patienten im Verhältnis von 1,3 pro 100 Patientenjahre gegenüber 1,3 pro 100 Patientenjahre in der Placebogruppe beobachtet. Die Anteile der Patienten mit kardialen Nebenwirkungen (alle oder schwerwiegende) nahmen im Verlauf mehrerer Behandlungszyklen nicht zu.

#### *Neurologische Ereignisse*

Es sind Fälle von posteriorem reversiblen Enzephalopathie-Syndrom (PRES) und reversiblen posteriorem Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS) berichtet worden. Anzeichen und Symptome beinhalteten visuelle Störungen, Kopfschmerzen, Krämpfe und eine veränderte geistige Verfassung, mit oder ohne damit einhergehender Hypertonie. Die Diagnose einer PRES/RPLS erfordert eine Bestätigung durch eine bildgebende Aufnahme des Gehirns. In den berichteten Fällen lagen bestätigte Risikofaktoren für PRES/RPLS vor, darunter die Grunderkrankung des Patienten, Hypertonie, immunsuppressive Therapie und/oder Chemotherapie.

#### *Neutropenie*

Unter Behandlung mit Rituximab wurden neutropenische Ereignisse beobachtet, von denen die meisten vorübergehend und von leichtem bis mittelschwerem Schweregrad waren. Eine Neutropenie kann einige Monate nach der Verabreichung von Rituximab auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

In den placebokontrollierten Phasen der klinischen Studien entwickelten 0,94 % (13/1.382) der mit Rituximab behandelten Patienten und 0,27 % (2/731) der mit Placebo behandelten Patienten eine schwere Neutropenie.

Neutropenische Ereignisse, einschließlich schwere, spät auftretende und anhaltende Neutropenie, sind nach der Markteinführung selten berichtet worden. Manche dieser Ereignisse waren mit tödlich verlaufenden Infektionen verbunden.

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und Stevens-Johnson-Syndrom, einige Fälle davon mit tödlichem Ausgang, sind sehr selten berichtet worden.

#### *Auffällige Laborwerte*

Hypogammaglobulinämie (IgG oder IgM unter dem Normalwert) wurde bei Patienten mit

rheumatoider Arthritis, die mit Rituximab behandelt wurden, beobachtet. Nach dem Absinken der IgG- oder IgM-Spiegel wurde kein Anstieg in der Rate der allgemeinen oder schwerwiegenden Infektionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Wenige Fälle einer Hypogammaglobulinämie wurden bei Kindern und Jugendlichen, die mit Rituximab behandelt wurden, in der Spontanberichterstattung und in der Literatur beobachtet. In einigen Fällen war diese schwer und erforderte eine langfristige Substitutionstherapie mit Immunglobulinen. Die Folgen einer langfristigen B-Zell-Depletion bei Kindern und Jugendlichen sind nicht bekannt.

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils (Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis)

In der klinischen Studie zur Behandlung von Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis wurden 99 Patienten mit Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> einmal wöchentlich über einen Zeitraum von vier Wochen) und Glucocorticoiden behandelt (siehe Abschnitt 5.1).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei den in Tabelle 3 aufgeführten Nebenwirkungen handelt es sich um alle unerwünschten Ereignisse, die in der Rituximab-Gruppe mit einer Inzidenz von  $\geq 5\%$  auftraten.

**Tabelle 3 Nebenwirkungen, die in der pivotalen klinischen Studie nach 6 Monaten bei  $\geq 5\%$  der mit Rituximab behandelten Patienten und mit einer größeren Häufigkeit auftraten als bei der Gruppe mit Vergleichspräparat**

| Körpersystem<br>Nebenwirkungen                                    | Rituximab (n = 99) |
|---|--------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                    |                    |
| Harnwegsinfektion   | 7 %                |
| Bronchitis  | 5 %                |
| Herpes zoster   | 5 %                |
| Nasopharyngitis   | 5 %                |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>               |                    |
| Thrombozytopenie  | 7 %                |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                              |                    |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom                                       | 5 %                |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                      |                    |
| Hyperkaliämie   | 5 %                |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                |                    |
| Insomnie  | 14 %               |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                             |                    |
| Schwindel   | 10 %               |
| Zittern   | 10 %               |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>  |                    |
| Hypertonie  | 12 %               |
| Hautrötung  | 5 %                |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> |                    |
| Husten  | 12 %               |
| Dyspnoe   | 11 %               |
| Epistaxis   | 11 %               |
| verstopfte Nase   | 6 %                |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                    |                    |
| Diarrhö   | 18 %               |
| Dyspepsie   | 6 %                |
| Obstipation   | 5 %                |

| Körpersystem<br>Nebenwirkungen                                      | Rituximab (n = 99) |
|---|--------------------|
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>           |                    |
| Akne  | 7 %                |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>       |                    |
| Muskelspasmen   | 18 %               |
| Arthralgie  | 15 %               |
| Rückenschmerzen   | 10 %               |
| Muskelschwäche  | 5 %                |
| Schmerzen der Skelettmuskulatur                                     | 5 %                |
| Schmerzen in den Gliedmaßen   | 5 %                |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |                    |
| periphere Ödeme   | 16 %               |
| <b>Untersuchungen</b>   |                    |
| verringertes Hämoglobin   | 6 %                |

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Infusionsbedingte Reaktionen*

In der klinischen Prüfung zur Behandlung von Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis waren IRR definiert als unerwünschte Ereignisse, die innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion auftraten und als solche von den Prüfarzten bei der Sicherheits-Patientenpopulation eingestuft wurden. Bei 12 % der 99 mit Rituximab behandelten Patienten trat mindestens eine IRR auf. Alle IRR waren vom CTC-Grad 1 oder 2. Die häufigsten IRR umfassten Zytokin-Freisetzungssyndrom, Hautrötungen, Rachenreizung und Tremor. Rituximab wurde in Kombination mit intravenösen Glucocorticoiden verabreicht, die die Inzidenz und den Schweregrad dieser Ereignisse verringern können.

#### *Infektionen*

Bei den 99 mit Rituximab behandelten Patienten lag die Gesamtrate der Infektionen zum Zeitpunkt des primären Endpunkts nach 6 Monaten bei ungefähr 237 pro 100 Patientenjahre (95 %-KI; 197-285). Die Infektionen waren überwiegend leicht bis mittelschwer und umfassten hauptsächlich Infektionen der oberen Atemwege, Herpes zoster und Infektionen der Harnwege.

Die Rate schwerwiegender Infektionen lag ungefähr bei 25 pro 100 Patientenjahre. Pneumonie war in der Rituximab-Gruppe die am häufigsten berichtete schwerwiegende Infektion und trat mit einer Häufigkeit von 4 % auf.

#### *Malignome*

In der klinischen Studie zur Behandlung von Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis betrug bei den mit Rituximab behandelten Patienten zum Zeitpunkt des allgemeinen Endes der klinischen Studie (als der letzte Patient die Nachbeobachtungsphase abgeschlossen hatte) die Inzidenz maligner Erkrankungen 2,00 pro 100 Patientenjahre. Basierend auf standardisierten Inzidenzraten scheint die Inzidenz maligner Erkrankungen ähnlich zu der zuvor bei Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis berichteten Inzidenz zu sein.

#### *Kardiovaskuläre Nebenwirkungen*

Kardiale Ereignisse traten zum primären Endpunkt nach 6 Monaten mit einer Rate von ungefähr 273 pro 100 Patientenjahre auf (95 %-KI; 149-470). Die Rate schwerwiegender kardialer Ereignisse lag bei 2,1 pro 100 Patientenjahre (95 %-KI; 3-15). Die am häufigsten berichteten Ereignisse waren Tachykardie (4 %) und Vorhofflimmern (3 %) (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Neurologische Ereignisse*

Bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen sind Fälle von posteriorem reversiblen Enzephalopathie-Syndrom (PRES) und reversiblen posteriorem Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS) berichtet worden. Anzeichen und Symptome beinhalteten visuelle Störungen, Kopfschmerzen, Krämpfe und eine veränderte geistige Verfassung, mit oder ohne damit einhergehender Hypertonie. Die Diagnose

einer PRES/RPLS erfordert eine Bestätigung durch eine bildgebende Aufnahme des Gehirns. In den berichteten Fällen lagen bestätigte Risikofaktoren für PRES/RPLS vor, darunter die Grunderkrankung des Patienten, Hypertonie, immunsuppressive Therapie und/oder Chemotherapie.

#### *Hepatitis-B-Reaktivierung*

Wenige Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung, einige davon mit tödlichem Ausgang, wurden bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis, die nach der Markteinführung mit Rituximab behandelt wurden, berichtet.

#### *Hypogammaglobulinämie*

Bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis, die mit Rituximab behandelt wurden, wurde eine Hypogammaglobulinämie beobachtet (IgA, IgG oder IgM unter dem unteren Normalwert). Nach 6 Monaten hatten in der aktiv kontrollierten, randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Nicht-Unterlegenheits-Studie in der Rituximab-Gruppe jeweils 27 %, 58 % bzw. 51 % der Patienten mit normalen Immunglobulinspiegeln bei Baseline niedrige IgA-, IgG- und IgM-Spiegel, verglichen mit jeweils 25 %, 50 % bzw. 46 % in der Cyclophosphamid-Gruppe. Bei Patienten mit niedrigen IgA-, IgG- oder IgM-Spiegeln wurde kein Anstieg in der Rate der Gesamtfektionen oder schwerwiegender Infektionen beobachtet.

#### *Neutropenie*

In der aktiv kontrollierten, randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Nicht-Unterlegenheits-Studie zur Untersuchung von Rituximab bei Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis trat bei 24 % der Patienten aus der Rituximab-Gruppe (ein Zyklus) und bei 23 % der Patienten aus der mit Cyclophosphamid behandelten Gruppe eine Neutropenie des CTC-Grades 3 oder höher auf. Eine Neutropenie war nicht mit einem Anstieg schwerwiegender Infektionen bei mit Rituximab behandelten Patienten verbunden. Die Auswirkung mehrerer Zyklen mit Rituximab auf die Entwicklung von Neutropenie bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis wurde in klinischen Prüfungen nicht untersucht.

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und Stevens-Johnson-Syndrom, einige Fälle davon mit tödlichem Ausgang, sind sehr selten berichtet worden.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Aus klinischen Prüfungen am Menschen liegen begrenzte Erfahrungen mit höheren Dosen als der zugelassenen Dosis der intravenösen Darreichungsform von Rituximab vor. Die höchste bisher am Menschen getestete Dosis von Rituximab beträgt 5.000 mg (2.250 mg/m<sup>2</sup>) und wurde in einer Dosis-skalationsstudie bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie getestet. Es wurden keine zusätzlichen Sicherheitssignale festgestellt.

Bei Patienten, die eine Überdosierung erhalten haben, ist die Infusion sofort abubrechen und eine engmaschige Überwachung der Patienten angezeigt.

Nach Markteinführung wurde über 5 Fälle einer Überdosierung mit Rituximab berichtet. In 3 Fällen wurde über kein unerwünschtes Ereignis berichtet. 2 unerwünschte Ereignisse wurden berichtet. Dies waren grippeähnliche Symptome bei einer Dosierung von 1,8 g Rituximab sowie ein tödliches Atemversagen bei einer Dosierung von 2 g Rituximab.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Substanzen, Monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC02

Rituzena ist ein biologisch/biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Rituximab bindet spezifisch an das Transmembran-Antigen CD20, ein nicht glykosyliertes Phosphoprotein, das auf Prä-B- und reifen B-Lymphozyten lokalisiert ist. Das Antigen wird auf > 95% aller Zellen von Non-Hodgkin-Lymphomen des B-Zell-Typs exprimiert.

CD20 ist sowohl auf gesunden als auch auf malignen B-Zellen zu finden, nicht jedoch auf hämatopoetischen Stammzellen, frühen Vorläuferzellen der B-Zellen, normalen Plasmazellen oder anderem normalem Gewebe. Nach der Antikörperbindung wird CD20 nicht internalisiert oder von der Zellmembran in die Umgebung abgegeben. CD20 zirkuliert nicht als freies Antigen im Plasma und konkurriert somit nicht um die Bindung des Antikörpers.

Das Fab-Fragment von Rituximab bindet an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten, und das Fc-Fragment kann immunologische Reaktionen bewirken, die eine B-Zell-Lyse vermitteln. Mögliche Mechanismen dieser Effektor-vermittelten Zell-Lyse beinhalten eine Komplement-abhängige Zytotoxizität (CDC), die aus der C1q-Bindung resultiert, eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC), die durch einen oder mehrere der Fcγ-Rezeptoren auf der Oberfläche von Granulozyten, Makrophagen und NK-Zellen vermittelt wird. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Bindung von Rituximab an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten einen durch Apoptose vermittelten Zelltod auslöst.

Die Zahl der peripheren B-Zellen sank nach Verabreichung der ersten Dosis von Rituximab unter den Normalwert. Bei Patienten, die wegen hämatologischer Malignome behandelt worden waren, begannen sich die B-Zellen innerhalb von 6 Monaten Behandlung zu regenerieren, wobei im Allgemeinen innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Therapie wieder Normalwerte gemessen wurden. Dies kann allerdings bei manchen Patienten auch länger dauern (bis zu einer medianen Regenerationszeit von 23 Monaten nach der Induktionstherapie). Bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopischer Polyangiitis fiel die Anzahl peripherer B-Zellen im Blut nach zwei wöchentlichen Infusionen von Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> auf < 10 Zellen/Mikroliter und blieb bei den meisten Patienten bis zu Monat 6 auf diesem Niveau. Die Mehrzahl der Patienten (81 %) zeigten Anzeichen eines Wiederanstiegs der B-Zellen mit Spiegeln von > 10 Zellen/Mikroliter bis Monat 12 und 87 % der Patienten bis Monat 18.

Klinische Erfahrung beim Non-Hodgkin-Lymphom und bei der chronischen lymphatischen Leukämie

Follikuläres Lymphom

*Monotherapie*

Initiale Behandlung, einmal wöchentlich über vier Wochen

In der zentralen Studie erhielten 166 Patienten mit einem Rückfall oder chemotherapieresistentem niedriggradigem oder follikulärem B-Zell-NHL 375 mg/m<sup>2</sup> Rituximab als intravenöse Infusion einmal wöchentlich über vier Wochen. Die Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) in der *Intent-to-treat* (ITT)-Population betrug 48 % (95 %-Konfidenzintervall [KI<sub>95 %</sub>] 41 % – 56 %) mit 6 % vollständigem Ansprechen (complete response, CR) und 42 % teilweisem Ansprechen (partial response, PR). Die projizierte mediane Zeit bis zur Progression (time to progression, TTP) betrug bei Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten, 13,0 Monate. Eine Untergruppenanalyse ergab eine höhere ORR für Patienten mit den histologischen Untergruppen IWF B, C und D, verglichen mit

der Untergruppe IWF A (58 % gegenüber 12 %), eine höhere ORR für Patienten, deren größte Läsionen im Durchmesser kleiner als 5 cm waren, im Vergleich zu denen mit Durchmessern über 7 cm (53 % gegenüber 38 %), und eine höhere ORR bei Patienten mit chemosensitivem Rückfall im Vergleich zu Patienten mit chemoresistentem Rückfall (definiert als Ansprechdauer von weniger als 3 Monaten) (50 % gegenüber 22 %). Die ORR betrug bei Patienten mit vorausgegangener autologer Knochenmarktransplantation (autologous bone marrow transplant, ABMT) 78 % gegenüber 43 % bei Patienten ohne ABMT. Weder Alter, Geschlecht, Grad des Lymphoms, ursprüngliche Diagnose, Höhe der Tumorlast, normale oder hohe LDH-Werte noch das Vorliegen einer extranodalen Erkrankung zeigten einen statistisch signifikanten Effekt (exakter Fischer-Test) auf das Ansprechen gegenüber Rituximab. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang wurde zwischen den Ansprechraten und dem Knochenmarkbefall festgestellt. 40 % der Patienten mit Knochenmarkbefall sprachen auf das Medikament an, während dies auf 59 % der Patienten ohne Knochenmarkbefall zutraf ( $p = 0,0186$ ). Diese Beobachtung konnte durch eine schrittweise logistische Regressionsanalyse nicht bestätigt werden; folgende Kriterien wurden anhand dieser Analyse als prognostische Faktoren ermittelt: histologischer Typ, positiver bcl-2-Status vor Behandlungsbeginn, Nichtansprechen auf vorangehende Chemotherapie sowie hohe Tumorlast.

**Initiale Behandlung, einmal wöchentlich über acht Wochen**

In einer multizentrischen, einarmigen Studie erhielten 37 Patienten mit rezidivierendem oder chemoresistentem niedriggradigem oder follikulärem B-Zell-NHL Rituximab als intravenöse Infusion in der Dosierung von  $375 \text{ mg/m}^2$  einmal wöchentlich während acht Wochen. Die ORR betrug 57 % (95 %-Konfidenzintervall [KI] 41 %-73 %; CR 14 %, PR 43 %) mit einer projizierten medianen TTP von 19,4 Monaten (Schwankungsbereich 5,3 bis 38,9 Monate) bei Patienten, die auf die Behandlung ansprachen.

**Initiale Behandlung bei hoher Tumorlast, einmal wöchentlich über vier Wochen**

In den zusammengefassten Daten dreier Studien erhielten 39 Patienten mit einem rezidivierenden oder chemoresistenten niedriggradigen oder follikulären B-Zell-NHL mit hoher Tumorlast (Einzelläsionen  $\geq 10 \text{ cm}$  im Durchmesser)  $375 \text{ mg/m}^2$  Rituximab einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über vier Wochen. Die ORR betrug 36 % (KI<sub>95 %</sub> 21 %-51 %; CR 3 %, PR 33 %) mit einer medianen TTP von 9,6 Monaten (Schwankungsbereich 4,5 bis 26,8 Monate) bei Patienten, die auf die Behandlung ansprachen.

**Erneute Behandlung, einmal wöchentlich über vier Wochen**

In einer multizentrischen, einarmigen Studie wurden 58 Patienten mit rezidivierendem oder chemoresistentem niedriggradigem oder follikulärem B-Zell-NHL, die auf eine Vorbehandlung mit Rituximab ein objektives klinisches Ansprechen gezeigt hatten, erneut mit Rituximab behandelt, das ihnen einmal wöchentlich als intravenöse Infusion in einer Dosierung von  $375 \text{ mg/m}^2$  während vier Wochen verabreicht wurde. Drei dieser Patienten hatten vor ihrer Aufnahme in die Studie zwei Therapiezyklen mit Rituximab erhalten, sodass sie während der Studie einen dritten Behandlungszyklus bekamen. Zwei Patienten wurden in der Studie zweimal nachbehandelt. Für die 60 Behandlungen/wiederholungen im Rahmen der Studie betrug die ORR 38 % (KI<sub>95 %</sub> 26 %-51 %; CR 10 %, PR 28 %) mit einer projizierten medianen TTP von 17,8 Monaten (Schwankungsbereich 5,4-26,0) bei Patienten, die auf die Behandlung ansprachen. Dieses Resultat zeigt im Vergleich zur TTP, die im vorangehenden Behandlungszyklus mit Rituximab erzielt wurde (12,4 Monate), einen positiven Trend.

**Initiale Behandlung in Kombination mit einer Chemotherapie**

In einer offenen, randomisierten Studie erhielten insgesamt 322 nicht vorbehandelte Patienten mit einem follikulären Lymphom randomisiert entweder eine CVP-Chemotherapie (Cyclophosphamid  $750 \text{ mg/m}^2$ , Vincristin  $1,4 \text{ mg/m}^2$  - bis zu maximal 2 mg - am Tag 1 und Prednisolon  $40 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$  vom ersten bis zum fünften Tag) alle drei Wochen über acht Zyklen oder Rituximab  $375 \text{ mg/m}^2$  in Kombination mit CVP (R-CVP). Rituximab wurde am ersten Tag eines jeden Therapiezyklus verabreicht. Insgesamt wurden 321 Patienten (162 R-CVP, 159 CVP) behandelt und auf Wirksamkeit untersucht. Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten lag bei 53 Monaten. R-CVP zeigte einen signifikanten Nutzen gegenüber der CVP-Therapie bezogen auf den primären Endpunkt, der Zeit bis

zum Therapieversagen (27 Monate gegenüber 6,6 Monate,  $p < 0,0001$ , Log-Rank-Test). Der Anteil an Patienten mit einer Tumor-Ansprechrates (CR, CRu, PR) war in der R-CVP-Gruppe signifikant höher (80,9 %) ( $p < 0,0001$  Chi-Quadrat-Test) als in der CVP-Gruppe (57,2 %). Die Behandlung mit R-CVP verlängerte im Vergleich zu CVP signifikant die Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Eintreten des Todes (33,6 Monate gegenüber 14,7 Monate,  $p < 0,0001$ , Log-Rank-Test). Die mediane Ansprechdauer betrug in der R-CVP-Gruppe 37,7 Monate und in der CVP-Gruppe 13,5 Monate ( $p < 0,0001$ , Log-Rank-Test).

Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit zeigte für Patienten in der R-CVP-Gruppe einen signifikanten klinischen Unterschied verglichen mit Patienten in der CVP-Gruppe ( $p = 0,029$ , Log-Rank-Test, stratifiziert nach Zentrum). Die Überlebensrate nach 53 Monaten betrug für Patienten in der R-CVP-Gruppe 80,9 % verglichen mit 71,1 % für Patienten in der CVP-Gruppe.

Die Ergebnisse von drei weiteren randomisierten Studien, in denen Rituximab mit anderen Chemotherapien als CVP kombiniert wurde (CHOP, MCP, CHVP/Interferon- $\alpha$ ), zeigten ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Ansprechrates, der zeitabhängigen Parameter sowie der Gesamtüberlebenszeit. Die wichtigsten Ergebnisse aller vier Studien sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

**Tabelle 4 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse von vier randomisierten Phase-III-Studien zur Bewertung des Nutzens von Rituximab in Kombination mit verschiedenen Chemotherapien beim follikulären Lymphom**

| Studie  | Behandlung, n                    | Mediane Nachbeobachtungszeit, Monate | ORR, %     | CR, %    | Mediane TTF/PFS/EFS, Monate                                | OS-Rate, %                                     |
|---------|----------------------------------|--------------------------------------|------------|----------|--|--|
| M39021  | CVP, 159<br>R-CVP, 162           | 53                                   | 37,7<br>81 | 16<br>41 | Mediane TTP:<br>14,7<br>33,6<br>$p < 0,0001$               | nach 53 Monaten<br>71,1<br>80,9<br>$p = 0,029$ |
| GLSG'00 | CHOP, 205<br>R-CHOP, 223         | 18                                   | 90<br>96   | 17<br>20 | Mediane TTF:<br>2,6 Jahre<br>nicht erreicht<br>$p < 0,001$ | nach 18 Monaten<br>90<br>95<br>$p = 0,016$     |
| OSHO-39 | MCP, 96<br>R-MCP, 105            | 17                                   | 75<br>92   | 25<br>50 | Mediane PFS:<br>28,8<br>nicht erreicht<br>$p < 0,0001$     | nach 48 Monaten<br>74<br>87<br>$p = 0,0096$    |
| FL2000  | CHVP-IFN, 183<br>R-CHVP-IFN, 175 | 42                                   | 85<br>94   | 49<br>76 | Mediane EFS:<br>36<br>nicht erreicht<br>$p < 0,0001$       | nach 42 Monaten<br>84<br>91<br>$p = 0,029$     |

EFS: Ereignisfreies Überleben

TTP: Zeit bis zur Progression oder bis zum Eintreten des Todes PFS: Progressionsfreies Überleben

TTF: Zeit bis zum Therapieversagen

OS-Rate: Überlebensrate zum Zeitpunkt der Analysen

#### Diffuses großzelliges B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

In einer randomisierten, offenen Studie erhielten insgesamt 399 nicht vorbehandelte ältere Patienten (im Alter von 60 bis 80 Jahren) mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom entweder eine Standard-CHOP-Chemotherapie (Cyclophosphamid 750 mg/m<sup>2</sup>, Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, Vincristin 1,4 mg/m<sup>2</sup> - bis zu maximal 2 mg - am Tag 1 und Prednison 40 mg/m<sup>2</sup>/Tag vom ersten bis fünften Tag) alle drei Wochen über acht Zyklen oder Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> plus CHOP (R-CHOP). Rituzena wurde am ersten Tag des Therapiezyklus verabreicht.

Die abschließende Auswertung hinsichtlich der Wirksamkeit, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von ungefähr 31 Monaten, schloss alle randomisierten Patienten (197 CHOP, 202 R-CHOP) ein. Die zwei Behandlungsgruppen waren bezüglich der Merkmale der Grunderkrankung und des Krankheitszustandes gut ausgewogen. Die Abschlussanalyse bestätigte, dass die R-CHOP-Behandlung verbunden war mit einer klinisch relevanten und statistisch

signifikanten Verbesserung der ereignisfreien Überlebenszeit (dem primären Wirksamkeitsparameter, wobei Ereignisse als Tod, Rückfall oder Fortschreiten des Lymphoms oder Beginn einer neuen Behandlung gegen das Lymphom definiert waren) ( $p = 0,0001$ ). Kaplan-Meier-Schätzungen der medianen ereignisfreien Überlebenszeit betragen 35 Monate in der R-CHOP-Gruppe gegenüber 13 Monate in der CHOP-Gruppe. Dies entspricht einer Risikoverminderung um 41 %. Nach 24 Monaten betrug die Schätzung zur Gesamtüberlebenszeit in der R-CHOP-Gruppe 68,2 % gegenüber 57,4 % in der CHOP-Gruppe. Eine Folgeauswertung zur Gesamtüberlebenszeit, die mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten durchgeführt wurde, bestätigte den Nutzen der R-CHOP-Behandlung gegenüber der CHOP-Behandlung ( $p = 0,0071$ ) und zeigte eine Risikoverminderung um 32 %.

Die Auswertung aller sekundären Parameter (Ansprechraten, progressionsfreies Überleben, krankheitsfreies Überleben, Ansprechdauer) bestätigte das Behandlungsergebnis von R-CHOP gegenüber CHOP. Die Rate des vollständigen Ansprechens nach acht Zyklen betrug 76,2 % in der R-CHOP-Gruppe gegenüber 62,4 % in der CHOP-Gruppe ( $p = 0,0028$ ). Das Risiko einer Progression der Krankheit war um 46 % und das Risiko eines Rückfalls um 51 % verringert. In allen Patientenuntergruppen (eingeteilt nach Geschlecht, Alter, altersangepasstem Internationalen Prognose-Index [IPI], Ann Arbor Stadium, ECOG,  $\beta$ -2-Mikroglobulin, LDH, Albumin, B-Symptome, hoher Tumorlast, extranodalen Stellen, Beteiligung des Knochenmarks) lag das Risikoverhältnis für ereignisfreies Überleben und Gesamtüberlebenszeit (R-CHOP im Vergleich zu CHOP) bei weniger als 0,83 bzw. 0,95. R-CHOP war mit einer Verbesserung der Prognose sowohl für Patienten mit hohem als auch für Patienten mit geringem Risiko gemäß altersangepasstem IPI verbunden.

#### *Klinische Laborwerte*

Bei 67 auf humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA) untersuchten Patienten wurden keine Antikörper festgestellt. Von 356 auf HACA untersuchten Patienten waren 1,1 % (4 Patienten) positiv.

#### *Chronische lymphatische Leukämie*

In zwei offenen, randomisierten Studien erhielten insgesamt 817 nicht vorbehandelte Patienten mit CLL und 552 Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL entweder eine Chemotherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FC: Fludarabin 25 mg/m<sup>2</sup>, Cyclophosphamid 250 mg/m<sup>2</sup>, an den Tagen 1-3) alle vier Wochen über sechs Zyklen oder Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (R-FC). Rituximab wurde während des ersten Behandlungszyklus einen Tag vor der Chemotherapie in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> und am Tag 1 der nachfolgenden Behandlungszyklen in einer Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> verabreicht. Aus der Studie zur Behandlung der rezidivierenden/refraktären CLL wurden die Patienten ausgeschlossen, die zuvor mit monoklonalen Antikörpern behandelt wurden oder die refraktär auf Fludarabin oder Nukleosidanaloga waren (definiert als Nicht-Erreichen einer partiellen Remission über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten). Insgesamt wurden 810 Patienten (403 R-FC, 407 FC) der Studie mit nicht vorbehandelten Patienten (Tabelle 5a und Tabelle 5b) und 552 Patienten (276 R-FC, 276 FC) der Studie mit rezidivierender/refraktärer CLL (Tabelle 6) in Bezug auf Wirksamkeit ausgewertet.

In der Studie mit nicht vorbehandelten Patienten betrug das mediane progressionsfreie Überleben, nach einer medianen Beobachtungszeit von 48,1 Monaten, 55 Monate in der R-FC-Gruppe und 33 Monate in der FC-Gruppe ( $p < 0,0001$ , Log-Rank-Test). Die Analyse zum Gesamtüberleben zeigte einen signifikanten Nutzen der R-FC-Behandlung im Vergleich zur Chemotherapie mit FC allein ( $p = 0,0319$ , Log-Rank-Test) (Tabelle 5a). Der Nutzen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben wurde in den meisten Patientensubgruppen, die anhand des Ausgangserkrankungsrisikos analysiert wurden (d. h. Binet-Stadien A-C), durchgehend beobachtet (Tabelle 5b).

**Tabelle 5a** Erstlinienbehandlung der chronischen lymphatischen Leukämie  
Übersicht der Ergebnisse zur Wirksamkeit von Rituximab in Kombination mit FC  
gegenüber FC allein - 48,1 Monate mediane Beobachtungszeit

| Wirksamkeitsparameter                    | Kaplan-Meier-Schätzung der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate) |                   |                    | Risiko-<br>verminderung |
|--|--|-------------------|--------------------|-------------------------|
|  | FC<br>(n = 409)  | R-FC<br>(n = 408) | Log-Rank<br>p-Wert |                         |
| Progressionsfreies Überleben (PFS)       | 32,8   | 55,3              | < 0,0001           | 45 %                    |
| Gesamtüberleben                          | NR   | NR                | 0,0319             | 27 %                    |
| Ereignisfreies Überleben                 | 31,3   | 51,8              | < 0,0001           | 44 %                    |
| Ansprechrate (CR, nPR oder PR)           | 72,6 %   | 85,8 %            | < 0,0001           | n.a.                    |
| CR-Rate                                  | 16,9 %   | 36,0 %            | < 0,0001           | n.a.                    |
| Ansprechdauer*                           | 36,2   | 57,3              | < 0,0001           | 44 %                    |
| Krankheitsfreies Überleben (DFS)**       | 48,9   | 60,3              | 0,0520             | 31 %                    |
| Zeit bis zu einer erneuten<br>Behandlung | 47,2   | 69,7              | < 0,0001           | 42 %                    |

Ansprechrate und CR-Rate wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests erhoben. NR: nicht erreicht, n.a.: nicht zutreffend

\*: nur zutreffend für Patienten, die ein CR, nPR, PR erreicht haben

\*\* : nur zutreffend für Patienten, die ein CR erreicht haben

**Tabelle 5b** Erstlinienbehandlung der chronischen lymphatischen Leukämie  
Risikoverhältnis des progressionsfreien Überlebens (PFS) eingeteilt nach Binet-  
Stadien (ITT) – 48,1 Monate mediane Beobachtungszeit

| Progressionsfreies Überleben<br>(PFS) | Anzahl an<br>Patienten |      | Risikoverhältnis<br>(KI <sub>95</sub> %) | p-Wert<br>(Wald-Test,<br>nicht<br>bereinigt) |
|---------------------------------------|------------------------|------|--|--|
|                                       | FC                     | R-FC |  |  |
| Binet-Stadium A                       | 22                     | 8    | 0,39 (0,15; 0,98)                        | 0,0442                                       |
| Binet-Stadium B                       | 259                    | 263  | 0,52 (0,41; 0,66)                        | < 0,0001                                     |
| Binet-Stadium C                       | 125                    | 126  | 0,68 (0,49; 0,95)                        | 0,0224                                       |

KI: Konfidenzintervall

In der Studie mit rezidivierender/refraktärer CLL betrug das mediane progressionsfreie Überleben (primärer Endpunkt) 30,6 Monate in der R-FC-Gruppe und 20,6 Monate in der FC-Gruppe (p = 0,0002, Log-Rank-Test). Bei fast allen analysierten Patientensubgruppen, definiert anhand des Krankheitsrisikos vor Behandlungsbeginn, wurde der Vorteil hinsichtlich PFS beobachtet. Im Vergleich zum FC-Arm wurde in der R-FC-Gruppe eine geringe, jedoch nicht signifikante Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit berichtet.

**Tabelle 6** Behandlung der rezidivierenden/refraktären chronischen lymphatischen  
Leukämie Übersicht der Ergebnisse zur Wirksamkeit von Rituximab in  
Kombination mit FC gegenüber FC allein (25,3 Monate mediane  
Beobachtungszeit)

| Wirksamkeitsparameter              | Kaplan-Meier-Schätzung der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate) |                   |                    | Risiko-<br>verminderung |
|------------------------------------|--|-------------------|--------------------|-------------------------|
|                                    | FC<br>(n = 276)  | R-FC<br>(n = 276) | Log-Rank<br>p-Wert |                         |
| Progressionsfreies Überleben (PFS) | 20,6   | 30,6              | 0,0002             | 35 %                    |
| Gesamtüberleben                    | 51,9   | NR                | 0,2874             | 17 %                    |
| Ereignisfreies Überleben           | 19,3   | 28,7              | 0,0002             | 36 %                    |
| Ansprechrate (CR, nPR oder PR)     | 58,0 %   | 69,9 %            | 0,0034             | n.a.                    |
| CR-Rate                            | 13,0 %   | 24,3 %            | 0,0007             | n.a.                    |
| Ansprechdauer*                     | 27,6   | 39,6              | 0,0252             | 31 %                    |
| Krankheitsfreies Überleben         | 42,2   | 39,6              | 0,8842             | -6 %                    |

|   |      |    |        |      |
|---|------|----|--------|------|
| (DFS)**                                       |      |    |        |      |
| Zeit bis zu einer erneuten Behandlung der CLL | 34,2 | NR | 0,0024 | 35 % |

*Ansprechrate und CR-Rate wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests erhoben. NR: nicht erreicht; n.a. nicht zutreffend*

\*: nur zutreffend für Patienten, die ein CR, nPR, PR erreicht haben;

\*\* : nur zutreffend für Patienten, die ein CR erreicht haben

Ergebnisse aus anderen supportiven Studien, bei denen für die Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter und/oder rezidivierender/refraktärer CLL Rituximab in Kombination mit anderen Chemotherapieregimen (einschließlich CHOP, FCM, PC, PCM, Bendamustin und Cladribin) eingesetzt wurden, zeigten ebenfalls hohe Gesamtansprechraten mit einem Therapienutzen hinsichtlich der PFS-Raten, wenngleich mit gering erhöhter Toxizität (insbesondere Myelotoxizität). Diese Studien unterstützen die Anwendung von Rituximab mit jeder Chemotherapie.

Die Daten von ungefähr 180 Patienten, die mit Rituximab vorbehandelt wurden, zeigten einen klinischen Nutzen (einschließlich vollständigem Ansprechen) und unterstützen eine Re-therapie mit Rituximab.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rituximab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei follikulärem Lymphom und chronischer lymphatischer Leukämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

### Klinische Erfahrungen bei Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenersche Granulomatose) und mikroskopischer Polyangiitis

Insgesamt nahmen 197 Patienten mit schwerer, aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (75 % der Patienten) und mikroskopischer Polyangiitis (24 % der Patienten) im Alter von 15 Jahren oder älter an der aktiv kontrollierten, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Nicht-Unterlegenheits-Studie teil.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder täglich orales Cyclophosphamid (2 mg/kg/Tag) über 3-6 Monate oder einmal wöchentlich Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) über einen Zeitraum von vier Wochen. Alle Patienten im Cyclophosphamid-Arm erhielten anschließend Azathioprin als Erhaltungstherapie. In beiden Behandlungsarmen erhielten die Patienten täglich über 1 bis 3 Tage 1000 mg Methylprednisolon als intravenöse Stoßtherapie (oder ein anderes Dosis-äquivalentes Glucocorticoid), gefolgt von oralem Prednison (1 mg/kg/Tag, nicht mehr als 80 mg/Tag). Das Ausschleichen von Prednison musste 6 Monate nach Beginn der Studienbehandlung abgeschlossen sein.

Der primäre Endpunkt war das Erreichen einer vollständigen Remission nach 6 Monaten Behandlung, definiert als ein Birmingham Vasculitis Activity Score für Wegenersche Granulomatose (BVAS/WG) von 0 und abgeschlossener Glucocorticoid-Therapie. Die zuvor festgelegte Nicht-Unterlegenheits-Marge der Behandlungsunterschiede lag bei 20 %. In dieser Studie wurde die Nicht-Unterlegenheit von Rituximab im Vergleich zu Cyclophosphamid in Bezug auf eine vollständige Remission nach 6 Monaten nachgewiesen (Tabelle 7).

Die Wirksamkeit wurde sowohl bei Patienten mit neu diagnostizierter als auch mit rezidivierender Erkrankung nachgewiesen (Tabelle 8).

### **Tabelle 7      Prozentsatz der Patienten, die nach 6 Monaten eine vollständige Remission erreichten (Intent-to-Treat-Population\*)**

|      | <b>Rituximab<br/>(n = 99)</b> | <b>Cyclophosphamid<br/>(n = 98)</b> | <b>Behandlungsunterschied<br/>(Rituximab -<br/>Cyclophosphamid)</b> |
|------|-------------------------------|-------------------------------------|---|
| Rate | 63,6 %                        | 53,1 %                              | 10,6 %<br>95,1 % <sup>b</sup> KI<br>(-3,2 %; 24,3 %) <sup>a</sup>   |

– KI = Konfidenzintervall

– Worst-Case-Annahme

<sup>a</sup> Nicht-Unterlegenheit wurde gezeigt, da die untere Grenze (-3,2 %) höher als die vordefinierte Nicht-Unterlegenheits-Marge war (-20 %).

<sup>b</sup> Das 95,1 % Konfidenzniveau zeigt zum Nachweis der Interims-Wirksamkeitsanalyse ein zusätzliches Alpha von 0,001

**Tabelle 8 Vollständige Remission nach 6 Monaten je nach Krankheitsstatus**

|                               | <b>Rituximab</b> | <b>Cyclophosphamid</b> | <b>Unterschied (95 %-KI)</b> |
|-------------------------------|------------------|------------------------|------------------------------|
| <b>Alle Patienten</b>         | n = 99           | n = 98                 |                              |
| <b>Neu diagnostiziert</b>     | n = 48           | n = 48                 |                              |
| <b>Rezidiv</b>                | n = 51           | n = 50                 |                              |
| <b>Vollständige Remission</b> |                  |                        |                              |
| <b>Alle Patienten</b>         | 63,6 %           | 53,1 %                 | 10,6 % (-3,2; 24,3)          |
| <b>Neu diagnostiziert</b>     | 60,4 %           | 64,6 %                 | -4,2 % (-23,6; 15,3)         |
| <b>Rezidiv</b>                | 66,7 %           | 42,0 %                 | 24,7 % (5,8; 43,6)           |

Worst-Case-Annahmen wurden bei Patienten mit fehlenden Daten angewendet.

#### *Vollständige Remission nach 12 und 18 Monaten*

In der Rituximab-Gruppe erreichten 48 % der Patienten nach 12 Monaten eine vollständige Remission und 39 % der Patienten nach 18 Monaten. Bei mit Cyclophosphamid behandelten Patienten (die anschließend Azathioprin zur Erhaltung der vollständigen Remission erhielten) erreichten 39 % der Patienten eine vollständige Remission nach 12 Monaten und 33 % der Patienten nach 18 Monaten. Zwischen Monat 12 und Monat 18 wurden in der mit Rituximab behandelten Gruppe 8 Rezidive beobachtet, verglichen mit 4 Rezidiven in der mit Cyclophosphamid behandelten Gruppe.

#### *Wiederholte Behandlung mit Rituximab*

Basierend auf der Beurteilung des jeweiligen Prüfarztes erhielten 15 Patienten zur Behandlung eines Rezidivs, das zwischen 6 und 18 Monaten nach dem ersten Zyklus von Rituximab auftrat, einen zweiten Zyklus mit Rituximab. Die begrenzten Daten aus dieser Studie schließen jegliche Schlussfolgerungen in Bezug auf die Wirksamkeit weiterer Behandlungszyklen mit Rituximab bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis aus.

Eine Fortführung der immunsuppressiven Therapie kann insbesondere bei Patienten mit einem Risiko für ein Rezidiv angebracht sein (z. B. bei Patienten mit Rezidiven und Granulomatose mit Polyangiitis in der Anamnese oder bei Patienten, die neben einem PR3-ANCA-Titer eine Rekonstitution der B-Lymphozyten bei der Kontrolle aufwiesen). Wenn es unter der Behandlung von Rituximab zu einer Remission gekommen ist, kann eine Fortführung der immunsuppressiven Therapie in Betracht gezogen werden, um einem Rezidiv vorzubeugen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rituximab in der Erhaltungstherapie ist nicht erwiesen.

#### *Laboruntersuchungen*

Insgesamt fiel bei 23 von 99 (23 %) der in der klinischen Prüfung mit Rituximab behandelten Patienten der Test auf HACA 18 Monate nach der Behandlung positiv aus. Keiner der 99 mit Rituximab behandelten Patienten war zum Zeitpunkt des Screenings HACA-positiv. Die klinische Relevanz der HACA-Bildung bei mit Rituximab behandelten Patienten ist nicht klar.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Non-Hodgkin-Lymphom

Auf der Grundlage einer Untersuchung zur Populationspharmakokinetik bei 298 Patienten mit einem NHL, die eine oder mehrere Infusionen Rituximab als Monotherapie oder in Kombination mit einer CHOP-Chemotherapie erhielten (die verabreichten Dosierungen von Rituximab betragen 100 bis 500 mg/m<sup>2</sup>), waren die typischen Populationsschätzungen zu nicht spezifischer Clearance (CL<sub>1</sub>) sowie spezifischer Clearance (CL<sub>2</sub>), die wahrscheinlich durch B-Zellen oder Tumorlast beeinflusst wurden, 0,14 l/Tag bzw. 0,59 l/Tag und das Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment (V<sub>1</sub>) 2,7 l. Die geschätzte mediane terminale Eliminationshalbwertszeit von Rituximab betrug 22 Tage (Schwankungsbereich 6,1 bis 52 Tage). Unter anderem trugen die Ausgangswerte der Zahl an CD19-positiven Zellen sowie die Größe messbarer Tumorkläsionen zur Variabilität in der CL<sub>2</sub> von Rituximab bei. Dies wurde anhand von Daten von 161 Patienten, die einmal wöchentlich 375 mg/m<sup>2</sup> Rituximab als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von vier Wochen erhielten, erhoben. Patienten mit einer höheren CD19-positiven Zellzahl oder größeren Tumorkläsionen hatten eine höhere CL<sub>2</sub>. Jedoch zeigte sich für CL<sub>2</sub> eine große interindividuelle Variabilität nach Korrektur bezüglich CD19-positiver Zellzahl oder Größe der Tumorkläsionen. V<sub>1</sub> variierte in Bezug auf Körperoberfläche und CHOP-Therapie. Diese Variabilität in V<sub>1</sub> (27,1 % bzw. 19,0 %), hervorgerufen durch die Spannweite in den Körperoberflächen (1,53 bis 2,32 m<sup>2</sup>) sowie gleichzeitig verabreichter CHOP-Therapie war aber relativ gering. Alter, Geschlecht und WHO-Performance-Status zeigten keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Rituximab. Die Analyse legt nahe, dass eine Dosisanpassung von Rituximab bezüglich einer dieser untersuchten Kovariaten keine bedeutsame Verringerung der pharmakokinetischen Variabilität von Rituximab bewirkt.

Rituximab wurde bei 203 Patienten mit NHL, die zuvor noch kein Rituximab erhalten hatten, viermal in wöchentlichen Abständen in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion verabreicht und führte nach der vierten Infusion zu einer durchschnittlichen C<sub>max</sub> von 486 µg/ml (Schwankungsbereich 77,5 bis 996,6 µg/ml). Drei bis sechs Monate nach Beendigung der letzten Behandlung war Rituximab noch im Serum von Patienten messbar.

Nach achtmaliger Verabreichung von Rituximab in wöchentlichen Abständen bei 37 Patienten mit einem NHL in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion, erhöhte sich die durchschnittliche C<sub>max</sub> mit jeder weiteren Infusion und betrug zwischen durchschnittlich 243 µg/ml (Schwankungsbereich 16-582 µg/ml) nach der ersten Infusion und bis zu 550 µg/ml (Schwankungsbereich 171-1.177 µg/ml) nach der achten Infusion.

Rituximab zeigte bei einem Vergleich zwischen einer Verabreichung von sechs Infusionen von je 375 mg/m<sup>2</sup> Rituximab in Kombination mit einer CHOP-Chemotherapie und einer Verabreichung als Monotherapie ein ähnliches pharmakokinetisches Profil.

#### Chronische lymphatische Leukämie

Bei Patienten mit CLL wurde Rituximab im ersten Behandlungszyklus, kombiniert mit Fludarabin und Cyclophosphamid, als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> verabreicht. Die Dosierung wurde in den folgenden 5 Behandlungszyklen auf 500 mg/m<sup>2</sup> je Zyklus erhöht. Die mittlere C<sub>max</sub> (n = 15) betrug nach der fünften Infusion von 500 mg/m<sup>2</sup> 408 µg/ml (Schwankungsbereich 97-764 µg/ml) und die durchschnittliche terminale Halbwertszeit betrug 32 Tage (Schwankungsbereich 14-62 Tage).

#### Rheumatoide Arthritis

Im Anschluss an zwei intravenöse Infusionen von Rituximab zu je 1.000 mg im Abstand von zwei Wochen betrug die durchschnittliche terminale Halbwertszeit 20,8 Tage (Schwankungsbereich 8,58 bis 35,9 Tage), die durchschnittliche systemische Clearance belief sich auf 0,23 l/Tag (Schwankungsbereich 0,091 bis 0,67 l/Tag) und das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht auf 4,6 l (Schwankungsbereich 1,7 bis 7,51 l). Die Untersuchung der Populationspharmakokinetik anhand der gleichen Daten ergab ähnliche Durchschnittswerte für die systemische Clearance und die Halbwertszeit, nämlich 0,26 l/Tag bzw. 20,4 Tage. Die Untersuchung der Populationspharmakokinetik ergab, dass die Körperoberfläche und das Geschlecht die signifikantesten Kovariaten waren, mit denen sich die interindividuellen Schwankungen der

pharmakokinetischen Parameter erklären ließen. Nach Abgleich der Körperoberflächen hatten männliche Probanden ein größeres Verteilungsvolumen und eine schnellere Clearance als weibliche Probanden. Die geschlechtsbedingten pharmakokinetischen Unterschiede werden nicht als klinisch bedeutsam eingestuft, und eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten über Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz vor.

Die Pharmakokinetik von Rituximab wurde in vier Studien nach zwei intravenösen Dosen von 500 mg und 1.000 mg an den Tagen 1 und 15 untersucht. In allen diesen Studien verlief die Pharmakokinetik von Rituximab über den untersuchten begrenzten Dosisbereich proportional zur Dosis. Die mittlere  $C_{max}$  von Rituximab im Serum reichte nach der ersten Infusion von 157 bis 171  $\mu\text{g/ml}$  für die Dosis von 2 x 500 mg und von 298 bis 341  $\mu\text{g/ml}$  für die Dosis von 2 x 1.000 mg. Nach der zweiten Infusion lag die mittlere  $C_{max}$  im Bereich von 183 bis 198  $\mu\text{g/ml}$  für die Dosis von 2 x 500 mg und von 355 bis 404  $\mu\text{g/ml}$  für die Dosis von 2 x 1.000 mg. Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit betrug 11 bis 16 Tage für die Dosisgruppe mit 2 x 500 mg und 17 bis 21 Tage für die Dosisgruppe mit 2 x 1.000 mg. Die mittlere  $C_{max}$  war bei beiden Dosierungen nach der zweiten Infusion 16 bis 19 % höher als nach der ersten Infusion.

Die Pharmakokinetik von Rituximab wurde außerdem nach zwei intravenösen Dosen von 500 mg und 1.000 mg bei erneuter Behandlung im zweiten Behandlungszyklus untersucht. Die mittlere  $C_{max}$  von Rituximab im Serum reichte nach der ersten Infusion von 170 bis 175  $\mu\text{g/ml}$  für die Dosis von 2 x 500 mg und von 317 bis 370  $\mu\text{g/ml}$  für die Dosis von 2 x 1.000 mg. Die  $C_{max}$  nach der zweiten Infusion betrug 207  $\mu\text{g/ml}$  für die Dosis von 2 x 500 mg und reichte von 377 bis 386  $\mu\text{g/ml}$  für die Dosis von 2 x 1.000 mg. Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit nach der zweiten Infusion im zweiten Behandlungszyklus betrug 19 Tage für die Dosisgruppe mit 2 x 500 mg und reichte von 21 bis 22 Tage für die Dosisgruppe mit 2 x 1.000 mg. Die pharmakokinetischen Parameter von Rituximab während der beiden Behandlungszyklen waren vergleichbar.

Die pharmakokinetischen Parameter in der Patientenpopulation, die ungenügend auf eine Anti-TNF-Behandlung angesprochen hatte, waren nach Anwendung des gleichen Therapieschemas (2 x 1.000 mg i.v. im Abstand von 2 Wochen) ähnlich und beliefen sich auf 369  $\mu\text{g/ml}$  für die durchschnittliche maximale Serumkonzentration und 19,2 Tage für die durchschnittliche terminale Halbwertszeit.

### Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis

Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse der Daten von 97 Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis, die 375  $\text{mg/m}^2$  Rituximab einmal wöchentlich über vier Wochen erhielten, lag die geschätzte mediane terminale Eliminationshalbwertszeit bei 23 Tagen (Bereich 9 bis 49 Tage). Die mittlere Clearance und das Verteilungsvolumen von Rituximab lagen bei jeweils 0,313 l/Tag (Bereich 0,116 bis 0,726 l/Tag) bzw. 4,50 l (Bereich 2,25 bis 7,39 l). Die pharmakokinetischen Parameter von Rituximab bei diesen Patienten scheinen denen von Patienten mit rheumatoider Arthritis ähnlich zu sein.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Es konnte gezeigt werden, dass Rituximab für das auf B-Zellen vorhandene CD20-Antigen hochspezifisch ist. In Toxizitätsstudien an Cynomolgus-Affen wurde keine andere Wirkung als der erwartete pharmakologische B-Zell-Verlust im peripheren Blut und im Lymphgewebe beobachtet.

Studien über die Entwicklungstoxizität sind bei Cynomolgus-Affen durchgeführt worden, denen Dosen von bis zu 100 mg pro kg Körpergewicht verabreicht wurden (Behandlung vom 20. bis 50. Trächtigkeitstag), ohne dass Hinweise auf eine fetale Toxizität aufgrund von Rituximab beobachtet wurden. Hingegen wurde ein dosisabhängiger pharmakologischer Rückgang der B-Zellen in den lymphatischen Organen der Feten festgestellt, der postnatal persistierte und bei den neugeborenen Tieren von einem Abfall der IgG-Spiegel begleitet war. Bei diesen Tieren normalisierte sich die Anzahl der B-Zellen innerhalb von 6 Monaten nach der Geburt, ohne die Immunisierungsreaktion zu beeinträchtigen.

Standardtests zur Untersuchung der Mutagenität wurden nicht durchgeführt, da solche Tests für dieses Molekül nicht relevant sind. Es wurden keine Langzeituntersuchungen an Tieren durchgeführt, die das karzinogene Potenzial von Rituximab bestimmen.

Spezifische Studien zur Bestimmung der Wirkungen von Rituximab auf die Fertilität wurden nicht durchgeführt. In allgemeinen Studien zur Toxizität an Cynomolgus-Affen wurden keine schädlichen Wirkungen auf die Reproduktionsorgane von männlichen oder weiblichen Tieren beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
Trinatriumcitrat-Dihydrat  
Polysorbat 80  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Zwischen Rituximab und Polyvinylchlorid- oder Polyäthylen-Beuteln oder Infusions-Sets wurden keine Inkompatibilitäten beobachtet.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

#### Verdünntes Arzneimittel

Die infusionsbereite Lösung von Rituximab ist bei 2 °C – 8 °C physikalisch und chemisch 24 Stunden und danach bei Raumtemperatur (nicht über 30 °C) 12 Stunden stabil.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die infusionsbereite Lösung unmittelbar nach der Zubereitung verwendet werden. Falls diese nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach der Zubereitung bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Farblose Durchstechflaschen aus Glas der Klasse I mit Butyl-Gummistopfen, mit 100 mg Rituximab in 10 ml. Packungen mit zwei Durchstechflaschen.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Rituzena wird in sterilen, pyrogenfreien Durchstechflaschen ohne Konservierungsmittel zum einmaligen Gebrauch zur Verfügung gestellt.

Die erforderliche Menge von Rituzena ist unter aseptischen Bedingungen zu entnehmen und in einem Infusionsbehälter, der sterile, pyrogenfreie 0,9 %ige wässrige Natriumchloridlösung zur Injektion (9 mg/ml, 0,9 %) oder 5 %ige wässrige Glukoselösung enthält, auf eine berechnete Rituximab-Konzentration von 1 bis 4 mg/ml zu verdünnen. Zur Mischung der Lösung sollte der Beutel vorsichtig umgedreht werden, um Schaumbildung zu vermeiden. Die Sterilität der zubereiteten Lösungen ist unbedingt sicherzustellen. Da das Arzneimittel keine antimikrobiellen Konservierungsmittel oder bakteriostatisch wirkenden Substanzen enthält, muss unter sterilen Bedingungen gearbeitet werden. Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sollen vor der Applikation optisch auf Niederschläge oder Verfärbung untersucht werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungarn

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1206/002

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Juli 2017  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rituzena 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Rituximab.

Jeder Milliliter des Konzentrats enthält 10 mg Rituximab.

Rituximab ist ein gentechnisch hergestellter monoklonaler chimärer Antikörper (Maus/Mensch), ein glykosyliertes Immunglobulin. Seine konstanten Bereiche bestehen aus humanem IgG, die variablen Bereiche aus murinen leichten und schweren Kettensequenzen. Der Antikörper wird in einer Zellkultur aus Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) hergestellt und durch Affinitäts- und Ionenaustauscher-Chromatographie gereinigt, einschließlich spezifischer Schritte zur Virusinaktivierung und -entfernung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose Flüssigkeit.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Rituzena wird bei Erwachsenen für die folgenden Anwendungsgebiete angewendet:

#### Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)

Rituzena ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV angezeigt.

Rituzena ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben.

Rituzena ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP(Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie angezeigt.

#### Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Rituzena ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie

angezeigt. Für Patienten, die bereits mit monoklonalen Antikörpern einschließlich Rituzena behandelt wurden oder für Patienten, die refraktär auf eine vorherige Behandlung mit Rituzena in Kombination mit Chemotherapie sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor.

Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

### Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis

Rituzena in Kombination mit Glucocorticoiden wird angewendet zur Induktion einer Remission bei erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenersche Granulomatose) (GPA) und mikroskopischer Polyangiitis (MPA).

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Infusionen von Rituzena sollen nur unter engmaschiger Überwachung von erfahrenem medizinischem Fachpersonal durchgeführt werden. Es müssen Bedingungen vorliegen, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist (siehe Abschnitt 4.4).

Vor jeder Anwendung von Rituzena sollte immer eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum (z. B. Paracetamol) und einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) verabreicht werden.

Eine Prämedikation mit Glucocorticoiden sollte in Erwägung gezogen werden, wenn Rituzena nicht in Kombination mit einer Chemotherapie zur Behandlung eines Non-Hodgkin-Lymphoms oder einer chronischen lymphatischen Leukämie verabreicht wird, die ein Glucocorticoid enthält.

Bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenersche Granulomatose) und mikroskopischer Polyangiitis wird empfohlen, vor der ersten Infusion von Rituzena, Methylprednisolon intravenös über einen Zeitraum von 1 bis 3 Tagen in einer Dosierung von 1.000 mg pro Tag zu verabreichen (die letzte Dosis Methylprednisolon kann am selben Tag wie die erste Infusion von Rituzena verabreicht werden). Danach soll während und nach der Behandlung mit Rituzena orales Prednison 1 mg/kg/Tag verabreicht werden (nicht mehr als 80 mg/Tag, je nach klinischer Notwendigkeit so schnell wie möglich ausschleichen).

### Dosierung

#### Non-Hodgkin-Lymphom

##### *Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom*

##### *Kombinationstherapie*

Für eine Induktionstherapie mit Rituzena in Kombination mit einer Chemotherapie beträgt die empfohlene Dosierung von Rituzena 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Zyklus über bis zu acht Zyklen sowohl für eine Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom als auch bei Patienten mit einem rezidivierenden/refraktären follikulären NHL.

Rituzena soll am Tag 1 eines jeden Chemotherapiezyklus nach der intravenösen Gabe der Glucocorticoid-Komponente der Chemotherapie, falls zutreffend, verabreicht werden.

##### *Monotherapie*

- Rezidivierendes/refraktäres follikuläres Lymphom

Für eine Induktionstherapie mit Rituzena als Monotherapie beträgt die empfohlene Dosierung für erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben, 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von vier Wochen.

Für Patienten mit einem rezidivierenden/refraktären follikulären Lymphom, die auf eine vorangegangene Behandlung mit Rituzena als Monotherapie angesprochen haben, beträgt die

empfohlene Dosierung von Rituzena als Monotherapie bei Wiederaufnahme der Behandlung 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von vier Wochen (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Diffuses großzelliges B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom*

Rituzena sollte in Kombination mit einer CHOP-Chemotherapie angewendet werden. Die empfohlene Dosierung beträgt 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, verabreicht am Tag 1 eines jeden Chemotherapiezyklus, über acht Zyklen, nach der intravenösen Infusion der Glucocorticoid-Komponente der CHOP-Therapie. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rituzena bei der Behandlung des diffusen großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms wurde nicht in Kombination mit anderen Chemotherapien untersucht.

#### Dosisanpassung während der Behandlung

Eine Dosisreduktion von Rituzena wird nicht empfohlen. Wenn Rituzena in Kombination mit einer Chemotherapie angewendet wird, sollten für die Chemotherapeutika die üblichen Dosisreduktionen angewendet werden.

#### Chronische lymphatische Leukämie

Um das Risiko eines Tumorlysesyndroms zu vermindern, wird Patienten mit einer CLL 48 Stunden vor Behandlungsbeginn eine Prophylaxe mit einer adäquaten Hydratation sowie die Gabe von Urikostatika empfohlen. Bei Patienten mit einer CLL, die eine Lymphozytenzahl von  $> 25 \times 10^9/l$  aufweisen, wird die intravenöse Gabe von 100 mg Prednison/Prednisolon kurz vor der Infusion von Rituzena empfohlen, um die Häufigkeit und den Schweregrad akuter Infusionsreaktionen und/oder eines Zytokin-Freisetzungssyndroms zu verringern.

Die empfohlene Dosierung von Rituzena in Kombination mit einer Chemotherapie sowohl für nicht vorbehandelte als auch für rezidivierende/refraktäre Patienten beträgt 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, verabreicht am Tag 0 des ersten Chemotherapiezyklus, gefolgt von einer Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, verabreicht am Tag 1 jedes nachfolgenden Chemotherapiezyklus über insgesamt sechs Zyklen. Die Chemotherapie sollte nach der Infusion von Rituzena erfolgen.

#### Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis

Patienten, die mit Rituzena behandelt werden, müssen bei jeder Infusion den Patientenpass erhalten.

Die empfohlene Dosierung von Rituzena zur Induktion einer Remissionstherapie von Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis beträgt 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von vier Wochen (insgesamt 4 Infusionen).

Bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopischer Polyangiitis wird während und nach der Behandlung mit Rituzena, wenn erforderlich, eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie empfohlen.

#### Besondere Personengruppen

##### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten (> 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rituzena bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Die zubereitete Lösung von Rituzena sollte mittels separaten Zugangs als intravenöse Infusion verabreicht werden und darf nicht als intravenöse Injektion oder Bolus appliziert werden.

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen eines beginnenden Zytokin-Freisetzungssyndroms zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die Anzeichen von schweren Nebenwirkungen entwickeln, insbesondere schwere Dyspnoe, Bronchospasmus oder Hypoxie, ist die Infusion sofort zu unterbrechen. Anschließend sind Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom auf Anzeichen eines Tumorlysesyndroms u.a. durch geeignete Labortests sowie im Hinblick auf eine pulmonale Infiltration mit einer Röntgenaufnahme des Thorax zu untersuchen. Bei allen Patienten darf mit der Infusion erst dann erneut begonnen werden, wenn alle Symptome vollständig verschwunden sind und die Laborwerte und Röntgenbefunde wieder im Normbereich sind. Zu diesem Zeitpunkt kann die Infusion zu Beginn mit nicht mehr als der Hälfte der vorherigen Infusionsgeschwindigkeit wieder aufgenommen werden. Wenn die gleichen schweren Nebenwirkungen erneut auftreten, ist die Entscheidung über einen Abbruch der Behandlung von Fall zu Fall sorgfältig zu treffen.

Leichte oder mittelschwere infusionsbedingte Reaktionen (IRR) (siehe Abschnitt 4.8) sprechen normalerweise auf eine Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit an. Die Infusionsgeschwindigkeit kann bei Besserung der Symptomatik wieder erhöht werden.

#### Erste Infusion

Die empfohlene initiale Infusionsgeschwindigkeit beträgt 50 mg/h; sie kann nach den ersten 30 Minuten stufenweise alle 30 Minuten um 50 mg/h auf einen Höchstwert von 400 mg/h gesteigert werden.

#### Weitere Infusionen

##### *Alle Anwendungsgebiete*

Weitere Infusionen von Rituzena können mit einer initialen Infusionsgeschwindigkeit von 100 mg/h begonnen werden, die im weiteren Verlauf in Abständen von 30 Minuten um 100 mg/h bis auf einen Höchstwert von 400 mg/h gesteigert werden kann.

### **4.3 Gegenanzeigen**

#### Gegenanzeigen beim Non-Hodgkin-Lymphom und bei der chronischen lymphatischen Leukämie

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Maus-Proteine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive, schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr.

#### Gegenanzeigen bei rheumatoider Arthritis, Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Maus-Proteine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive, schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr.

Schwere Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klasse IV) oder schwere, unkontrollierte Herzerkrankungen (siehe Abschnitt 4.4 bezüglich anderer kardiovaskulärer Erkrankungen).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen der Handelsname und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels in der Patientenakte eindeutig dokumentiert (oder angegeben) werden.

##### Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Alle Patienten, die zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis Rituximab erhalten, müssen bei jeder Infusion den Patientenpass erhalten. Der Pass enthält für den Patienten wichtige Sicherheitsinformationen bezüglich eines möglicherweise erhöhten Infektionsrisikos einschließlich PML.

Fälle von PML mit tödlichem Ausgang wurden sehr selten nach der Anwendung von Rituximab berichtet. Die Patienten müssen in regelmäßigen Abständen auf jegliche neu auftretende oder sich verschlechternde neurologische Symptome oder auf Anzeichen, die auf eine PML hindeuten, überwacht werden. Wenn der Verdacht auf eine PML besteht, ist die weitere Anwendung von Rituximab einzustellen, bis eine PML ausgeschlossen worden ist. Der behandelnde Arzt soll den Patienten untersuchen, um entscheiden zu können, ob die Symptome auf eine neurologische Dysfunktion hinweisen, und falls ja, ob diese Symptome möglicherweise eine PML andeuten können. Bei entsprechenden klinischen Anzeichen sollte ein Neurologe konsultiert werden.

Wenn irgendwelche Zweifel bestehen, sind weitergehende Untersuchungen einschließlich einer vorzugsweise Kontrast-verstärkten MRT-Untersuchung, eines Liquortests auf DNA des JC-Virus, und wiederholte neurologische Kontrolluntersuchungen in Betracht zu ziehen.

Der Arzt sollte insbesondere auf Symptome achten, die auf eine PML hinweisen, die der Patient möglicherweise nicht bemerkt (z. B. kognitive, neurologische oder psychiatrische Symptome). Den Patienten sollte empfohlen werden, ihren Partner oder ihre Pflegeperson über ihre Behandlung zu informieren, da diese Symptome feststellen könnten, die der Patient nicht bemerkt.

Wenn der Patient eine PML entwickelt, muss die Anwendung von Rituximab dauerhaft eingestellt werden.

Nach Wiederherstellung des Immunsystems bei immungeschwächten Patienten mit PML wurde eine Stabilisierung oder ein besserer Behandlungserfolg beobachtet. Es bleibt unbekannt, ob durch die frühzeitige Erkennung einer PML und die Beendigung der Behandlung mit Rituximab eine ähnliche Stabilisierung oder ein verbesserter Verlauf erreicht werden kann.

##### Non-Hodgkin-Lymphom und chronische lymphatische Leukämie

###### *Infusionsbedingte Reaktionen*

Die Anwendung von Rituximab ist mit infusionsbedingten Reaktionen verbunden, die mit der Freisetzung von Zytokinen und/oder anderen chemischen Mediatoren zusammenhängen können. Es kann sein, dass sich ein Zytokin-Freisetzungssyndrom klinisch nicht von akuten Überempfindlichkeitsreaktionen unterscheiden lässt.

Diese Reaktionen schließen Zytokin-Freisetzungssyndrom, Tumorlysesyndrom, anaphylaktische Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen ein und werden nachfolgend beschrieben.

Schwere infusionsbedingte Reaktionen mit tödlichem Ausgang wurden während der Markteinführung der intravenösen Darreichungsform von Rituximab berichtet. Diese traten zwischen 30 Minuten und 2 Stunden nach Beginn der ersten intravenösen Infusion von Rituximab auf. Die Reaktionen sind gekennzeichnet durch pulmonale Ereignisse und schlossen in manchen Fällen eine schnelle Tumorlyse und Merkmale des Tumorlysesyndroms ein, zusätzlich zu Fieber, Schüttelfrost, Rigor, Hypotonie, Urtikaria, Angioödem und andere Symptome (siehe Abschnitt 4.8).

Das schwere Zytokin-Freisetzungssyndrom ist gekennzeichnet durch schwere Dyspnoe, die häufig von Bronchospasmus und Hypoxie zusätzlich zu Fieber, Schüttelfrost, Rigor, Urtikaria und Angioödem begleitet wird. Dieses Syndrom kann mit einigen Merkmalen des Tumorlysesyndroms, wie Hyperurikämie, Hyperkaliämie, Hypokalzämie, Hyperphosphatämie, akutem Nierenversagen, erhöhten Laktatdehydrogenase(LDH)-Werten, assoziiert sein, sowie möglicherweise auch mit akutem Atemversagen und Todesfolge. Das akute Atemversagen kann z. B. durch pulmonale interstitielle Infiltration oder Ödeme gekennzeichnet sein, die auf einer Röntgenaufnahme des Thorax erkennbar sind. Das Syndrom manifestiert sich häufig innerhalb der ersten oder zweiten Stunde nach Beginn der ersten Infusion. Patienten mit einer vorbestehenden Lungeninsuffizienz oder mit pulmonaler Tumordinfiltration können eine schlechtere Prognose haben und sollen unter besonderer Vorsicht behandelt werden. Bei Patienten, die ein schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom entwickeln, muss die Infusion sofort unterbrochen (siehe Abschnitt 4.2) und eine aggressive symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Da eine initiale Besserung der klinischen Symptome von einer Verschlechterung gefolgt sein kann, sollen diese Patienten so lange engmaschig überwacht werden, bis das Tumorlysesyndrom und die pulmonale Infiltration verschwunden oder ausgeschlossen worden sind. Nach vollständigem Rückgang der Symptome führte die weitere Behandlung von Patienten selten zu einem erneuten Auftreten eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms.

Patienten mit einer hohen Tumorlast oder einer hohen Zahl von zirkulierenden malignen Zellen ( $\geq 25 \times 10^9/l$ ), wie z. B. Patienten mit CLL, für die möglicherweise ein höheres Risiko eines besonders schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms besteht, sollen nur mit besonderer Vorsicht behandelt werden. Diese Patienten sollen während der ersten Infusion sehr engmaschig überwacht werden. Während der ersten Infusion soll bei diesen Patienten eine verminderte Infusionsgeschwindigkeit erwogen oder die Dosierung des ersten Behandlungszyklus auf zwei Tage verabreicht werden. Sofern die Lymphozytenzahl weiterhin  $> 25 \times 10^9/l$  ist, gilt Letzteres auch für alle weiteren Behandlungszyklen.

Bei 77 % der mit Rituximab behandelten Patienten ist es zu infusionsbedingten Nebenwirkungen jeglicher Art gekommen (einschließlich des Zytokin-Freisetzungssyndroms, begleitet von Hypotonie und Bronchospasmus, bei 10 % der Patienten) (siehe Abschnitt 4.8). Üblicherweise sind diese Symptome nach Unterbrechung der Infusion von Rituximab und Verabreichung eines Antipyretikums und Antihistaminikums reversibel. Gelegentlich kann die Gabe von Sauerstoff, intravenöser Kochsalzinfusion oder Bronchodilatoren und Glucocorticoiden erforderlich werden. Siehe auch Zytokin-Freisetzungssyndrom wie oben beschrieben, bezüglich schwerer Nebenwirkungen.

Es liegen Berichte über anaphylaktische und andere Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten nach der intravenösen Verabreichung von Proteinen vor. Im Gegensatz zum Zytokin-Freisetzungssyndrom treten echte Überempfindlichkeitsreaktionen typischerweise innerhalb von Minuten nach Infusionsbeginn auf. Für den Fall einer allergischen Reaktion während einer Verabreichung von Rituximab sollen Arzneimittel zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen, wie z. B. Epinephrin (Adrenalin), Antihistaminika und Glucocorticoide, für den sofortigen Einsatz zur Verfügung stehen. Klinische Manifestationen einer Anaphylaxie können denen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (Beschreibung siehe oben) ähnlich sein. Nebenwirkungen, die einer Überempfindlichkeitsreaktion zugeordnet werden können, sind weniger häufig berichtet worden als solche, die einer Zytokinfreisetzung zugeordnet werden.

In einigen Fällen sind die folgenden zusätzlichen Reaktionen berichtet worden: Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, Lungenödem und akute, reversible Thrombozytopenie.

Da es während der Anwendung von Rituximab zu einem Blutdruckabfall kommen kann, sollte das vorübergehende Absetzen antihypertensiver Arzneimittel 12 Stunden vor einer Infusion von Rituximab in Erwägung gezogen werden.

#### *Herzerkrankungen*

Bei mit Rituximab behandelten Patienten traten Angina pectoris, Herzarrhythmien wie Vorhofflimmern und -flimmern, Herzinsuffizienz und/oder Myokardinfarkt auf. Daher sollten Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen und/oder kardiotoxischer Chemotherapie engmaschig überwacht

werden.

#### *Hämatologische Toxizitäten*

Obwohl Rituximab als Monotherapie nicht myelosuppressiv wirkt, sollte eine geplante Behandlung von Patienten mit einer Zahl der neutrophilen Granulozyten  $< 1,5 \times 10^9/l$  und/oder einer Zahl der Thrombozyten  $< 75 \times 10^9/l$  nur mit Vorsicht erfolgen, da die klinischen Erfahrungen bei diesen Patienten limitiert sind. Rituximab wurde bei 21 Patienten, die einer autologen Knochenmarkstransplantation unterzogen wurden, sowie in anderen Risikogruppen mit vermutlich reduzierter Knochenmarkfunktion angewendet, ohne dass eine Myelotoxizität induziert wurde.

Regelmäßige Kontrollen des großen Blutbilds, einschließlich der Neutrophilen- und Thrombozytenzahl, sollten während der Behandlung mit Rituximab durchgeführt werden.

#### *Infektionen*

Während der Behandlung mit Rituximab können schwerwiegende Infektionen, einschließlich Todesfälle, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Rituximab darf Patienten nicht verabreicht werden, bei denen eine aktive, schwere Infektion (wie z. B. Tuberkulose, Sepsis und opportunistische Infektionen, siehe Abschnitt 4.3) vorliegt.

Vorsicht ist bei der ärztlichen Verordnung von Rituximab an Patienten geboten, die rezidivierende oder chronische Infekte in der Vorgeschichte aufweisen oder an Grundkrankheiten leiden, die das Auftreten schwerer Infektionen begünstigen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die Rituximab erhielten, wurden Fälle einer Hepatitis-B-Reaktivierung berichtet, einschließlich fulminanter Hepatitis mit tödlichem Ausgang. In den meisten Fällen erhielten diese Patienten auch eine zytotoxische Chemotherapie. Es liegen begrenzte Informationen aus einer Studie zur Behandlung von Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL vor, die vermuten lassen, dass die Behandlung mit Rituximab auch den Ausgang einer primären Hepatitis-B-Infektion verschlechtern kann. Bei allen Patienten soll vor Beginn der Behandlung mit Rituximab eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus (HBV) durchgeführt werden. Diese sollte mindestens den HBsAg-Status und den HBcAb-Status beinhalten und kann, gemäß lokalen Empfehlungen, mit weiteren geeigneten Markern ergänzt werden. Patienten mit aktiver Hepatitis-B-Erkrankung dürfen nicht mit Rituximab behandelt werden. Patienten mit einer positiven Hepatitis-B-Serologie (entweder HBsAg oder HBcAb) sollen vor Behandlungsbeginn einen Spezialisten für Lebererkrankungen aufsuchen und gemäß lokalen medizinischen Standards überwacht und angeleitet werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern.

Seit Markteinführung wurde sehr selten über Fälle progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) im Zusammenhang mit der Anwendung von Rituximab in den Indikationen NHL und CLL berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrzahl der Patienten erhielt Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie oder als Teil einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation.

#### *Immunisierung*

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen, nach einer Therapie mit Rituximab bei Patienten mit NHL und CLL wurde nicht untersucht und eine Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen. Patienten, die mit Rituximab behandelt werden, können eine Impfung mit inaktiven Impfstoffen erhalten. Jedoch können die Ansprechraten auf inaktivierte Impfstoffe reduziert sein. In einer nicht randomisierten Studie hatten Patienten mit rezidivierendem niedriggradigem NHL, die eine Rituximab-Monotherapie erhielten, im Vergleich zu einer gesunden unbehandelten Kontrollgruppe eine niedrigere Ansprechraten auf eine Impfung mit dem Recall-Antigen Tetanus (16 % gegenüber 81 %) und dem Neoantigen Keyhole Limpet Hämocyanin (KLH) (4 % gegenüber 76 %; bewertet wurde ein über 2-facher Anstieg des Antikörpertiters). Bei Patienten mit CLL sind in Anbetracht der Ähnlichkeit der Erkrankungen ähnliche Ergebnisse zu erwarten. Allerdings wurde dies nicht in klinischen Studien untersucht.

Die mittleren Antikörpertiter gegen eine Reihe von Antigenen (*Streptococcus pneumoniae*, Influenza A, Mumps, Rubella, Varizellen) blieben bezogen auf die Werte vor Behandlungsbeginn über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten nach der Behandlung mit Rituximab stabil.

### *Hautreaktionen*

Schwere Hautreaktionen wie toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und Stevens-Johnson-Syndrom, einige mit tödlichem Ausgang, sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Für den Fall, dass ein derartiges Ereignis eintritt und bei dem ein möglicher Zusammenhang mit Rituximab vermutet wird, ist die Behandlung dauerhaft einzustellen.

### Rheumatoide Arthritis, Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis

#### *Methotrexat(MTX)-naive Patienten mit rheumatoider Arthritis*

Die Anwendung von Rituximab bei Methotrexat(MTX)-naiven Patienten wird nicht empfohlen, da kein positives Nutzen-Risikoverhältnis festgestellt werden konnte.

#### *Infusionsbedingte Reaktionen*

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Rituximab und infusionsbedingten Reaktionen (IRR), die mit der Freisetzung von Zytokinen und/oder anderer chemischer Mediatoren zusammenhängen können. Vor jeder Infusion von Rituximab sollte immer eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum und einem Antihistaminikum verabreicht werden. Um die Häufigkeit und den Schweregrad von IRR zu verringern, sollte bei rheumatoider Arthritis ebenfalls eine Prämedikation mit Glucocorticoiden verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

Schwere IRR mit tödlichem Ausgang sind nach der Markteinführung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis berichtet worden. Die meisten infusionsbedingten Reaktionen, die bei rheumatoider Arthritis in klinischen Studien berichtet wurden, waren von leichtem bis mittlerem Schweregrad. Die häufigsten Symptome waren allergische Reaktionen, die sich als Kopfschmerzen, Juckreiz, Hustenreiz, Rötung, Ausschlag, Urtikaria, Hypertonie und Fieber äußerten. Der Anteil an Patienten, bei denen sich Infusionsreaktionen zeigten, war im Allgemeinen nach der ersten Infusion eines jeden Behandlungszyklus höher als nach der zweiten Infusion. Die Häufigkeit infusionsbedingter Reaktionen nahm mit weiteren Behandlungszyklen ab (siehe Abschnitt 4.8). Die berichteten Reaktionen waren im Allgemeinen nach Unterbrechung der Infusion von Rituximab oder Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit und Verabreichung eines Antipyretikums und Antihistaminikums reversibel. Gelegentlich kann die Gabe von Sauerstoff, intravenöser Kochsalzinfusion oder Bronchodilatoren und Glucocorticoiden erforderlich werden. Patienten mit vorbestehenden kardialen Erkrankungen und Patienten, bei denen in der Vorgeschichte kardiopulmonale Nebenwirkungen aufgetreten sind, müssen engmaschig überwacht werden. Je nach Schweregrad der IRR und der notwendigen Maßnahmen muss die Anwendung von Rituximab vorübergehend oder dauerhaft eingestellt werden. In den meisten Fällen kann nach vollständigem Abklingen der Symptome die Infusion mit einer Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit um 50 % (z. B. von 100 mg/h auf 50 mg/h) weiter verabreicht werden.

Arzneimittel zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Epinephrin (Adrenalin), Antihistaminika und Glucocorticoide, sollten zum sofortigen Gebrauch bereitstehen, falls es während der Anwendung von Rituximab zu einer allergischen Reaktion kommt.

Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Rituximab bei Patienten mit mäßiger Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III) oder schweren, unkontrollierten kardiovaskulären Erkrankungen vor. Bei Patienten, die mit Rituximab behandelt worden waren, wurde das Auftreten vorbestehender ischämisch kardialer Erkrankungen symptomatisch. Es wurden z. B. Angina pectoris sowie Vorhofflimmern und -flattern beobachtet. Deshalb sollte bei Patienten mit einer bekannten kardialen Vorgeschichte und bei Patienten, bei denen in der Vorgeschichte kardiopulmonale Nebenwirkungen aufgetreten sind, vor der Behandlung mit Rituximab das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen durch Infusionsreaktionen in Betracht gezogen werden. Diese Patienten sollten während der Anwendung von Rituximab engmaschig überwacht werden. Da es während der Infusion von Rituximab zu einem Blutdruckabfall kommen kann, sollte das vorübergehende Absetzen antihypertensiver Arzneimittel 12 Stunden vor einer Infusion von Rituximab in Erwägung gezogen werden.

IRR bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis waren

vergleichbar zu den in klinischen Studien beobachteten Reaktionen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (siehe Abschnitt 4.8).

#### *Herzerkrankungen*

Bei mit Rituximab behandelten Patienten traten Angina pectoris, Herzarrhythmien wie Vorhofflattern und -flimmern, Herzinsuffizienz und/oder Myokardinfarkt auf. Daher sollten Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen engmaschig überwacht werden (siehe oben, Infusionsbedingte Reaktionen).

#### *Infektionen*

Aufgrund des Wirkmechanismus von Rituximab und der Tatsache, dass B-Zellen eine wichtige Rolle bei der Erhaltung der Immunantwort spielen, haben Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Infektionen nach einer Behandlung mit Rituximab (siehe Abschnitt 5.1). Während der Behandlung mit Rituximab können schwerwiegende Infektionen, einschließlich Todesfälle, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Rituximab darf Patienten nicht verabreicht werden, bei denen eine aktive schwere Infektion (wie z. B. Tuberkulose, Sepsis und opportunistische Infektionen, siehe Abschnitt 4.3) oder eine stark eingeschränkte Immunabwehr vorliegt (z. B. bei stark reduzierter CD4- oder CD8-Zellzahl). Vorsicht ist bei der ärztlichen Verordnung von Rituximab an Patienten geboten, die rezidivierende oder chronische Infekte in der Vorgeschichte aufweisen oder an Grunderkrankungen leiden, die das Auftreten schwerer Infektionen begünstigen, z. B. bei Hypogammaglobulinämie (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, den Immunglobulinspiegel vor der Einleitung einer Behandlung mit Rituximab zu bestimmen.

Bei Patienten, die von Anzeichen oder Symptomen einer Infektion im Anschluss an eine Behandlung mit Rituximab berichten, sollten diese rasch abgeklärt und die Patienten entsprechend behandelt werden. Vor einem weiteren Behandlungszyklus mit Rituximab sind die Patienten erneut auf ein potenzielles Infektionsrisiko zu untersuchen.

In sehr seltenen Fällen wurde von tödlich verlaufender progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) nach der Anwendung von Rituximab zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis und von Autoimmunerkrankungen einschließlich systemischem Lupus Erythematoses (SLE) und Vaskulitis, berichtet.

#### *Hepatitis-B-Infektionen*

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis, die Rituximab erhielten, wurden Fälle einer Hepatitis-B-Reaktivierung berichtet, einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang.

Bei allen Patienten soll vor Beginn der Behandlung mit Rituximab eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus (HBV) durchgeführt werden. Diese sollte mindestens den HBsAg-Status und den HBcAb-Status beinhalten und kann, gemäß lokalen Empfehlungen, mit weiteren geeigneten Markern ergänzt werden. Patienten mit aktiver Hepatitis-B-Erkrankung dürfen nicht mit Rituximab behandelt werden. Patienten mit einer positiven Hepatitis-B-Serologie (entweder HBsAg oder HBcAb) sollen vor Behandlungsbeginn einen Spezialisten für Lebererkrankungen aufsuchen und gemäß lokalen medizinischen Standards überwacht und angeleitet werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern.

#### *Syäte Neutropenie*

Vor jedem Zyklus mit Rituximab sowie in regelmäßigen Abständen bis zu 6 Monate nach Beendigung der Behandlung und bei Anzeichen und Symptomen einer Infektion ist eine Bestimmung der Anzahl der Neutrophilen im Blut durchzuführen (siehe Abschnitt 4.8).

#### *Hautreaktionen*

Schwere Hautreaktionen wie toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und Stevens-Johnson-Syndrom, einige mit tödlichem Ausgang, sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Für den Fall, dass ein derartiges Ereignis eintritt und bei dem ein möglicher Zusammenhang mit Rituximab vermutet wird, ist die Behandlung dauerhaft einzustellen.

### *Immunisierung*

Der Arzt sollte den Impfstatus von Patienten überprüfen und die gültigen Impfempfehlungen für Schutzimpfungen vor der Behandlung mit Rituximab beachten. Die Impfung sollte mindestens vier Wochen vor der ersten Anwendung von Rituximab abgeschlossen sein.

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen nach einer Therapie mit Rituximab wurde nicht untersucht. Deshalb wird eine Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen während der Behandlung mit Rituximab oder bei verringerten peripheren B-Zell-Werten nicht empfohlen.

Patienten, die mit Rituximab behandelt werden, können eine Impfung mit inaktivierten Impfstoffen erhalten. Jedoch kann die Ansprechrate auf inaktivierte Impfstoffe reduziert sein. In einer randomisierten Studie hatten Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Rituximab und Methotrexat behandelt worden waren, und Patienten, die nur Methotrexat erhalten hatten, 6 Monate nach der Behandlung mit Rituximab vergleichbare Ansprechraten bei einer Impfung mit dem Recan-Antigen Tetanus (39 % gegenüber 42 %), reduzierte Raten beim Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff (43 % gegenüber 82 %, gegen mindestens 2 Serotypen von Pneumokokken-Antikörpern) und dem Neoantigen KHL (47 % gegenüber 93 %). Sollte während der Behandlung mit Rituximab eine Impfung mit inaktiven Impfstoffen notwendig werden, sollte diese mindestens 4 Wochen vor dem nächsten Zyklus mit Rituximab abgeschlossen sein.

Die Erfahrung bei rheumatoider Arthritis über einen Zeitraum von 1 Jahr zeigte, dass nach wiederholter Behandlung mit Rituximab der Anteil an Patienten mit positiven Antikörpertitern gegen *S. pneumoniae*, Influenza, Mumps, Rubella, Varizellen und dem Tetanus-Toxin im Allgemeinen ähnlich war wie zu Beginn der Behandlung mit Rituximab.

### *Gleichzeitige/sequenzielle Anwendung anderer DMARDs bei rheumatoider Arthritis*

Die gleichzeitige Anwendung von Rituximab mit anderen antirheumatischen Behandlungen als die in den Abschnitten Anwendungsgebiete und Dosierung bei rheumatoider Arthritis angegebenen, wird nicht empfohlen.

Es liegen begrenzte Daten aus klinischen Studien vor, um die Sicherheit der sequenziellen Anwendung anderer DMARDs (einschließlich TNF-Hemmern und anderen Biologika) nach der Anwendung von Rituximab vollständig zu beurteilen (siehe Abschnitt 4.5). Die verfügbaren Daten zeigen, dass der Anteil klinisch relevanter Infektionen unverändert ist, wenn diese Therapien bei Patienten angewendet werden, die zuvor mit Rituximab behandelt worden sind. Wenn im Anschluss an eine Behandlung mit Rituximab Biologika und/oder DMARDs angewendet werden, sind die Patienten jedoch engmaschig auf Anzeichen von Infektionen zu überwachen.

### *Malignome*

Immunmodulatorische Arzneimittel können das Risiko von Malignomen erhöhen. Aufgrund der begrenzten Erfahrung mit Rituximab bei der Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis (siehe Abschnitt 4.8) scheinen die gegenwärtigen Daten nicht auf ein erhöhtes Risiko von Malignomen hinzudeuten. Jedoch kann derzeit ein mögliches Risiko zur Entwicklung von soliden Tumoren nicht ausgeschlossen werden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Zurzeit liegen nur wenige Daten über mögliche Wechselwirkungen zwischen Rituximab und anderen Arzneimitteln vor.

Bei Patienten mit CLL scheint die gleichzeitige Gabe von Rituximab keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Fludarabin und Cyclophosphamid zu zeigen. Ebenso zeigten Fludarabin und Cyclophosphamid keine sichtbaren Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Rituximab.

Die gleichzeitige Verabreichung von Methotrexat hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rituximab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Patienten, die Titer von humanen Anti-Maus-Antikörpern oder humanen antichimären Antikörpern (HAMA/HACA) aufweisen, können allergische oder Überempfindlichkeitsreaktionen entwickeln, wenn sie zusätzlich mit anderen diagnostischen oder therapeutischen monoklonalen Antikörpern behandelt werden.

283 Patienten mit rheumatoider Arthritis erhielten nach der Behandlung mit Rituximab eine nachfolgende Therapie mit einem biologischen DMARD. Bei diesen Patienten betrug die Rate klinisch relevanter Infektionen während der Behandlung mit Rituximab 6,01 pro 100 Patientenjahre, gegenüber 4,97 pro 100 Patientenjahre nach der Behandlung mit dem biologischen DMARD.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Verhütung bei Männern und Frauen

Wegen der langen Retentionszeit von Rituximab bei Patienten mit B-Zell-Depletion müssen Frauen im gebärfähigen Alter während und weitere 12 Monate nach der Behandlung mit Rituximab wirksame kontrazeptive Methoden anwenden.

##### Schwangerschaft

Immunglobuline der Klasse G können die Plazentaschranke passieren. Die B-Zell-Werte bei neugeborenen Menschen nach der Anwendung von Rituximab bei der Mutter sind im Rahmen klinischer Studien nicht untersucht worden. Es liegen keine hinreichenden und gut kontrollierten Daten aus Studien bei schwangeren Frauen vor. Bei einigen Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Rituximab ausgesetzt waren, wurde jedoch über eine vorübergehende B-Zell-Depletion und Lymphozytopenie berichtet. Ähnliche Effekte wurden auch in tierexperimentellen Studien beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Aus diesen Gründen sollte Rituximab nur dann bei Schwangeren angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Rituximab in die Muttermilch übertritt. Da jedoch mütterliche IgG in die Milch übertreten und Rituximab in der Milch säugender Affen nachgewiesen wurde, sollten Frauen während und weitere 12 Monate nach der Behandlung mit Rituximab nicht stillen.

##### Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keine schädlichen Auswirkungen von Rituximab auf die Reproduktionsorgane.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Rituximab auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt, obgleich die pharmakologische Wirkung und die bisher beobachteten Nebenwirkungen erwarten lassen, dass Rituximab keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils (Non-Hodgkin-Lymphom und chronische lymphatische Leukämie)

Das Gesamtsicherheitsprofil von Rituximab beim Non-Hodgkin-Lymphom und bei der chronischen

lymphatischen Leukämie basiert auf Patientendaten aus klinischen Studien und aus der Überwachung nach der Markteinführung. Diese Patienten wurden mit Rituximab als Monotherapie (in Form einer Induktionstherapie oder einer Erhaltungstherapie nach einer Induktionstherapie) oder in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt.

Die am meisten beobachteten Nebenwirkungen waren bei Patienten, die Rituximab erhielten, IRR, die bei den meisten Patienten während der ersten Infusion auftraten. Die Inzidenz infusionsbedingter Symptome nimmt mit weiteren Infusionen deutlich ab und betrug nach der achten Verabreichung von Rituximab weniger als 1 %.

In klinischen Studien traten Infektionen (vorwiegend bakterielle und virale Infektionen) bei ungefähr 30-55 % der Patienten mit einem NHL und bei 30-50 % der Patienten mit CLL auf.

Die am meisten berichteten oder beobachteten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren:

- IRR (einschließlich Zytokin-Freisetzungssyndrom, Tumorlysesyndrom), siehe Abschnitt 4.4.
- Infektionen, siehe Abschnitt 4.4.
- Kardiovaskuläre Ereignisse, siehe Abschnitt 4.4.

Weitere berichtete schwerwiegende Nebenwirkungen schlossen eine Hepatitis-B-Reaktivierung sowie PML ein (siehe Abschnitt 4.4).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen von Rituximab als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapeutika sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Nebenwirkungen, die nur während der Überwachung nach der Markteinführung identifiziert wurden und für die daher keine Häufigkeiten berechnet werden konnten, sind unter „nicht bekannt“ gelistet.

**Tabelle 1 Nebenwirkungen, die in klinischen Studien oder während der Überwachung nach der Markteinführung bei Patienten mit einer Non-Hodgkin-Lymphom Erkrankung oder mit einer chronischen lymphatischen Leukämie beobachtet wurden, die Rituximab als Monotherapie/Erhaltungstherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie erhielten**

| Systemorganklassen                                  | Sehr häufig  | Häufig  | Gelegentlich   | Selten  | Sehr selten   | Nicht bekannt                  |
|---|--|---|--|---|---|--------------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>      | Bakterielle Infektionen, virale Infektionen, *Bronchitis         | Sepsis, *Pneumonie, *febrile Infektion, *Herpes zoster, *Infektion des Respirationstrakts, Pilzinfektionen, Infektionen unbekannter Genese, *akute Bronchitis, *Sinusitis, Hepatitis B <sup>1</sup> |  | Schwerwiegende Virusinfektion <sup>2</sup> , Pneumocystis jirovecii | PML   |                                |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> | Neutropenie, Leukopenie, *febrile Neutropenie, *Thrombozytopenie | Anämie, *Panzytopenie, *Granulozytopenie  | Gerinnungsstörungen, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Lymphadenopathie |   | Vorübergehender Anstieg der IgM-Serumspiegel <sup>3</sup> | Späte Neutropenie <sup>3</sup> |

| Systemorganklasse   | Sehr häufig                             | Häufig   | Gelegentlich   | Selten   | Sehr selten   | Nicht bekannt  |
|---|---|--|--|--|---|--|
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                              | Infusionsbedingte Reaktionen, Angioödem | Überempfindlichkeit  |  | Anaphylaxie  | Tumorlysesyndrom, Zytokin-Freisetzungssyndrom <sup>4</sup> , Serumkrankheit   | Infusionsbedingte akute reversible Thrombozytopenie <sup>4</sup> |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                      |   | Hyperglykämie, Gewichtsverlust, peripheres Ödem, Gesichtsödem, erhöhte LDH-Werte, Hypokalzämie                 |  |  |   |  |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                |   |  | Depression, Nervosität   |  |   |  |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                             |   | Parästhesie, Hypästhesie, Erregung, Schlaflosigkeit, Vasodilatation, Schwindel, Angstgefühle                   | Störung der Geschmacksempfindung   |  | Periphere Neuropathie, Gesichtsnervenlähmung <sup>5</sup>   | Kranial Neuropathie, Verlust anderer Sinne <sup>5</sup>          |
| <b>Augenerkrankungen</b>  |   | Störung der Tränenbildung, Konjunktivitis  |  |  | Schwerer Sehverlust <sup>5</sup>  |  |
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>                   |   | Tinnitus, Ohrenschmerzen   |  |  |   | Gehörverlust <sup>5</sup>  |
| <b>Herzerkrankungen</b>   |   | +Myokardinfarkt <sup>4</sup> und <sup>6</sup> , Arrhythmie, +Vorhofflimmern, Tachykardie, +Herzerkrankung      | +linksventrikuläres Versagen, +supraventrikuläre Tachykardie, +ventrikuläre Tachykardie, +Angina, +Myokardischämie, +Bradykardie | Schwere Herzerkrankungen <sup>4</sup> und <sup>6</sup> | Herzinsuffizienz <sup>4</sup> und <sup>6</sup>  |  |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>  |   | Hypertonie, orthostatische Hypotonie, Hypotonie  |  |  | Vaskulitis (vorwiegend kutan), leukozytostatische Vaskulitis  |  |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> |   | Bronchospasmus <sup>4</sup> , Atemwegserkrankung, Schmerzen in der Brust, Dyspnoe, vermehrtes Husten, Rhinitis | Asthma, Bronchiolitis obliterans, Lungenerkrankung, Hypoxie  | Interstitielle Lungenerkrankung <sup>7</sup>           | Respiratorische Insuffizienz <sup>4</sup>   | Lungeninfiltrate   |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                    | Übelkeit                                | Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Dysphagie, Stomatitis, Obstipation, Dyspepsie, Anorexie, Rachenreizung | Vergrößerung des Abdomens  |  | Magen-Darm-Perforation <sup>7</sup>   |  |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>         | Pruritus, Exanthem, +Alopezie           | Urtikaria, Schwitzen, Nachtschweiß, +Hauterkrankungen  |  |  | Schwere bullöse Hautreaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) <sup>7</sup> |  |

| Systemorganklassen  | Sehr häufig                                    | Häufig   | Gelegentlich                     | Selten | Sehr selten                 | Nicht bekannt |
|---|--|--|----------------------------------|--------|-----------------------------|---------------|
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>       |  | Hypertonie, Myalgie, Arthralgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen   |                                  |        |                             |               |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                         |  |  |                                  |        | Nierenversagen <sup>4</sup> |               |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> | Fieber, Schüttelfrost, Asthenie, Kopfschmerzen | Tumorschmerzen, Rötungen, Unwohlsein, Erkältungserscheinungen, *Fatigue, *Frösteln, *Multiorganversagen <sup>4</sup> | Schmerzen an der Infusionsstelle |        |                             |               |
| <b>Untersuchungen</b>   | Verminderte IgG-Serumspiegel                   |  |                                  |        |                             |               |

Für die Berechnung der Häufigkeiten der Nebenwirkungen wurden alle Schweregrade (vorwiegend bis schwerwiegend) berücksichtigt, außer bei den mit „+“ gekennzeichneten Nebenwirkungen. Bei diesen basiert die Berechnung der Häufigkeiten nur auf den schwerwiegenden Reaktionen ( $\geq$  Grad 3 der Common Toxicity Criteria des National Cancer Institute [NCI]). Nur die höchste Häufigkeit, die in einer Studie beobachtet wurde, ist gelistet

<sup>1</sup>einschließlich Reaktivierung und primären Infektionen, die Häufigkeitsangabe beruht auf dem R-FC-Arm bei rezidivierender/refraktärer CLL

<sup>2</sup>Siehe auch unten, Abschnitt „Infektionen“

<sup>3</sup>Siehe auch unten, Abschnitt „Hämatologische Nebenwirkungen“

<sup>4</sup>Siehe auch unten, Abschnitt „Infusionsbedingte Reaktionen“. Seltene Todesfälle wurden berichtet

<sup>5</sup>Anzeichen und Symptome kranialer Neuropathie. Traten zu verschiedenen Zeitpunkten bis zu einigen Monaten nach Beendigung der Rituximab-Therapie auf

<sup>6</sup>Beobachtet vor allem bei Patienten mit vorausgegangen kardialen Problemen und/oder kardiotoxischer Chemotherapie, und waren meistens mit infusionsbedingten Reaktionen verbunden

<sup>7</sup>Einschließlich Todesfälle

Die folgenden Ereignisse wurden als unerwünschte Ereignisse während klinischer Studien berichtet, jedoch ähnlich oder weniger häufig als im Rituximab-Behandlungsarm verglichen zum Kontrollarm: Hämatoxizität, neutropenische Infektion, Harnwegsinfektionen, sensorische Störung, Fieber.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Anzeichen und Symptome, die auf eine infusionsbedingte Reaktion hindeuten, wurden in klinischen Studien bei mehr als 50 % der Patienten berichtet und wurden vorwiegend während der ersten Infusion, gewöhnlich innerhalb der ersten zwei Stunden, beobachtet. Diese Symptome umfassen hauptsächlich Fieber, Schüttelfrost und Rigor. Weitere Symptome sind Rötungen, Angioödem, Bronchospasmus, Erbrechen/Übelkeit, Urtikaria/Exanthem, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Rachenreizung, Rhinitis, Pruritus, Schmerzen, Tachykardie, Hypertonie, Hypotonie, Dyspnoe, Dyspepsie, Asthenie sowie die Symptome eines Tumorlysesyndroms. Schwere infusionsbedingte Reaktionen (wie Bronchospasmus oder Hypotonie) traten in bis zu 12 % der Fälle auf. Weitere Reaktionen, die in einigen Fällen berichtet wurden, waren Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, Lungenödem und akute, reversible Thrombozytopenie. Eine Verschlimmerung vorbestehender Herzbeschwerden, wie Angina pectoris oder Herzinsuffizienz sowie schwerwiegende Herzerkrankungen (Herzversagen, Myokardinfarkt, Vorhofflimmern), Lungenödem, Multiorganversagen, Tumorlysesyndrom, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Nierenversagen und respiratorische Insuffizienz wurden mit einer geringeren oder unbekanntem Häufigkeit berichtet. Die Inzidenz infusionsbedingter Symptome nahm mit weiteren Infusionen deutlich ab und betrug nach dem achten Behandlungszyklus mit Rituximab weniger als 1 %.

### *Infektionen*

Rituximab führte bei 70 %-80 % der Patienten zu einer B-Zell-Depletion, war aber nur bei einer Minderzahl von ihnen mit einer Abnahme der Immunglobuline im Serum verbunden.

Lokalisierte Candida-Infektionen sowie Herpes zoster wurden in randomisierten klinischen Studien mit einer höheren Inzidenz im Behandlungsarm mit Rituximab berichtet. Schwere Infektionen traten bei etwa 4 % der Patienten unter einer Monotherapie mit Rituximab auf. Eine höhere Häufigkeit an Infektionen insgesamt, einschließlich Grad 3 oder 4 Infektionen, wurde während der Erhaltungstherapie mit Rituximab über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren gegenüber der Beobachtungsgruppe berichtet. Während des 2-jährigen Behandlungszeitraums trat keine kumulative Toxizität im Sinne von berichteten Infektionen auf. Zusätzlich wurden bei der Behandlung mit Rituximab andere schwerwiegende Virusinfektionen, entweder neu auftretend, reaktiviert oder verschlimmert, von denen einige tödlich verliefen, berichtet. Die Mehrzahl der Patienten erhielt Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie oder als Teil einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation. Beispiele dieser schwerwiegenden Virusinfektionen sind Infektionen, die durch Herpesviren (Cytomegalievirus, Varicella-Zoster-Virus und Herpes-Simplex-Virus), das JC-Virus (progressive multifokale Leukoencephalopathie [PML]) oder das Hepatitis-C-Virus verursacht wurden. In klinischen Prüfungen wurde auch über tödlich verlaufende Fälle einer PML berichtet, die nach Krankheitsprogression und Wiederbehandlung aufgetreten sind. Es wurden Fälle einer Hepatitis-B-Reaktivierung berichtet, die meistens bei Patienten auftraten, die Rituximab in Kombination mit einer zytotoxischen Chemotherapie erhalten haben. Bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL betrug die Häufigkeit des Auftretens einer Hepatitis-B-Infektion Grad 3/4 (Reaktivierung und primäre Infektion) 2 % bei R-FC gegenüber 0 % bei FC. Bei Patienten mit einem vorbestehenden Kaposi-Sarkom und die Rituximab ausgesetzt waren, wurde ein Fortschreiten des Kaposi-Sarkoms beobachtet. Diese Fälle traten außerhalb der zugelassenen Indikationsbereiche und meistens bei HIV-positiven Patienten auf.

### *Hämatologische Nebenwirkungen*

In klinischen Studien mit Rituximab als 4-wöchige Monotherapie traten hämatologische Anomalien lediglich bei wenigen Patienten auf und waren üblicherweise leicht und reversibel. Schwere (Grad 3 und 4) Neutropenie wurde bei 4,2 % der Patienten, Anämie bei 1,1 % der Patienten und Thrombozytopenie bei 1,7 % der Patienten berichtet. Während der Erhaltungstherapie über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren mit Rituximab wurden Leukopenien und Neutropenien in einer höheren Inzidenz (5 % gegenüber 2 %; Grad 3/4 bzw. 10 % gegenüber 4 %; Grad 3/4) als in der Beobachtungsgruppe berichtet. Die Inzidenz von Thrombozytopenien war niedrig (< 1 %, Grad 3/4) und es gab keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In Studien mit Rituximab in Kombination mit Chemotherapie wurden während des Behandlungszyklus Grad 3/4 Leukopenien, Neutropenien und Panzytopenien im Allgemeinen mit einer höheren Frequenz gegenüber der Chemotherapiegruppe ohne Rituximab berichtet (Leukopenien 88 % bei R-CHOP gegenüber 79 % bei CHOP, 23 % bei R-FC gegenüber 12 % bei FC sowie Neutropenien 24 % bei R-CVP gegenüber 14 % bei CVP; 97 % bei R-CHOP gegenüber 88 % bei CHOP, 30 % bei R-FC gegenüber 19 % bei FC bei nicht vorbehandelter CLL und Panzytopenien 3 % bei R-FC gegenüber 1 % bei FC bei nicht vorbehandelter CLL). Jedoch war das erhöhte Auftreten von Neutropenien bei Patienten, die mit Rituximab und Chemotherapie behandelt worden sind, im Vergleich zu Patienten, die lediglich mit Chemotherapie behandelt worden sind, nicht mit einer höheren Inzidenz an Infektionen und parasitären Erkrankungen verbunden. In Studien bei nicht vorbehandelten Patienten und bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie wurde nach der Behandlung mit Rituximab plus FC bei bis zu 25 % der mit R-FC behandelten Patienten eine Verlängerung der Neutropenien (definiert als Neutrophilenzahl, die zwischen Tag 24 und Tag 42 nach der letzten Dosis unter  $1 \times 10^9/l$  liegt) oder ein verzögertes Auftreten einer Neutropenie (definiert als Neutrophilenzahl unter  $1 \times 10^9/l$  nach Tag 42 nach der letzten Dosis bei Patienten ohne vorangegangene verlängerte Neutropenie oder bei Patienten, die sich vor Tag 42 wieder erholt hatten) beobachtet. Es wurde kein Unterschied in der Inzidenz von Anämien berichtet. Einige Fälle einer späten Neutropenie wurden mehr als 4 Wochen nach der letzten Infusion von Rituximab berichtet. In der Studie zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit CLL hatten Patienten im Stadium Binet C im R-FC Behandlungsarm mehr unerwünschte Ereignisse als im FC Behandlungsarm (R-FC 83 % gegenüber FC 71 %). In der Studie zur Behandlung der rezidivierenden/refraktären CLL wurde bei 11 % der

Patienten in der R-FC-Gruppe und bei 9 % in der FC-Gruppe eine Thrombozytopenie Grad 3/4 berichtet.

In Studien mit Rituximab wurden bei Patienten mit Morbus Waldenström vorübergehende Anstiege der IgM-Serumspiegel nach Behandlungsbeginn beobachtet, die möglicherweise im Zusammenhang mit einer Hyperviskosität und den damit verbundenen Symptomen stehen. Der vorübergehend angestiegene IgM-Spiegel erreichte in der Regel innerhalb von 4 Monaten zumindest den Ausgangswert.

#### *Kardiovaskuläre Nebenwirkungen*

Kardiovaskuläre Reaktionen wurden bei 18,8 % der Patienten während klinischer Studien mit Rituximab als Monotherapie berichtet. Die am häufigsten gemeldeten Ereignisse waren Hypotonie und Hypertonie. Fälle von Arrhythmien der Grade 3 oder 4 (einschließlich ventrikulärer und supraventrikulärer Tachykardie) sowie Angina pectoris während der Infusion wurden berichtet. Während der Erhaltungstherapie war die Inzidenz von Herzerkrankungen der Grade 3 bis 4 bei Patienten, die mit Rituximab behandelt wurden, vergleichbar zur Beobachtungsgruppe. Kardiale Ereignisse wurden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (einschließlich Vorhofflimmern, Myokardinfarkt, linksventrikuläres Versagen, Myokardischämie) bei 3 % der Rituximab-Patienten und bei < 1 % der Patienten in der Beobachtungsgruppe berichtet. In klinischen Studien zur Untersuchung von Rituximab in Kombination mit Chemotherapie war die Inzidenz von Herzarrhythmien der Grade 3 und 4, vorwiegend supraventrikuläre Arrhythmien wie Tachykardien sowie Vorhofflattern und -flimmern, in der R-CHOP-Gruppe (14 Patienten, 6,9 %) höher als in der CHOP-Gruppe (3 Patienten, 1,5 %). Alle diese Arrhythmien traten entweder im Zusammenhang mit der Infusion von Rituximab auf oder hingen mit prädisponierenden Faktoren wie Fieber, Infektion, akutem Myokardinfarkt oder vorbestehender respiratorischer oder kardiovaskulärer Erkrankung zusammen. Es wurden keine Unterschiede zwischen der R-CHOP-Gruppe und der CHOP-Gruppe in der Inzidenz anderer kardialer Ereignisse der Grade 3 und 4, einschließlich Herzversagen, Myokarderkrankung oder Manifestation einer Koronararterienerkrankung, beobachtet. Die Gesamtinzidenz kardialer Erkrankungen der Grade 3 und 4 war bei CLL gering, sowohl in der Studie zur Erstlinienbehandlung der CLL (4 % bei R-FC, 3 % bei FC), als auch in der Studie zur Behandlung der rezidivierenden/refraktären CLL (4 % bei R-FC, 4 % bei FC).

#### *Respiratorisches System*

Fälle von interstitiellen Lungenerkrankungen, einige mit tödlichem Ausgang, wurden berichtet.

#### *Neurologische Erkrankungen*

Während der Behandlungsperiode (in der Induktionsphase, bestehend aus bis zu 8 Behandlungszyklen mit R-CHOP) erlitten 4 Patienten (2 %) in der R-CHOP-Gruppe, alle mit kardiovaskulären Risikofaktoren, einen thromboembolischen zerebrovaskulären Zwischenfall während des ersten Behandlungszyklus. In der Inzidenz anderer thromboembolischer Ereignisse gab es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dagegen erlitten 3 Patienten (1,5 %) aus der CHOP-Gruppe zerebrovaskuläre Ereignisse, die alle während der Nachbeobachtungsphase auftraten. Die Gesamtinzidenz von Erkrankungen des Nervensystems der Grade 3 und 4 war bei CLL gering, sowohl in der Studie zur Erstlinienbehandlung der CLL (4 % bei R-FC, 4 % bei FC), als auch in der Studie zur Behandlung der rezidivierenden/refraktären CLL (3 % bei R-FC, 3 % bei FC).

Es sind Fälle von posteriorem reversiblen Enzephalopathie-Syndrom (PRES)/reversiblem posteriorem Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS) berichtet worden. Anzeichen und Symptome beinhalteten visuelle Störungen, Kopfschmerzen, Krämpfe und eine veränderte geistige Verfassung, mit oder ohne damit einhergehender Hypertonie. Die Diagnose einer PRES/RPLS erfordert eine Bestätigung durch eine bildgebende Aufnahme des Gehirns. In den berichteten Fällen lagen bestätigte Risikofaktoren für PRES/RPLS vor, darunter die Grunderkrankung des Patienten, Hypertonie, immunsuppressive Therapie und/oder Chemotherapie.

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Eine Magen-Darm-Perforation, die in einigen Fällen zum Tod führte, wurde bei Patienten beobachtet,

die Rituximab zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms erhielten. In der Mehrzahl dieser Fälle wurde Rituximab mit einer Chemotherapie verabreicht.

#### *IgG-Serumspiegel*

In klinischen Studien zur Untersuchung von Rituximab als Erhaltungstherapie bei rezidivierendem/refraktärem follikulären Lymphom lagen die medianen IgG-Serumspiegel sowohl in der Beobachtungs- als auch in der Rituximab-Gruppe nach der Induktionstherapie unter dem unteren Normalwert (LLN = Lower Limit of Normal) (< 7 g/l). In der Beobachtungsgruppe stieg der mediane IgG-Serumspiegel nachfolgend auf Werte oberhalb des LLN an, in der Rituximab-Gruppe blieb er jedoch stabil. Der Anteil von Patienten mit IgG-Serumspiegeln unterhalb des LLN betrug in der Rituximab-Gruppe während des 2-jährigen Behandlungszeitraumes ungefähr 60 %, während er in der Beobachtungsgruppe abnahm (36 % nach 2 Jahren).

Wenige Fälle einer Hypogammaglobulinämie wurden bei Kindern und Jugendlichen, die mit Rituximab behandelt wurden, in der Spontanberichterstattung und in der Literatur beobachtet. In einigen Fällen war diese schwer und erforderte eine langfristige Substitutionstherapie mit Immunglobulinen. Die Folgen einer langfristigen B-Zell-Depletion bei Kindern und Jugendlichen sind nicht bekannt.

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und Stevens-Johnson-Syndrom, einige Fälle davon mit tödlichem Ausgang, sind sehr selten berichtet worden.

#### *Patientensubpopulationen - Rituximab-Monotherapie*

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre):

Die Inzidenz der Nebenwirkungen insgesamt (alle Schweregrade) war bei älteren Patienten und bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre) ähnlich; dasselbe gilt auch für Nebenwirkungen der Grade 3/4.

#### *Hohe Tumorlast*

Patienten mit hoher Tumorlast litten häufiger an Nebenwirkungen der Grade 3/4 als Patienten mit geringerer Tumorlast (25,6 % gegenüber 15,4 %). Die Inzidenz von Nebenwirkungen aller Schweregrade war in diesen beiden Gruppen ähnlich.

#### *Erneute Behandlung*

Der Prozentsatz an Patienten, die bei Wiederaufnahme der Therapie mit Rituximab über Nebenwirkungen berichteten, war ähnlich dem Prozentsatz erstbehandelter Patienten (Nebenwirkungen aller Schweregrade und der Grade 3/4).

#### *Patientensubpopulationen - Rituximab Kombinationstherapie*

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei nicht vorbehandelter oder rezidivierender/refraktärer CLL war die Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen des Blut- und Lymphsystems der Grade 3 und 4 bei älteren Patienten höher als bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre).

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils (rheumatoide Arthritis)

Das Gesamtsicherheitsprofil von Rituximab bei rheumatoider Arthritis basiert auf Patientendaten aus klinischen Studien und aus der Überwachung nach Markteinführung.

Das Sicherheitsprofil von Rituximab bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis (RA) ist in den folgenden Abschnitten zusammengefasst. In klinischen Studien erhielten mehr als 3.100 Patienten mindestens einen Behandlungszyklus und wurden für die Dauer von 6 Monaten bis über 5 Jahre nachbeobachtet. Etwa 2.400 Patienten erhielten zwei oder mehr Behandlungszyklen, darunter über 1.000 Patienten, die 5 oder mehr Zyklen erhielten. Die aus den Erfahrungen nach der Markteinführung gesammelten Sicherheitsinformationen spiegeln das erwartete Nebenwirkungsprofil wider, welches in klinischen Studien mit Rituximab gesehen wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten erhielten 2 x 1.000 mg Rituximab im Abstand von zwei Wochen, sowie Methotrexat (10-25 mg/Woche). Die Infusionen von Rituximab wurden jeweils nach einer intravenösen Infusion von 100 mg Methylprednisolon verabreicht; die Patienten erhielten außerdem orales Prednison über einen Zeitraum von 15 Tagen.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die auf die Anwendung von Rituximab zurückgeführt wurden, waren IRR. Die Gesamtinzidenz der IRR in klinischen Studien betrug 23 % bei der ersten Infusion und nahm mit weiteren Infusionen ab. Schwerwiegende IRR traten gelegentlich (bei 0,5 % der Patienten) und überwiegend während des ersten Behandlungszyklus auf. Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, die in klinischen Prüfungen mit Rituximab zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis gesehen wurden, wurde nach der Markteinführung über progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) (siehe Abschnitt 4.4) und über Serumkrankheit-ähnliche Reaktionen berichtet.

**Tabelle 2 Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die in klinischen Studien oder während der Überwachung nach der Markteinführung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die Rituximab erhielten, berichtet wurden**

| Systemorganklasse   | Sehr häufig   | Häufig  | Gelegentlich   | Selten  | Sehr selten                      |
|---|---|---|--|---|----------------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                      | Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen  | Bronchitis, Sinusitis, Gastroenteritis, Tinea pedis |  |   | PML, Hepatitis-B-Reaktivierung   |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                 |   | Neutropenie <sup>1</sup>                            |  | Späte Neutropenie <sup>2</sup>                                    | Serumkrankheit-ähnliche Reaktion |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                                | <sup>3</sup> Infusionsbedingte Reaktionen (Hypertonie, Übelkeit, Hautausschlag, Fieber, Juckreiz, Urtikaria)                        |   | <sup>3</sup> Infusionsbedingte Reaktionen (generalisiertes Ödem, Bronchospasmus, pfeifende Atmung, Kehlkopfödem, angioneurotisches Ödem, generalisierter Juckreiz, Anaphylaxie, anaphylaktoide Reaktion) |   |                                  |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> | Rachenreizung, Hitzegefühl, Hypotonie, Rhinitis, Rigor, Tachykardie, Müdigkeit, oropharyngeale Schmerzen, peripheres Ödem, Erythem) |   |  |   |                                  |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                        |   | Hypercholesterinämie                                |  |   |                                  |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                  |   | Depression, Angst                                   |  |   |                                  |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                               | Kopfschmerzen   | Parästhesie, Migräne, Schwindel, Ischialgie         |  |   |                                  |
| <b>Herzerkrankungen</b>   |   |   |  | Angina pectoris, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt | Vorhofflattern                   |

| Systemorganklasse   | Sehr häufig                          | Häufig  | Gelegentlich | Selten | Sehr selten  |
|---|--------------------------------------|---|--------------|--------|--|
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                |                                      | Dyspepsie, Diarrhö, gastroösophagealer Reflux, Ulzerationen im Mund, Oberbauchschmerzen |              |        |  |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>     |                                      | Alopezie  |              |        | toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b> |                                      | Arthralgie/Schmerzen der Skelettmuskulatur, Osteoarthritis, Bursitis                    |              |        |  |
| <b>Untersuchungen</b>   | Verringerte IgM-Spiegel <sup>4</sup> | Verringerte IgG-Spiegel <sup>4</sup>  |              |        |  |

<sup>1</sup> Häufigkeitskategorie abgeleitet aus Laborwerten, die als Teil routinemäßiger Laboruntersuchungen in klinischen Prüfungen erhoben wurden.

<sup>2</sup> Häufigkeitskategorie abgeleitet aus Daten nach der Markteinführung.

<sup>3</sup> Reaktionen, die während oder innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auftraten. Siehe auch unten „Infusionsbedingte Reaktionen“. IRR können als Folge einer Überempfindlichkeit und/oder aufgrund des Wirkmechanismus auftreten.

<sup>4</sup> Schließt Beobachtungen, die als Teil routinemäßiger Laboruntersuchungen erhoben wurden, ein.

<sup>5</sup> Einschließlich Todesfälle

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Mehrere Behandlungszyklen*

Das Nebenwirkungsprofil nach mehreren Behandlungszyklen scheint dem ähnlich zu sein, das nach der ersten Exposition beobachtet wird. Die Rate aller Nebenwirkungen nach der ersten Rituximab Exposition war während der ersten 6 Monate am höchsten und nahm anschließend ab. Dies ist überwiegend auf IRR (am häufigsten während des ersten Behandlungszyklus), auf eine Verschlimmerung der rheumatoiden Arthritis und auf Infektionen zurückzuführen, die alle in den ersten 6 Behandlungsmonaten häufiger auftraten.

#### *Infusionsbedingte Reaktionen*

Die häufigsten Nebenwirkungen nach Anwendung von Rituximab in klinischen Studien waren IRR. Bei 1.135 (36 %) von den 3.189 mit Rituximab behandelten Patienten kam es zu mindestens einer IRR. Davon traten bei 735 von 3.189 Patienten (23 %) die IRR nach der ersten Infusion der ersten Rituximab Exposition auf. Die Inzidenz der IRR nahm mit nachfolgenden Infusionen ab. In klinischen Studien hatten weniger als 1 % der Patienten (17 von 3.189 Patienten) eine schwerwiegende IRR. IRR vom CTC-Grad 4 sowie durch IRR bedingte Todesfälle wurden in den klinischen Studien nicht beobachtet. Der Anteil der Ereignisse vom CTC-Grad 3 und von IRR, die zum Therapieabbruch führten, wurde mit jedem Behandlungszyklus geringer und ab dem 3. Behandlungszyklus wurden entsprechende Ereignisse nur noch selten beobachtet. Die Prämedikation mit einem intravenös verabreichten Glucocorticoid verringerte sowohl die Häufigkeit als auch den Schweregrad von IRR signifikant (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Schwere IRR mit tödlichem Ausgang sind nach der Markteinführung berichtet worden.

In einer Studie zur Untersuchung der Sicherheit einer schnelleren Infusion mit Rituximab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis erhielten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die keine schwerwiegende IRR während oder innerhalb von 24 Stunden nach der ersten in der Studie erhaltenen Infusion erlitten hatten, eine 2-stündige intravenöse Infusion mit Rituximab. Patienten mit einer schweren Infusionsreaktion auf eine Therapie mit Biologika in der Vorgeschichte, die sie aufgrund der rheumatoiden Arthritis erhalten hatten, waren ausgeschlossen. Die Inzidenz, Arten

und der Schweregrad der IRR waren mit denen vergleichbar, die in der Vergangenheit beobachtet wurden. Es wurden keine schwerwiegenden IRR beobachtet.

#### *Infektionen*

Die Gesamtrate der Infektionen betrug bei den mit Rituximab behandelten Patienten ungefähr 94 pro 100 Patientenjahre. Die Infektionen waren überwiegend leicht bis mittelschwer und meistens Infektionen der oberen Atemwege sowie der Harnwege. Die Inzidenz der Infektionen, die schwerwiegend waren oder intravenös verabreichte Antibiotika erforderten, belief sich auf etwa 4 pro 100 Patientenjahre. Die Rate der schwerwiegenden Infektionen zeigte nach mehreren Behandlungszyklen mit Rituximab keine signifikante Zunahme. Infektionen der unteren Atemwege (einschließlich Pneumonie) wurden in klinischen Studien in den Rituximab-Gruppen mit ähnlicher Häufigkeit berichtet wie in den Kontrollarmen.

Es wurde über Fälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie mit tödlichem Ausgang nach der Anwendung von Rituximab zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen berichtet. Diese umfassen rheumatoide Arthritis und andere Autoimmunerkrankungen außerhalb der zugelassenen Indikationsbereiche, einschließlich systemischem Lupus Erythematoses (SLE) und Vasculitis.

Bei Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom, die Rituximab in Kombination mit einer zytotoxischen Chemotherapie erhielten, wurden Fälle einer Hepatitis-B-Reaktivierung berichtet (siehe Abschnitt Non-Hodgkin-Lymphom). Eine Hepatitis-B-Reaktivierung wurde sehr selten auch bei Patienten mit rheumatoider Arthritis berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Kardiovaskuläre Nebenwirkungen*

Schwerwiegende kardiale Ereignisse wurden bei mit Rituximab behandelten Patienten im Verhältnis von 1,3 pro 100 Patientenjahre gegenüber 1,3 pro 100 Patientenjahre in der Placebogruppe beobachtet. Die Anteile der Patienten mit kardialen Nebenwirkungen (alle oder schwerwiegende) nahmen im Verlauf mehrerer Behandlungszyklen nicht zu.

#### *Neurologische Ereignisse*

Es sind Fälle von posteriorem reversiblen Enzephalopathie-Syndrom (PRES) und reversiblen posteriorem Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS) berichtet worden. Anzeichen und Symptome beinhalteten visuelle Störungen, Kopfschmerzen, Krämpfe und eine veränderte geistige Verfassung, mit oder ohne damit einhergehender Hypertonie. Die Diagnose einer PRES/RPLS erfordert eine Bestätigung durch eine bildgebende Aufnahme des Gehirns. In den berichteten Fällen lagen bestätigte Risikofaktoren für PRES/RPLS vor, darunter die Grunderkrankung des Patienten, Hypertonie, immunsuppressive Therapie und/oder Chemotherapie.

#### *Neutropenie*

Unter Behandlung mit Rituximab wurden neutropenische Ereignisse beobachtet, von denen die meisten vorübergehend und von leichtem bis mittelschwerem Schweregrad waren. Eine Neutropenie kann einige Monate nach der Verabreichung von Rituximab auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

In den placebokontrollierten Phasen der klinischen Studien entwickelten 0,94 % (13/1.382) der mit Rituximab behandelten Patienten und 0,27 % (2/731) der mit Placebo behandelten Patienten eine schwere Neutropenie.

Neutropenische Ereignisse, einschließlich schwere, spät auftretende und anhaltende Neutropenie, sind nach der Markteinführung selten berichtet worden. Manche dieser Ereignisse waren mit tödlich verlaufenden Infektionen verbunden.

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und Stevens-Johnson-Syndrom, einige Fälle davon mit tödlichem Ausgang, sind sehr selten berichtet worden.

#### *Auffällige Laborwerte*

Hypogammaglobulinämie (IgG oder IgM unter dem Normalwert) wurde bei Patienten mit

rheumatoider Arthritis, die mit Rituximab behandelt wurden, beobachtet. Nach dem Absinken der IgG- oder IgM-Spiegel wurde kein Anstieg in der Rate der allgemeinen oder schwerwiegenden Infektionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Wenige Fälle einer Hypogammaglobulinämie wurden bei Kindern und Jugendlichen, die mit Rituximab behandelt wurden, in der Spontanberichterstattung und in der Literatur beobachtet. In einigen Fällen war diese schwer und erforderte eine langfristige Substitutionstherapie mit Immunglobulinen. Die Folgen einer langfristigen B-Zell-Depletion bei Kindern und Jugendlichen sind nicht bekannt.

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils (Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis)

In der klinischen Studie zur Behandlung von Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis wurden 99 Patienten mit Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> einmal wöchentlich über einen Zeitraum von vier Wochen) und Glucocorticoiden behandelt (siehe Abschnitt 5.1).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei den in Tabelle 3 aufgeführten Nebenwirkungen handelt es sich um alle unerwünschten Ereignisse, die in der Rituximab-Gruppe mit einer Inzidenz von  $\geq 5\%$  auftraten.

**Tabelle 3 Nebenwirkungen, die in der pivotalen klinischen Studie nach 6 Monaten bei  $\geq 5\%$  der mit Rituximab behandelten Patienten und mit einer größeren Häufigkeit auftraten als bei der Gruppe mit Vergleichspräparat**

| Körpersystem<br>Nebenwirkungen                                    | Rituximab (n = 99) |
|---|--------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                    |                    |
| Harnwegsinfektion   | 7 %                |
| Bronchitis  | 5 %                |
| Herpes zoster   | 5 %                |
| Nasopharyngitis   | 5 %                |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>               |                    |
| Thrombozytopenie  | 7 %                |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                              |                    |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom                                       | 5 %                |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                      |                    |
| Hyperkaliämie   | 5 %                |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                |                    |
| Insomnie  | 14 %               |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                             |                    |
| Schwindel   | 10 %               |
| Zittern   | 10 %               |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>  |                    |
| Hypertonie  | 12 %               |
| Hautrötung  | 5 %                |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> |                    |
| Husten  | 12 %               |
| Dyspnoe   | 11 %               |
| Epistaxis   | 11 %               |
| verstopfte Nase   | 6 %                |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                    |                    |
| Diarrhö   | 18 %               |
| Dyspepsie   | 6 %                |
| Obstipation   | 5 %                |

| Körpersystem<br>Nebenwirkungen                                      | Rituximab (n = 99) |
|---|--------------------|
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>           |                    |
| Akne  | 7 %                |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>       |                    |
| Muskelspasmen   | 18 %               |
| Arthralgie  | 15 %               |
| Rückenschmerzen   | 10 %               |
| Muskelschwäche  | 5 %                |
| Schmerzen der Skelettmuskulatur                                     | 5 %                |
| Schmerzen in den Gliedmaßen   | 5 %                |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |                    |
| periphere Ödeme   | 16 %               |
| <b>Untersuchungen</b>   |                    |
| verringertes Hämoglobin   | 6 %                |

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Infusionsbedingte Reaktionen*

In der klinischen Prüfung zur Behandlung von Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis waren IRR definiert als unerwünschte Ereignisse, die innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion auftraten und als solche von den Prüfärzten bei der Sicherheits-Patientenpopulation eingestuft wurden. Bei 12 % der 99 mit Rituximab behandelten Patienten trat mindestens eine IRR auf. Alle IRR waren vom CTC-Grad 1 oder 2. Die häufigsten IRR umfassten Zytokin-Freisetzungssyndrom, Hautrötungen, Rachenreizung und Tremor. Rituximab wurde in Kombination mit intravenösen Glucocorticoiden verabreicht, die die Inzidenz und den Schweregrad dieser Ereignisse verringern können.

#### *Infektionen*

Bei den 99 mit Rituximab behandelten Patienten lag die Gesamtrate der Infektionen zum Zeitpunkt des primären Endpunkts nach 6 Monaten bei ungefähr 237 pro 100 Patientenjahre (95 %-KI; 197-285). Die Infektionen waren überwiegend leicht bis mittelschwer und umfassten hauptsächlich Infektionen der oberen Atemwege, Herpes zoster und Infektionen der Harnwege.

Die Rate schwerwiegender Infektionen lag ungefähr bei 25 pro 100 Patientenjahre. Pneumonie war in der Rituximab-Gruppe die am häufigsten berichtete schwerwiegende Infektion und trat mit einer Häufigkeit von 4 % auf.

#### *Malignome*

In der klinischen Studie zur Behandlung von Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis betrug bei den mit Rituximab behandelten Patienten zum Zeitpunkt des allgemeinen Endes der klinischen Studie (als der letzte Patient die Nachbeobachtungsphase abgeschlossen hatte) die Inzidenz maligner Erkrankungen 2,00 pro 100 Patientenjahre. Basierend auf standardisierten Inzidenzraten scheint die Inzidenz maligner Erkrankungen ähnlich zu der zuvor bei Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis berichteten Inzidenz zu sein.

#### *Kardiovaskuläre Nebenwirkungen*

Kardiale Ereignisse traten zum primären Endpunkt nach 6 Monaten mit einer Rate von ungefähr 273 pro 100 Patientenjahre auf (95 %-KI; 149-470). Die Rate schwerwiegender kardialer Ereignisse lag bei 2,1 pro 100 Patientenjahre (95 %-KI; 3-15). Die am häufigsten berichteten Ereignisse waren Tachykardie (4 %) und Vorhofflimmern (3 %) (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Neurologische Ereignisse*

Bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen sind Fälle von posteriorem reversiblen Enzephalopathie-Syndrom (PRES) und reversiblen posteriorem Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS) berichtet worden. Anzeichen und Symptome beinhalteten visuelle Störungen, Kopfschmerzen, Krämpfe und eine veränderte geistige Verfassung, mit oder ohne damit einhergehender Hypertonie. Die Diagnose

einer PRES/RPLS erfordert eine Bestätigung durch eine bildgebende Aufnahme des Gehirns. In den berichteten Fällen lagen bestätigte Risikofaktoren für PRES/RPLS vor, darunter die Grunderkrankung des Patienten, Hypertonie, immunsuppressive Therapie und/oder Chemotherapie.

#### *Hepatitis-B-Reaktivierung*

Wenige Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung, einige davon mit tödlichem Ausgang, wurden bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis, die nach der Markteinführung mit Rituximab behandelt wurden, berichtet.

#### *Hypogammaglobulinämie*

Bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis, die mit Rituximab behandelt wurden, wurde eine Hypogammaglobulinämie beobachtet (IgA, IgG oder IgM unter dem unteren Normalwert). Nach 6 Monaten hatten in der aktiv kontrollierten, randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Nicht-Unterlegenheits-Studie in der Rituximab-Gruppe jeweils 27 %, 58 % bzw. 51 % der Patienten mit normalen Immunglobulinspiegeln bei Baseline niedrige IgA-, IgG- und IgM-Spiegel, verglichen mit jeweils 25 %, 50 % bzw. 46 % in der Cyclophosphamid-Gruppe. Bei Patienten mit niedrigen IgA-, IgG- oder IgM-Spiegeln wurde kein Anstieg in der Rate der Gesamtfektionen oder schwerwiegender Infektionen beobachtet.

#### *Neutropenie*

In der aktiv kontrollierten, randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Nicht-Unterlegenheits-Studie zur Untersuchung von Rituximab bei Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis trat bei 24 % der Patienten aus der Rituximab-Gruppe (ein Zyklus) und bei 23 % der Patienten aus der mit Cyclophosphamid behandelten Gruppe eine Neutropenie des CTC-Grades 3 oder höher auf. Eine Neutropenie war nicht mit einem Anstieg schwerwiegender Infektionen bei mit Rituximab behandelten Patienten verbunden. Die Auswirkung mehrerer Zyklen mit Rituximab auf die Entwicklung von Neutropenie bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis wurde in klinischen Prüfungen nicht untersucht.

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und Stevens-Johnson-Syndrom, einige Fälle davon mit tödlichem Ausgang, sind sehr selten berichtet worden.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Aus klinischen Prüfungen am Menschen liegen begrenzte Erfahrungen mit höheren Dosen als der zugelassenen Dosis der intravenösen Darreichungsform von Rituximab vor. Die höchste bisher am Menschen getestete Dosis von Rituximab beträgt 5.000 mg (2.250 mg/m<sup>2</sup>) und wurde in einer Dosis-skalationsstudie bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie getestet. Es wurden keine zusätzlichen Sicherheitssignale festgestellt.

Bei Patienten, die eine Überdosierung erhalten haben, ist die Infusion sofort abubrechen und eine engmaschige Überwachung der Patienten angezeigt.

Nach Markteinführung wurde über 5 Fälle einer Überdosierung mit Rituximab berichtet. In 3 Fällen wurde über kein unerwünschtes Ereignis berichtet. 2 unerwünschte Ereignisse wurden berichtet. Dies waren grippeähnliche Symptome bei einer Dosierung von 1,8 g Rituximab sowie ein tödliches Atemversagen bei einer Dosierung von 2 g Rituximab.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Substanzen, Monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC02

Rituzena ist ein biologisch/biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Rituximab bindet spezifisch an das Transmembran-Antigen CD20, ein nicht glykosyliertes Phosphoprotein, das auf Prä-B- und reifen B-Lymphozyten lokalisiert ist. Das Antigen wird auf > 95% aller Zellen von Non-Hodgkin-Lymphomen des B-Zell-Typs exprimiert.

CD20 ist sowohl auf gesunden als auch auf malignen B-Zellen zu finden, nicht jedoch auf hämatopoetischen Stammzellen, frühen Vorläuferzellen der B-Zellen, normalen Plasmazellen oder anderem normalem Gewebe. Nach der Antikörperbindung wird CD20 nicht internalisiert oder von der Zellmembran in die Umgebung abgegeben. CD20 zirkuliert nicht als freies Antigen im Plasma und konkurriert somit nicht um die Bindung des Antikörpers.

Das Fab-Fragment von Rituximab bindet an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten, und das Fc-Fragment kann immunologische Reaktionen bewirken, die eine B-Zell-Lyse vermitteln. Mögliche Mechanismen dieser Effektor-vermittelten Zell-Lyse beinhalten eine Komplement-abhängige Zytotoxizität (CDC), die aus der C1q-Bindung resultiert, eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC), die durch einen oder mehrere der Fc $\gamma$ -Rezeptoren auf der Oberfläche von Granulozyten, Makrophagen und NK-Zellen vermittelt wird. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Bindung von Rituximab an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten einen durch Apoptose vermittelten Zelltod auslöst.

Die Zahl der peripheren B-Zellen sank nach Verabreichung der ersten Dosis von Rituximab unter den Normalwert. Bei Patienten, die wegen hämatologischer Malignome behandelt worden waren, begannen sich die B-Zellen innerhalb von 6 Monaten Behandlung zu regenerieren, wobei im Allgemeinen innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Therapie wieder Normalwerte gemessen wurden. Dies kann allerdings bei manchen Patienten auch länger dauern (bis zu einer medianen Regenerationszeit von 23 Monaten nach der Induktionstherapie). Bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopischer Polyangiitis fiel die Anzahl peripherer B-Zellen im Blut nach zwei wöchentlichen Infusionen von Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> auf < 10 Zellen/Mikroliter und blieb bei den meisten Patienten bis zu Monat 6 auf diesem Niveau. Die Mehrzahl der Patienten (81 %) zeigten Anzeichen eines Wiederanstiegs der B-Zellen mit Spiegeln von > 10 Zellen/Mikroliter bis Monat 12 und 87 % der Patienten bis Monat 18.

Klinische Erfahrung beim Non-Hodgkin-Lymphom und bei der chronischen lymphatischen Leukämie

Follikuläres Lymphom

*Monotherapie*

Initiale Behandlung, einmal wöchentlich über vier Wochen

In der zentralen Studie erhielten 166 Patienten mit einem Rückfall oder chemotherapieresistentem niedriggradigem oder follikulärem B-Zell-NHL 375 mg/m<sup>2</sup> Rituximab als intravenöse Infusion einmal wöchentlich über vier Wochen. Die Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) in der *Intent-to-treat* (ITT)-Population betrug 48 % (95 %-Konfidenzintervall [KI<sub>95 %</sub>] 41 % – 56 %) mit 6 % vollständigem Ansprechen (complete response, CR) und 42 % teilweisem Ansprechen (partial response, PR). Die projizierte mediane Zeit bis zur Progression (time to progression, TTP) betrug bei Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten, 13,0 Monate. Eine Untergruppenanalyse ergab eine höhere ORR für Patienten mit den histologischen Untergruppen IWF B, C und D, verglichen mit

der Untergruppe IWF A (58 % gegenüber 12 %), eine höhere ORR für Patienten, deren größte Läsionen im Durchmesser kleiner als 5 cm waren, im Vergleich zu denen mit Durchmessern über 7 cm (53 % gegenüber 38 %), und eine höhere ORR bei Patienten mit chemosensitivem Rückfall im Vergleich zu Patienten mit chemoresistentem Rückfall (definiert als Ansprechdauer von weniger als 3 Monaten) (50 % gegenüber 22 %). Die ORR betrug bei Patienten mit vorausgegangener autologer Knochenmarktransplantation (autologous bone marrow transplant, ABMT) 78 % gegenüber 43 % bei Patienten ohne ABMT. Weder Alter, Geschlecht, Grad des Lymphoms, ursprüngliche Diagnose, Höhe der Tumorlast, normale oder hohe LDH-Werte noch das Vorliegen einer extranodalen Erkrankung zeigten einen statistisch signifikanten Effekt (exakter Fischer-Test) auf das Ansprechen gegenüber Rituximab. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang wurde zwischen den Ansprechraten und dem Knochenmarkbefall festgestellt. 40 % der Patienten mit Knochenmarkbefall sprachen auf das Medikament an, während dies auf 59 % der Patienten ohne Knochenmarkbefall zutraf ( $p = 0,0186$ ). Diese Beobachtung konnte durch eine schrittweise logistische Regressionsanalyse nicht bestätigt werden; folgende Kriterien wurden anhand dieser Analyse als prognostische Faktoren ermittelt: histologischer Typ, positiver bcl-2-Status vor Behandlungsbeginn, Nichtansprechen auf vorangehende Chemotherapie sowie hohe Tumorlast.

**Initiale Behandlung, einmal wöchentlich über acht Wochen**

In einer multizentrischen, einarmigen Studie erhielten 37 Patienten mit rezidivierendem oder chemoresistentem niedriggradigem oder follikulärem B-Zell-NHL Rituximab als intravenöse Infusion in der Dosierung von  $375 \text{ mg/m}^2$  einmal wöchentlich während acht Wochen. Die ORR betrug 57 % (95 %-Konfidenzintervall [KI] 41 %-73 %; CR 14 %, PR 43 %) mit einer projizierten medianen TTP von 19,4 Monaten (Schwankungsbereich 5,3 bis 38,9 Monate) bei Patienten, die auf die Behandlung ansprachen.

**Initiale Behandlung bei hoher Tumorlast, einmal wöchentlich über vier Wochen**

In den zusammengefassten Daten dreier Studien erhielten 39 Patienten mit einem rezidivierenden oder chemoresistenten niedriggradigen oder follikulären B-Zell-NHL mit hoher Tumorlast (Einzelläsionen  $\geq 10 \text{ cm}$  im Durchmesser)  $375 \text{ mg/m}^2$  Rituximab einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über vier Wochen. Die ORR betrug 36 % (KI<sub>95</sub> % 21 %-51 %; CR 3 %, PR 33 %) mit einer medianen TTP von 9,6 Monaten (Schwankungsbereich 4,5 bis 26,8 Monate) bei Patienten, die auf die Behandlung ansprachen.

**Erneute Behandlung, einmal wöchentlich über vier Wochen**

In einer multizentrischen, einarmigen Studie wurden 58 Patienten mit rezidivierendem oder chemoresistentem niedriggradigem oder follikulärem B-Zell-NHL, die auf eine Vorbehandlung mit Rituximab ein objektives klinisches Ansprechen gezeigt hatten, erneut mit Rituximab behandelt, das ihnen einmal wöchentlich als intravenöse Infusion in einer Dosierung von  $375 \text{ mg/m}^2$  während vier Wochen verabreicht wurde. Drei dieser Patienten hatten vor ihrer Aufnahme in die Studie zwei Therapiezyklen mit Rituximab erhalten, sodass sie während der Studie einen dritten Behandlungszyklus bekamen. Zwei Patienten wurden in der Studie zweimal nachbehandelt. Für die 60 Behandlungen/wiederholungen im Rahmen der Studie betrug die ORR 38 % (KI<sub>95</sub> % 26 %-51 %; CR 10 %, PR 28 %) mit einer projizierten medianen TTP von 17,8 Monaten (Schwankungsbereich 5,4-26,6) bei Patienten, die auf die Behandlung ansprachen. Dieses Resultat zeigt im Vergleich zur TTP, die im vorangehenden Behandlungszyklus mit Rituximab erzielt wurde (12,4 Monate), einen positiven Trend.

**Initiale Behandlung in Kombination mit einer Chemotherapie**

In einer offenen, randomisierten Studie erhielten insgesamt 322 nicht vorbehandelte Patienten mit einem follikulären Lymphom randomisiert entweder eine CVP-Chemotherapie (Cyclophosphamid  $750 \text{ mg/m}^2$ , Vincristin  $1,4 \text{ mg/m}^2$  - bis zu maximal 2 mg - am Tag 1 und Prednisolon  $40 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$  vom ersten bis zum fünften Tag) alle drei Wochen über acht Zyklen oder Rituximab  $375 \text{ mg/m}^2$  in Kombination mit CVP (R-CVP). Rituximab wurde am ersten Tag eines jeden Therapiezyklus verabreicht. Insgesamt wurden 321 Patienten (162 R-CVP, 159 CVP) behandelt und auf Wirksamkeit untersucht. Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten lag bei 53 Monaten. R-CVP zeigte einen signifikanten Nutzen gegenüber der CVP-Therapie bezogen auf den primären Endpunkt, der Zeit bis

zum Therapieversagen (27 Monate gegenüber 6,6 Monate,  $p < 0,0001$ , Log-Rank-Test). Der Anteil an Patienten mit einer Tumor-Ansprechrates (CR, CRu, PR) war in der R-CVP-Gruppe signifikant höher (80,9 %) ( $p < 0,0001$  Chi-Quadrat-Test) als in der CVP-Gruppe (57,2 %). Die Behandlung mit R-CVP verlängerte im Vergleich zu CVP signifikant die Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Eintreten des Todes (33,6 Monate gegenüber 14,7 Monate,  $p < 0,0001$ , Log-Rank-Test). Die mediane Ansprechdauer betrug in der R-CVP-Gruppe 37,7 Monate und in der CVP-Gruppe 13,5 Monate ( $p < 0,0001$ , Log-Rank-Test).

Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit zeigte für Patienten in der R-CVP-Gruppe einen signifikanten klinischen Unterschied verglichen mit Patienten in der CVP-Gruppe ( $p = 0,029$ , Log-Rank-Test, stratifiziert nach Zentrum). Die Überlebensrate nach 53 Monaten betrug für Patienten in der R-CVP-Gruppe 80,9 % verglichen mit 71,1 % für Patienten in der CVP-Gruppe.

Die Ergebnisse von drei weiteren randomisierten Studien, in denen Rituximab mit anderen Chemotherapien als CVP kombiniert wurde (CHOP, MCP, CHVP/Interferon- $\alpha$ ), zeigten ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Ansprechrates, der zeitabhängigen Parameter sowie der Gesamtüberlebenszeit. Die wichtigsten Ergebnisse aller vier Studien sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

**Tabelle 4 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse von vier randomisierten Phase-III-Studien zur Bewertung des Nutzens von Rituximab in Kombination mit verschiedenen Chemotherapien beim follikulären Lymphom**

| Studie  | Behandlung, n                    | Mediane Nachbeobachtungszeit, Monate | ORR, %     | CR, %    | Mediane TTF/PFS/EFS, Monate                                | OS-Rate, %                                     |
|---------|----------------------------------|--------------------------------------|------------|----------|--|--|
| M39021  | CVP, 159<br>R-CVP, 162           | 53                                   | 37,7<br>81 | 16<br>41 | Mediane TTP:<br>14,7<br>33,6<br>$p < 0,0001$               | nach 53 Monaten<br>71,1<br>80,9<br>$p = 0,029$ |
| GLSG'00 | CHOP, 205<br>R-CHOP, 223         | 18                                   | 90<br>96   | 17<br>20 | Mediane TTF:<br>2,6 Jahre<br>nicht erreicht<br>$p < 0,001$ | nach 18 Monaten<br>90<br>95<br>$p = 0,016$     |
| OSHO-39 | MCP, 96<br>R-MCP, 105            | 17                                   | 75<br>92   | 25<br>50 | Mediane PFS:<br>28,8<br>nicht erreicht<br>$p < 0,0001$     | nach 48 Monaten<br>74<br>87<br>$p = 0,0096$    |
| FL2000  | CHVP-IFN, 183<br>R-CHVP-IFN, 175 | 42                                   | 85<br>94   | 49<br>76 | Mediane EFS:<br>36<br>nicht erreicht<br>$p < 0,0001$       | nach 42 Monaten<br>84<br>91<br>$p = 0,029$     |

EFS: Ereignisfreies Überleben

TTP: Zeit bis zur Progression oder bis zum Eintreten des Todes PFS: Progressionsfreies Überleben

TTF: Zeit bis zum Therapieversagen

OS-Rate: Überlebensrate zum Zeitpunkt der Analysen

#### Diffuses großzelliges B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

In einer randomisierten, offenen Studie erhielten insgesamt 399 nicht vorbehandelte ältere Patienten (im Alter von 60 bis 80 Jahren) mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom entweder eine Standard-CHOP-Chemotherapie (Cyclophosphamid 750 mg/m<sup>2</sup>, Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, Vincristin 1,4 mg/m<sup>2</sup> - bis zu maximal 2 mg - am Tag 1 und Prednison 40 mg/m<sup>2</sup>/Tag vom ersten bis fünften Tag) alle drei Wochen über acht Zyklen oder Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> plus CHOP (R-CHOP). Rituzena wurde am ersten Tag des Therapiezyklus verabreicht.

Die abschließende Auswertung hinsichtlich der Wirksamkeit, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von ungefähr 31 Monaten, schloss alle randomisierten Patienten (197 CHOP, 202 R-CHOP) ein. Die zwei Behandlungsgruppen waren bezüglich der Merkmale der Grunderkrankung und des Krankheitszustandes gut ausgewogen. Die Abschlussanalyse bestätigte, dass die R-CHOP-Behandlung verbunden war mit einer klinisch relevanten und statistisch

signifikanten Verbesserung der ereignisfreien Überlebenszeit (dem primären Wirksamkeitsparameter, wobei Ereignisse als Tod, Rückfall oder Fortschreiten des Lymphoms oder Beginn einer neuen Behandlung gegen das Lymphom definiert waren) ( $p = 0,0001$ ). Kaplan-Meier-Schätzungen der medianen ereignisfreien Überlebenszeit betragen 35 Monate in der R-CHOP-Gruppe gegenüber 13 Monate in der CHOP-Gruppe. Dies entspricht einer Risikoverminderung um 41 %. Nach 24 Monaten betrug die Schätzung zur Gesamtüberlebenszeit in der R-CHOP-Gruppe 68,2 % gegenüber 57,4 % in der CHOP-Gruppe. Eine Folgeauswertung zur Gesamtüberlebenszeit, die mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten durchgeführt wurde, bestätigte den Nutzen der R-CHOP-Behandlung gegenüber der CHOP-Behandlung ( $p = 0,0071$ ) und zeigte eine Risikoverminderung um 32 %.

Die Auswertung aller sekundären Parameter (Ansprechraten, progressionsfreies Überleben, krankheitsfreies Überleben, Ansprechdauer) bestätigte das Behandlungsergebnis von R-CHOP gegenüber CHOP. Die Rate des vollständigen Ansprechens nach acht Zyklen betrug 76,2 % in der R-CHOP-Gruppe gegenüber 62,4 % in der CHOP-Gruppe ( $p = 0,0028$ ). Das Risiko einer Progression der Krankheit war um 46 % und das Risiko eines Rückfalls um 51 % verringert. In allen Patientenuntergruppen (eingeteilt nach Geschlecht, Alter, altersangepasstem Internationalen Prognose-Index [IPI], Ann Arbor Stadium, ECOG,  $\beta$ -2-Mikroglobulin, LDH, Albumin, B-Symptome, hoher Tumorlast, extranodalen Stellen, Beteiligung des Knochenmarks) lag das Risikoverhältnis für ereignisfreies Überleben und Gesamtüberlebenszeit (R-CHOP im Vergleich zu CHOP) bei weniger als 0,83 bzw. 0,95. R-CHOP war mit einer Verbesserung der Prognose sowohl für Patienten mit hohem als auch für Patienten mit geringem Risiko gemäß altersangepasstem IPI verbunden.

#### *Klinische Laborwerte*

Bei 67 auf humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA) untersuchten Patienten wurden keine Antikörper festgestellt. Von 356 auf HACA untersuchten Patienten waren 1,1 % (4 Patienten) positiv.

#### *Chronische lymphatische Leukämie*

In zwei offenen, randomisierten Studien erhielten insgesamt 817 nicht vorbehandelte Patienten mit CLL und 552 Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL entweder eine Chemotherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FC: Fludarabin 25 mg/m<sup>2</sup>, Cyclophosphamid 250 mg/m<sup>2</sup>, an den Tagen 1-3) alle vier Wochen über sechs Zyklen oder Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (R-FC). Rituximab wurde während des ersten Behandlungszyklus einen Tag vor der Chemotherapie in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> und am Tag 1 der nachfolgenden Behandlungszyklen in einer Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> verabreicht. Aus der Studie zur Behandlung der rezidivierenden/refraktären CLL wurden die Patienten ausgeschlossen, die zuvor mit monoklonalen Antikörpern behandelt wurden oder die refraktär auf Fludarabin oder Nukleosidanaloga waren (definiert als Nicht-Erreichen einer partiellen Remission über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten). Insgesamt wurden 810 Patienten (403 R-FC, 407 FC) der Studie mit nicht vorbehandelten Patienten (Tabelle 5a und Tabelle 5b) und 552 Patienten (276 R-FC, 276 FC) der Studie mit rezidivierender/refraktärer CLL (Tabelle 6) in Bezug auf Wirksamkeit ausgewertet.

In der Studie mit nicht vorbehandelten Patienten betrug das mediane progressionsfreie Überleben, nach einer medianen Beobachtungszeit von 48,1 Monaten, 55 Monate in der R-FC-Gruppe und 33 Monate in der FC-Gruppe ( $p < 0,0001$ , Log-Rank-Test). Die Analyse zum Gesamtüberleben zeigte einen signifikanten Nutzen der R-FC-Behandlung im Vergleich zur Chemotherapie mit FC allein ( $p = 0,0319$ , Log-Rank-Test) (Tabelle 5a). Der Nutzen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben wurde in den meisten Patientensubgruppen, die anhand des Ausgangserkrankungsrisikos analysiert wurden (d. h. Binet-Stadien A-C), durchgehend beobachtet (Tabelle 5b).

**Tabelle 5a** Erstlinienbehandlung der chronischen lymphatischen Leukämie  
Übersicht der Ergebnisse zur Wirksamkeit von Rituximab in Kombination mit FC  
gegenüber FC allein - 48,1 Monate mediane Beobachtungszeit

| Wirksamkeitsparameter                    | Kaplan-Meier-Schätzung der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate) |                   |                    | Risiko-<br>verminderung |
|--|--|-------------------|--------------------|-------------------------|
|  | FC<br>(n = 409)  | R-FC<br>(n = 408) | Log-Rank<br>p-Wert |                         |
| Progressionsfreies Überleben (PFS)       | 32,8   | 55,3              | < 0,0001           | 45 %                    |
| Gesamtüberleben                          | NR   | NR                | 0,0319             | 27 %                    |
| Ereignisfreies Überleben                 | 31,3   | 51,8              | < 0,0001           | 44 %                    |
| Ansprechrate (CR, nPR oder PR)           | 72,6 %   | 85,8 %            | < 0,0001           | n.a.                    |
| CR-Rate                                  | 16,9 %   | 36,0 %            | < 0,0001           | n.a.                    |
| Ansprechdauer*                           | 36,2   | 57,3              | < 0,0001           | 44 %                    |
| Krankheitsfreies Überleben (DFS)**       | 48,9   | 60,3              | 0,0520             | 31 %                    |
| Zeit bis zu einer erneuten<br>Behandlung | 47,2   | 69,7              | < 0,0001           | 42 %                    |

Ansprechrate und CR-Rate wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests erhoben. NR: nicht erreicht, n.a.: nicht zutreffend

\*: nur zutreffend für Patienten, die ein CR, nPR, PR erreicht haben

\*\* : nur zutreffend für Patienten, die ein CR erreicht haben

**Tabelle 5b** Erstlinienbehandlung der chronischen lymphatischen Leukämie  
Risikoverhältnis des progressionsfreien Überlebens (PFS) eingeteilt nach Binet-  
Stadien (ITT) – 48,1 Monate mediane Beobachtungszeit

| Progressionsfreies Überleben<br>(PFS) | Anzahl an<br>Patienten |      | Risikoverhältnis<br>(KI <sub>95</sub> %) | p-Wert<br>(Wald-Test,<br>nicht<br>bereinigt) |
|---------------------------------------|------------------------|------|--|--|
|                                       | FC                     | R-FC |  |  |
| Binet-Stadium A                       | 22                     | 8    | 0,39 (0,15; 0,98)                        | 0,0442                                       |
| Binet-Stadium B                       | 259                    | 263  | 0,52 (0,41; 0,66)                        | < 0,0001                                     |
| Binet-Stadium C                       | 125                    | 126  | 0,68 (0,49; 0,95)                        | 0,0224                                       |

KI: Konfidenzintervall

In der Studie mit rezidivierender/refraktärer CLL betrug das mediane progressionsfreie Überleben (primärer Endpunkt) 30,6 Monate in der R-FC-Gruppe und 20,6 Monate in der FC-Gruppe (p = 0,0002, Log-Rank-Test). Bei fast allen analysierten Patientensubgruppen, definiert anhand des Krankheitsrisikos vor Behandlungsbeginn, wurde der Vorteil hinsichtlich PFS beobachtet. Im Vergleich zum FC-Arm wurde in der R-FC-Gruppe eine geringe, jedoch nicht signifikante Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit berichtet.

**Tabelle 6** Behandlung der rezidivierenden/refraktären chronischen lymphatischen  
Leukämie Übersicht der Ergebnisse zur Wirksamkeit von Rituximab in  
Kombination mit FC gegenüber FC allein (25,3 Monate mediane  
Beobachtungszeit)

| Wirksamkeitsparameter              | Kaplan-Meier-Schätzung der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate) |                   |                    | Risiko-<br>verminderung |
|------------------------------------|--|-------------------|--------------------|-------------------------|
|                                    | FC<br>(n = 276)  | R-FC<br>(n = 276) | Log-Rank<br>p-Wert |                         |
| Progressionsfreies Überleben (PFS) | 20,6   | 30,6              | 0,0002             | 35 %                    |
| Gesamtüberleben                    | 51,9   | NR                | 0,2874             | 17 %                    |
| Ereignisfreies Überleben           | 19,3   | 28,7              | 0,0002             | 36 %                    |
| Ansprechrate (CR, nPR oder PR)     | 58,0 %   | 69,9 %            | 0,0034             | n.a.                    |
| CR-Rate                            | 13,0 %   | 24,3 %            | 0,0007             | n.a.                    |
| Ansprechdauer*                     | 27,6   | 39,6              | 0,0252             | 31 %                    |
| Krankheitsfreies Überleben         | 42,2   | 39,6              | 0,8842             | -6 %                    |

|   |      |    |        |      |
|---|------|----|--------|------|
| (DFS)**                                       |      |    |        |      |
| Zeit bis zu einer erneuten Behandlung der CLL | 34,2 | NR | 0,0024 | 35 % |

Ansprechrate und CR-Rate wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests erhoben. NR: nicht erreicht; n.a. nicht zutreffend

\*: nur zutreffend für Patienten, die ein CR, nPR, PR erreicht haben;

\*\* : nur zutreffend für Patienten, die ein CR erreicht haben

Ergebnisse aus anderen supportiven Studien, bei denen für die Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter und/oder rezidivierender/refraktärer CLL Rituximab in Kombination mit anderen Chemotherapieregimen (einschließlich CHOP, FCM, PC, PCM, Bendamustin und Cladribin) eingesetzt wurden, zeigten ebenfalls hohe Gesamtansprechraten mit einem Therapienutzen hinsichtlich der PFS-Raten, wenngleich mit gering erhöhter Toxizität (insbesondere Myelotoxizität). Diese Studien unterstützen die Anwendung von Rituximab mit jeder Chemotherapie.

Die Daten von ungefähr 180 Patienten, die mit Rituximab vorbehandelt wurden, zeigten einen klinischen Nutzen (einschließlich vollständigem Ansprechen) und unterstützen eine Re-therapie mit Rituximab.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rituximab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei follikulärem Lymphom und chronischer lymphatischer Leukämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

### Klinische Erfahrungen bei Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenersche Granulomatose) und mikroskopischer Polyangiitis

Insgesamt nahmen 197 Patienten mit schwerer, aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (75 % der Patienten) und mikroskopischer Polyangiitis (24 % der Patienten) im Alter von 15 Jahren oder älter an der aktiv kontrollierten, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Nicht-Unterlegenheits-Studie teil.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder täglich orales Cyclophosphamid (2 mg/kg/Tag) über 3-6 Monate oder einmal wöchentlich Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) über einen Zeitraum von vier Wochen. Alle Patienten im Cyclophosphamid-Arm erhielten anschließend Azathioprin als Erhaltungstherapie. In beiden Behandlungsarmen erhielten die Patienten täglich über 1 bis 3 Tage 1000 mg Methylprednisolon als intravenöse Stoßtherapie (oder ein anderes Dosis-äquivalentes Glucocorticoid), gefolgt von oralem Prednison (1 mg/kg/Tag, nicht mehr als 80 mg/Tag). Das Ausschleichen von Prednison musste 6 Monate nach Beginn der Studienbehandlung abgeschlossen sein.

Der primäre Endpunkt war das Erreichen einer vollständigen Remission nach 6 Monaten Behandlung, definiert als ein Birmingham Vasculitis Activity Score für Wegenersche Granulomatose (BVAS/WG) von 0 und abgeschlossener Glucocorticoid-Therapie. Die zuvor festgelegte Nicht-Unterlegenheits-Marge der Behandlungsunterschiede lag bei 20 %. In dieser Studie wurde die Nicht-Unterlegenheit von Rituximab im Vergleich zu Cyclophosphamid in Bezug auf eine vollständige Remission nach 6 Monaten nachgewiesen (Tabelle 7).

Die Wirksamkeit wurde sowohl bei Patienten mit neu diagnostizierter als auch mit rezidivierender Erkrankung nachgewiesen (Tabelle 8).

### **Tabelle 7      Prozentsatz der Patienten, die nach 6 Monaten eine vollständige Remission erreichten (Intent-to-Treat-Population\*)**

|      | <b>Rituximab<br/>(n = 99)</b> | <b>Cyclophosphamid<br/>(n = 98)</b> | <b>Behandlungsunterschied<br/>(Rituximab -<br/>Cyclophosphamid)</b> |
|------|-------------------------------|-------------------------------------|---|
| Rate | 63,6 %                        | 53,1 %                              | 10,6 %<br>95,1 % <sup>b</sup> KI<br>(-3,2 %; 24,3 %) <sup>a</sup>   |

– KI = Konfidenzintervall

– Worst-Case-Annahme

<sup>a</sup> Nicht-Unterlegenheit wurde gezeigt, da die untere Grenze (-3,2 %) höher als die vordefinierte Nicht-Unterlegenheits-Marge war (-20 %).

<sup>b</sup> Das 95,1 % Konfidenzniveau zeigt zum Nachweis der Interims-Wirksamkeitsanalyse ein zusätzliches Alpha von 0,001

**Tabelle 8 Vollständige Remission nach 6 Monaten je nach Krankheitsstatus**

|                               | <b>Rituximab</b> | <b>Cyclophosphamid</b> | <b>Unterschied (95 %-KI)</b> |
|-------------------------------|------------------|------------------------|------------------------------|
| <b>Alle Patienten</b>         | n = 99           | n = 98                 |                              |
| <b>Neu diagnostiziert</b>     | n = 48           | n = 48                 |                              |
| <b>Rezidiv</b>                | n = 51           | n = 50                 |                              |
| <b>Vollständige Remission</b> |                  |                        |                              |
| <b>Alle Patienten</b>         | 63,6 %           | 53,1 %                 | 10,6 % (-3,2; 24,3)          |
| <b>Neu diagnostiziert</b>     | 60,4 %           | 64,6 %                 | -4,2 % (-23,6; 15,3)         |
| <b>Rezidiv</b>                | 66,7 %           | 42,0 %                 | 24,7 % (5,8; 43,6)           |

Worst-Case-Annahmen wurden bei Patienten mit fehlenden Daten angewendet.

#### *Vollständige Remission nach 12 und 18 Monaten*

In der Rituximab-Gruppe erreichten 48 % der Patienten nach 12 Monaten eine vollständige Remission und 39 % der Patienten nach 18 Monaten. Bei mit Cyclophosphamid behandelten Patienten (die anschließend Azathioprin zur Erhaltung der vollständigen Remission erhielten) erreichten 39 % der Patienten eine vollständige Remission nach 12 Monaten und 33 % der Patienten nach 18 Monaten. Zwischen Monat 12 und Monat 18 wurden in der mit Rituximab behandelten Gruppe 8 Rezidive beobachtet, verglichen mit 4 Rezidiven in der mit Cyclophosphamid behandelten Gruppe.

#### *Wiederholte Behandlung mit Rituximab*

Basierend auf der Beurteilung des jeweiligen Prüfarztes erhielten 15 Patienten zur Behandlung eines Rezidivs, das zwischen 6 und 18 Monaten nach dem ersten Zyklus von Rituximab auftrat, einen zweiten Zyklus mit Rituximab. Die begrenzten Daten aus dieser Studie schließen jegliche Schlussfolgerungen in Bezug auf die Wirksamkeit weiterer Behandlungszyklen mit Rituximab bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis aus.

Eine Fortführung der immunsuppressiven Therapie kann insbesondere bei Patienten mit einem Risiko für ein Rezidiv angebracht sein (z. B. bei Patienten mit Rezidiven und Granulomatose mit Polyangiitis in der Anamnese oder bei Patienten, die neben einem PR3-ANCA-Titer eine Rekonstitution der B-Lymphozyten bei der Kontrolle aufwiesen). Wenn es unter der Behandlung von Rituximab zu einer Remission gekommen ist, kann eine Fortführung der immunsuppressiven Therapie in Betracht gezogen werden, um einem Rezidiv vorzubeugen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rituximab in der Erhaltungstherapie ist nicht erwiesen.

#### *Laboruntersuchungen*

Insgesamt fiel bei 23 von 99 (23 %) der in der klinischen Prüfung mit Rituximab behandelten Patienten der Test auf HACA 18 Monate nach der Behandlung positiv aus. Keiner der 99 mit Rituximab behandelten Patienten war zum Zeitpunkt des Screenings HACA-positiv. Die klinische Relevanz der HACA-Bildung bei mit Rituximab behandelten Patienten ist nicht klar.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Non-Hodgkin-Lymphom

Auf der Grundlage einer Untersuchung zur Populationspharmakokinetik bei 298 Patienten mit einem NHL, die eine oder mehrere Infusionen Rituximab als Monotherapie oder in Kombination mit einer CHOP-Chemotherapie erhielten (die verabreichten Dosierungen von Rituximab betragen 100 bis 500 mg/m<sup>2</sup>), waren die typischen Populationsschätzungen zu nicht spezifischer Clearance (CL<sub>1</sub>) sowie spezifischer Clearance (CL<sub>2</sub>), die wahrscheinlich durch B-Zellen oder Tumorlast beeinflusst wurden, 0,14 l/Tag bzw. 0,59 l/Tag und das Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment (V<sub>1</sub>) 2,7 l. Die geschätzte mediane terminale Eliminationshalbwertszeit von Rituximab betrug 22 Tage (Schwankungsbereich 6,1 bis 52 Tage). Unter anderem trugen die Ausgangswerte der Zahl an CD19-positiven Zellen sowie die Größe messbarer Tumorkläsionen zur Variabilität in der CL<sub>2</sub> von Rituximab bei. Dies wurde anhand von Daten von 161 Patienten, die einmal wöchentlich 375 mg/m<sup>2</sup> Rituximab als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von vier Wochen erhielten, erhoben. Patienten mit einer höheren CD19-positiven Zellzahl oder größeren Tumorkläsionen hatten eine höhere CL<sub>2</sub>. Jedoch zeigte sich für CL<sub>2</sub> eine große interindividuelle Variabilität nach Korrektur bezüglich CD19-positiver Zellzahl oder Größe der Tumorkläsionen. V<sub>1</sub> variierte in Bezug auf Körperoberfläche und CHOP-Therapie. Diese Variabilität in V<sub>1</sub> (27,1 % bzw. 19,0 %), hervorgerufen durch die Spannweite in den Körperoberflächen (1,53 bis 2,32 m<sup>2</sup>) sowie gleichzeitig verabreichter CHOP-Therapie war aber relativ gering. Alter, Geschlecht und WHO-Performance-Status zeigten keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Rituximab. Die Analyse legt nahe, dass eine Dosisanpassung von Rituximab bezüglich einer dieser untersuchten Kovariaten keine bedeutsame Verringerung der pharmakokinetischen Variabilität von Rituximab bewirkt.

Rituximab wurde bei 203 Patienten mit NHL, die zuvor noch kein Rituximab erhalten hatten, viermal in wöchentlichen Abständen in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion verabreicht und führte nach der vierten Infusion zu einer durchschnittlichen C<sub>max</sub> von 486 µg/ml (Schwankungsbereich 77,5 bis 996,6 µg/ml). Drei bis sechs Monate nach Beendigung der letzten Behandlung war Rituximab noch im Serum von Patienten messbar.

Nach achtmaliger Verabreichung von Rituximab in wöchentlichen Abständen bei 37 Patienten mit einem NHL in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion, erhöhte sich die durchschnittliche C<sub>max</sub> mit jeder weiteren Infusion und betrug zwischen durchschnittlich 243 µg/ml (Schwankungsbereich 16-582 µg/ml) nach der ersten Infusion und bis zu 550 µg/ml (Schwankungsbereich 171-1.177 µg/ml) nach der achten Infusion.

Rituximab zeigte bei einem Vergleich zwischen einer Verabreichung von sechs Infusionen von je 375 mg/m<sup>2</sup> Rituximab in Kombination mit einer CHOP-Chemotherapie und einer Verabreichung als Monotherapie ein ähnliches pharmakokinetisches Profil.

#### Chronische lymphatische Leukämie

Bei Patienten mit CLL wurde Rituximab im ersten Behandlungszyklus, kombiniert mit Fludarabin und Cyclophosphamid, als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> verabreicht. Die Dosierung wurde in den folgenden 5 Behandlungszyklen auf 500 mg/m<sup>2</sup> je Zyklus erhöht. Die mittlere C<sub>max</sub> (n = 15) betrug nach der fünften Infusion von 500 mg/m<sup>2</sup> 408 µg/ml (Schwankungsbereich 97-764 µg/ml) und die durchschnittliche terminale Halbwertszeit betrug 32 Tage (Schwankungsbereich 14-62 Tage).

#### Rheumatoide Arthritis

Im Anschluss an zwei intravenöse Infusionen von Rituximab zu je 1.000 mg im Abstand von zwei Wochen betrug die durchschnittliche terminale Halbwertszeit 20,8 Tage (Schwankungsbereich 8,58 bis 35,9 Tage), die durchschnittliche systemische Clearance belief sich auf 0,23 l/Tag (Schwankungsbereich 0,091 bis 0,67 l/Tag) und das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht auf 4,6 l (Schwankungsbereich 1,7 bis 7,51 l). Die Untersuchung der Populationspharmakokinetik anhand der gleichen Daten ergab ähnliche Durchschnittswerte für die systemische Clearance und die Halbwertszeit, nämlich 0,26 l/Tag bzw. 20,4 Tage. Die Untersuchung der Populationspharmakokinetik ergab, dass die Körperoberfläche und das Geschlecht die signifikantesten Kovariaten waren, mit denen sich die interindividuellen Schwankungen der

pharmakokinetischen Parameter erklären ließen. Nach Abgleich der Körperoberflächen hatten männliche Probanden ein größeres Verteilungsvolumen und eine schnellere Clearance als weibliche Probanden. Die geschlechtsbedingten pharmakokinetischen Unterschiede werden nicht als klinisch bedeutsam eingestuft, und eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten über Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz vor.

Die Pharmakokinetik von Rituximab wurde in vier Studien nach zwei intravenösen Dosen von 500 mg und 1.000 mg an den Tagen 1 und 15 untersucht. In allen diesen Studien verlief die Pharmakokinetik von Rituximab über den untersuchten begrenzten Dosisbereich proportional zur Dosis. Die mittlere  $C_{\max}$  von Rituximab im Serum reichte nach der ersten Infusion von 157 bis 171  $\mu\text{g/ml}$  für die Dosis von 2 x 500 mg und von 298 bis 341  $\mu\text{g/ml}$  für die Dosis von 2 x 1.000 mg. Nach der zweiten Infusion lag die mittlere  $C_{\max}$  im Bereich von 183 bis 198  $\mu\text{g/ml}$  für die Dosis von 2 x 500 mg und von 355 bis 404  $\mu\text{g/ml}$  für die Dosis von 2 x 1.000 mg. Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit betrug 11 bis 16 Tage für die Dosisgruppe mit 2 x 500 mg und 17 bis 21 Tage für die Dosisgruppe mit 2 x 1.000 mg. Die mittlere  $C_{\max}$  war bei beiden Dosierungen nach der zweiten Infusion 16 bis 19 % höher als nach der ersten Infusion.

Die Pharmakokinetik von Rituximab wurde außerdem nach zwei intravenösen Dosen von 500 mg und 1.000 mg bei erneuter Behandlung im zweiten Behandlungszyklus untersucht. Die mittlere  $C_{\max}$  von Rituximab im Serum reichte nach der ersten Infusion von 170 bis 175  $\mu\text{g/ml}$  für die Dosis von 2 x 500 mg und von 317 bis 370  $\mu\text{g/ml}$  für die Dosis von 2 x 1.000 mg. Die  $C_{\max}$  nach der zweiten Infusion betrug 207  $\mu\text{g/ml}$  für die Dosis von 2 x 500 mg und reichte von 377 bis 386  $\mu\text{g/ml}$  für die Dosis von 2 x 1.000 mg. Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit nach der zweiten Infusion im zweiten Behandlungszyklus betrug 19 Tage für die Dosisgruppe mit 2 x 500 mg und reichte von 21 bis 22 Tage für die Dosisgruppe mit 2 x 1.000 mg. Die pharmakokinetischen Parameter von Rituximab während der beiden Behandlungszyklen waren vergleichbar.

Die pharmakokinetischen Parameter in der Patientenpopulation, die ungenügend auf eine Anti-TNF-Behandlung angesprochen hatte, waren nach Anwendung des gleichen Therapieschemas (2 x 1.000 mg i.v. im Abstand von 2 Wochen) ähnlich und beliefen sich auf 369  $\mu\text{g/ml}$  für die durchschnittliche maximale Serumkonzentration und 19,2 Tage für die durchschnittliche terminale Halbwertszeit.

### Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis

Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse der Daten von 97 Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis, die 375  $\text{mg/m}^2$  Rituximab einmal wöchentlich über vier Wochen erhielten, lag die geschätzte mediane terminale Eliminationshalbwertszeit bei 23 Tagen (Bereich 9 bis 49 Tage). Die mittlere Clearance und das Verteilungsvolumen von Rituximab lagen bei jeweils 0,313 l/Tag (Bereich 0,116 bis 0,726 l/Tag) bzw. 4,50 l (Bereich 2,25 bis 7,39 l). Die pharmakokinetischen Parameter von Rituximab bei diesen Patienten scheinen denen von Patienten mit rheumatoider Arthritis ähnlich zu sein.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Es konnte gezeigt werden, dass Rituximab für das auf B-Zellen vorhandene CD20-Antigen hochspezifisch ist. In Toxizitätsstudien an Cynomolgus-Affen wurde keine andere Wirkung als der erwartete pharmakologische B-Zell-Verlust im peripheren Blut und im Lymphgewebe beobachtet.

Studien über die Entwicklungstoxizität sind bei Cynomolgus-Affen durchgeführt worden, denen Dosen von bis zu 100 mg pro kg Körpergewicht verabreicht wurden (Behandlung vom 20. bis 50. Trächtigkeitstag), ohne dass Hinweise auf eine fetale Toxizität aufgrund von Rituximab beobachtet wurden. Hingegen wurde ein dosisabhängiger pharmakologischer Rückgang der B-Zellen in den lymphatischen Organen der Feten festgestellt, der postnatal persistierte und bei den neugeborenen Tieren von einem Abfall der IgG-Spiegel begleitet war. Bei diesen Tieren normalisierte sich die Anzahl der B-Zellen innerhalb von 6 Monaten nach der Geburt, ohne die Immunisierungsreaktion zu beeinträchtigen.

Standardtests zur Untersuchung der Mutagenität wurden nicht durchgeführt, da solche Tests für dieses Molekül nicht relevant sind. Es wurden keine Langzeituntersuchungen an Tieren durchgeführt, die das karzinogene Potenzial von Rituximab bestimmen.

Spezifische Studien zur Bestimmung der Wirkungen von Rituximab auf die Fertilität wurden nicht durchgeführt. In allgemeinen Studien zur Toxizität an Cynomolgus-Affen wurden keine schädlichen Wirkungen auf die Reproduktionsorgane von männlichen oder weiblichen Tieren beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
Trinatriumcitrat-Dihydrat  
Polysorbat 80  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Zwischen Rituximab und Polyvinylchlorid- oder Polyäthylen-Beuteln oder Infusions-Sets wurden keine Inkompatibilitäten beobachtet.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

4 Jahre

#### Verdünntes Arzneimittel

Die infusionsbereite Lösung von Rituximab ist bei 2 °C – 8 °C physikalisch und chemisch 24 Stunden und danach bei Raumtemperatur (nicht über 30 °C) 12 Stunden stabil.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die infusionsbereite Lösung unmittelbar nach der Zubereitung verwendet werden. Falls diese nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach der Zubereitung bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Farblose Durchstechflaschen aus Glas der Klasse I mit Butyl-Gummistopfen, mit 500 mg Rituximab in 50 ml. Packungen mit einer Durchstechflasche.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Rituzena wird in sterilen, pyrogenfreien Durchstechflaschen ohne Konservierungsmittel zum einmaligen Gebrauch zur Verfügung gestellt.

Die erforderliche Menge von Rituzena ist unter aseptischen Bedingungen zu entnehmen und in einem Infusionsbehälter, der sterile, pyrogenfreie 0,9 %ige wässrige Natriumchloridlösung zur Injektion (9 mg/ml, 0,9 %) oder 5 %ige wässrige Glukoselösung enthält, auf eine berechnete Rituximab-Konzentration von 1 bis 4 mg/ml zu verdünnen. Zur Mischung der Lösung sollte der Beutel vorsichtig umgedreht werden, um Schaumbildung zu vermeiden. Die Sterilität der zubereiteten Lösungen ist unbedingt sicherzustellen. Da das Arzneimittel keine antimikrobiellen Konservierungsmittel oder bakteriostatisch wirkenden Substanzen enthält, muss unter sterilen Bedingungen gearbeitet werden. Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sollen vor der Applikation optisch auf Niederschläge oder Verfärbung untersucht werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungarn

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1206/001

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Juli 2017  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## ANHANG II

- A. **HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. **SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

CELLTRION Inc.,  
20 Academy-ro 51 beon-gil  
Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Republik Korea

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Biotec Services International Ltd.  
Biotec House, Central Park, Western Avenue  
Bridgend Industrial Estate  
Bridgend, CF31 3RT, Vereinigtes Königreich

Units 2100, 2110, 2010, 2120, 2130 and 2500  
Phase 18, Central Park  
Bridgend Industrial Estate  
Bridgend, CF31 3TY, Vereinigtes Königreich

Millmount Healthcare Ltd.  
Block 7, City North Business Campus,  
Stamullen, Co. Meath K32 YD60, Irland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
  - jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Nicht-onkologische Indikationen:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass alle Ärzte, die voraussichtlich Rituzena verschreiben werden, die folgenden Dokumente erhalten:

Produktinformation  
Leitfaden für Ärzte  
Patientenbroschüre  
Patientenpass

Der Leitfaden für Ärzte zu Rituzena soll die folgenden wesentlichen Elemente beinhalten:

- Die Notwendigkeit einer engmaschigen Überwachung während der Verabreichung, unter Bedingungen, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist
- Die Notwendigkeit vor einer Behandlung mit Rituzena, die Patienten auf Infektionen oder auf eine Immunsuppression zu untersuchen bzw. vor kurzen oder aktuell angewendete Arzneimittel, die das Immunsystem beeinflussen können, oder kürzlich erhaltene oder geplante Impfungen zu überprüfen
- Die Notwendigkeit, die Patienten während und nach der Behandlung mit Rituzena auf Infektionen, insbesondere PML, zu überwachen
- Detaillierte Informationen über das Risiko einer PML, die Notwendigkeit einer zeitnahen Diagnose einer PML und geeignete Maßnahmen zur Diagnose einer PML
- Die Notwendigkeit, die Patienten auf das Risiko für Infektionen und PML hinzuweisen, einschließlich der zu beachtenden Symptome und der Notwendigkeit, sofort einen Arzt zu kontaktieren, wenn eines dieser Symptome auftritt
- Die Notwendigkeit, den Patienten bei jeder Infusion den Patientenpass auszuhändigen

Die Patientenbroschüre zu Rituzena soll die folgenden wesentlichen Elemente beinhalten:

- Detaillierte Informationen über das Risiko für Infektionen und PML
- Informationen zu den Anzeichen und Symptomen von Infektionen, insbesondere einer PML und der Notwendigkeit sofort einen Arzt zu kontaktieren, wenn eines dieser Symptome auftritt
- Die Wichtigkeit, dass die Patienten diese Informationen mit ihrem Partner oder ihrer Pflegeperson teilen
- Informationen zum Patientenpass

Der Patientenpass zu Rituzena bei nicht-onkologischen Indikationen soll die folgenden wesentlichen Informationen enthalten:

- Die Notwendigkeit, den Patientenpass immer bei sich zu tragen und jedem Arzt, bei dem der Patient in Behandlung ist, zu zeigen
- Eine Warnung über das Risiko von Infektionen und PML, einschließlich deren Symptome
- Die Notwendigkeit, den behandelnden Arzt zu kontaktieren, wenn Symptome auftreten

Onkologische Indikationen:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass alle Ärzte, die voraussichtlich Rituzena verschreiben werden, die folgenden Dokumente erhalten:

Produktinformation  
Leitfaden für Ärzte

Der Leitfaden für Ärzte zu Rituzena soll die folgenden wesentlichen Elemente beinhalten:

- Informationen darüber, dass das Arzneimittel nur intravenös verabreicht werden darf, um

Fehler bezüglich der Art der Anwendung zu vermeiden.

Der Leitfaden für Ärzte und die Patientenbroschüre müssen vor der Verteilung mit den nationalen Zulassungsbehörden abgesprochen werden, und der Patientenpass soll in der inneren Verpackung bereitgestellt werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

#### **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rituzena 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Rituximab

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 Durchstechflasche enthält 100 mg Rituximab  
1 Milliliter enthält 10 mg Rituximab

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Trinatriumcitrat-Dihydrat, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
100 mg / 10 ml  
2 Durchstechflaschen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zur intravenösen Infusion nach Verdünnung.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungarn

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1206/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Rituzena 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Rituximab  
Intravenöse Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Zur intravenösen Infusion nach Verdünnung

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

(10 mg/ml)  
100 mg / 10 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rituzena 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Rituximab

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 Durchstechflasche enthält 500 mg Rituximab  
1 Milliliter enthält 10 mg Rituximab

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Trinatriumcitrat-Dihydrat, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
500 mg / 50 ml  
1 Durchstechflasche

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zur intravenösen Infusion nach Verdünnung.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungarn

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1206/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

FC:  
SN:  
MN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Rituzena 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Rituximab  
Intravenöse Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Zur intravenösen Infusion nach Verdünnung

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

(10 mg/ml)  
500 mg / 50 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## TEXT FÜR DEN PATIENTENPASS BEI NICHT-ONKOLOGISCHEN INDIKATIONEN

### Rituzena Patientenpass für Patienten mit nicht-onkologischen Erkrankungen

#### **Warum habe ich diesen Patientenpass erhalten?**

Dieses Arzneimittel kann bei Ihnen die Wahrscheinlichkeit einer Infektion erhöhen. Dieser Pass informiert Sie darüber:

- Was Sie vor der Verabreichung von Rituzena wissen müssen.
- Welche Anzeichen einer Infektion es gibt.
- Was Sie tun müssen, wenn Sie glauben, eine Infektion zu haben.

Der Pass beinhaltet auf der Rückseite auch Ihren Namen und den Namen und die Telefonnummer Ihres/Ihrer Arztes/Ärztin.

#### **Was muss ich mit diesem Pass tun?**

- Bewahren Sie diesen Pass zu jeder Zeit bei sich auf – beispielsweise in Ihrer Brieftasche oder Ihrem Portemonnaie
- Zeigen Sie diesen Pass jedem/jeder Arzt/Ärztin, Pflegepersonal oder Zahnarzt/Zahnärztin, bei denen Sie in Behandlung sind, nicht nur Ihrem Spezialisten, der Ihnen Rituzena verschrieben hat.

Bewahren Sie diesen Pass noch 2 Jahre nach Ihrer letzten Behandlung mit Rituzena auf. Der Grund dafür ist, dass sich mehrere Monate nach Ihrer Behandlung noch Nebenwirkungen entwickeln könnten.

#### **Wann darf ich Rituzena nicht erhalten?**

Sie dürfen Rituzena nicht erhalten, wenn Sie eine aktive Infektion haben oder wenn schwerwiegende Probleme mit Ihrem Immunsystem vorliegen.

Informieren Sie Ihren/Ihre Arzt/Ärztin oder Ihr Pflegepersonal, wenn Sie zur Zeit Arzneimittel einnehmen/anwenden oder vor

#### **Was muss ich noch wissen?**

In seltenen Fällen kann Rituzena eine schwerwiegende Gehirnentzündung verursachen, eine sogenannte progressive multifokale Leukoenzephalopathie oder PML. Diese kann tödlich verlaufen.

- Anzeichen einer PML beinhalten
  - Verwirrung, Gedächtnisverlust oder Denkschwierigkeiten
  - Gleichgewichtsstörungen oder Veränderung des Gehens oder Sprechens
  - Verringerte Kraft oder Schwäche auf einer Seite Ihres Körpers
  - verschwommenes Sehen oder Sehverlust.

Informieren Sie sofort Ihren/Ihre Arzt/Ärztin oder Ihr Pflegepersonal, wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken. Sie sollten sie auch über Ihre Behandlung mit Rituzena informieren.

#### **Wo erhalte ich weitere Informationen?**

Lesen Sie die Gebrauchsinformation von Rituzena für weitere Informationen.

#### **Beginn der Behandlung und Kontaktdaten**

Datum der letzten Infusion: \_\_\_\_\_

Datum der ersten Infusion: \_\_\_\_\_

Name des Patienten: \_\_\_\_\_

Name des Arztes: \_\_\_\_\_

Kontaktdaten des Arztes: \_\_\_\_\_

Bitte stellen Sie sicher, dass Sie bei jedem Arztbesuch eine Liste aller Ihrer weiteren Arzneimittel bei sich haben.

Bitte wenden Sie sich an Ihren/Ihre Arzt/Ärztin oder Ihr Pflegepersonal, wenn Sie Fragen zu den Informationen in diesem

|  |                             |
|--|-----------------------------|
| <p>Kurzem eingenommen/angewendet haben, die Ihr Immunsystem beeinflussen können, einschließlich Chemotherapeutika.</p> <p><b>Was sind die Anzeichen einer Infektion?</b><br/>Sie sollten auf folgende mögliche Anzeichen einer Infektion achten:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fieber oder anhaltender Husten</li><li>• Gewichtsverlust</li><li>• Schmerzen, ohne sich verletzt zu haben</li><li>• allgemeines Unwohlsein oder Lustlosigkeit</li></ul> <p><b>Wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken, müssen Sie sofort Ihren/Ihre Arzt/Ärztin oder Ihr Pflegepersonal informieren.</b></p> <p><b>Sie sollten sie auch über Ihre Behandlung mit Rituzena informieren.</b></p> | <p>Patientenpass haben.</p> |
|--|-----------------------------|

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**B. PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Rituzena 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Rituximab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rituzena und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rituzena beachten?
3. Wie ist Rituzena anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rituzena aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Rituzena und wofür wird es angewendet?

##### Was Rituzena ist

Rituzena enthält den Wirkstoff „Rituximab“. Das ist ein bestimmter Eiweißtyp, der „monoklonaler Antikörper“ genannt wird. Er soll an bestimmte weiße Blutkörperchen binden, die B-Lymphozyten. Wenn Rituximab an diese Zelle gebunden ist, führt das zum Absterben der Zelle.

##### Wofür Rituzena angewendet wird

Rituzena kann zur Behandlung von verschiedenen Erkrankungen bei erwachsenen Patienten eingesetzt werden. Ihr Arzt kann Ihnen Rituzena zur Behandlung der folgenden Erkrankungen verschreiben:

##### a) Non-Hodgkin Lymphom

Dies ist eine Erkrankung des lymphatischen Gewebes (ein Teil des Immunsystems) und betrifft B-Lymphozyten.

Rituzena kann entweder als Monotherapie oder zusammen mit anderen Arzneimitteln, einer sogenannten Chemotherapie, angewendet werden.

##### b) Chronische lymphatische Leukämie

Bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) handelt es sich um die häufigste Form der Leukämie im Erwachsenenalter. Bei der CLL sind B-Lymphozyten betroffen, die im Knochenmark gebildet werden und in den Lymphknoten heranreifen. Patienten mit CLL haben zu viele krankhafte Lymphozyten, die sich hauptsächlich im Knochenmark und im Blut anreichern. Die Verbreitung dieser krankhaften B-Lymphozyten ist die Ursache der Krankheitssymptome, die Sie möglicherweise haben. Rituzena in Kombination mit einer Chemotherapie zerstört diese Zellen.

##### c) Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis

Rituzena in Kombination mit Corticosteroiden wird als Induktionstherapie zur Verbesserung der Krankheitssymptome einer Granulomatose mit Polyangiitis (früher Wegenersche Granulomatose

genannt) oder einer mikroskopischen Polyangiitis angewendet. Die Granulomatose mit Polyangiitis und die mikroskopische Polyangiitis sind zwei Formen von Entzündungen der Blutgefäße, die hauptsächlich die Lunge und die Nieren beeinträchtigen, aber auch andere Organe beeinträchtigen können. An der Entstehung dieser Erkrankungen sind B-Lymphozyten beteiligt.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rituzena beachten?

### Rituzena darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Rituximab, andere ähnliche Eiweiße wie Rituximab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie gerade an einer aktiven, schweren Infektion leiden,
- wenn Sie ein stark geschwächtes Immunsystem haben,
- wenn Sie in Zusammenhang mit einer Granulomatose mit Polyangiitis oder einer mikroskopischen Polyangiitis eine schwere Herzinsuffizienz oder eine schwere nicht kontrollierte Herzerkrankung haben.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, dürfen Sie Rituzena nicht anwenden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sollten Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal befragen, bevor Rituzena bei Ihnen angewendet wird.

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Rituzena anwenden, wenn:

- Sie möglicherweise gerade eine aktive oder eine zurückliegende Hepatitis-B-Infektion haben. Das ist deshalb wichtig, weil in einigen Fällen Rituzena die Ursache einer Reaktivierung einer zurückliegenden Hepatitis-B-Erkrankung gewesen sein könnte, die in sehr seltenen Fällen tödlich verlaufen kann. Patienten mit einer zurückliegenden Hepatitis-B-Infektion werden von ihrem Arzt sorgfältig auf Anzeichen einer aktiven Hepatitis-B-Infektion untersucht.
- bei Ihnen eine Herzerkrankung (z. B. Angina pectoris, unregelmäßiger Herzschlag oder Herzinsuffizienz) oder Atembeschwerden bekannt sind.

Trifft einer der oben genannten Fälle bei Ihnen zu (oder wenn Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie vor der Anwendung von Rituzena mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal. Ihr Arzt muss Sie dann möglicherweise während Ihrer Therapie mit Rituzena besonders überwachen.

### Wenn Sie an Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopischer Polyangiitis leiden, informieren Sie Ihren Arzt ebenfalls,

- wenn Sie glauben, dass Sie eine Infektion haben, selbst wenn es sich nur um eine leichte Infektion, wie z. B. eine Erkältung, handelt. Diejenigen Zellen, die durch Rituzena angegriffen werden, helfen, Infektionen zu bekämpfen und Sie sollten Rituzena erst erhalten, wenn die Infektion abgeklungen ist. Bitte teilen Sie Ihrem Arzt auch mit, wenn Sie in der Vergangenheit an Infektionen gehaft haben oder an schweren Infektionen leiden.
- wenn Sie annehmen, dass Sie in naher Zukunft Schutzimpfungen, einschließlich Schutzimpfungen für die Reise in andere Länder, benötigen. Einige Impfstoffe dürfen nicht zusammen mit Rituzena oder einige Monate nach der Anwendung von Rituzena angewendet werden. Ihr Arzt wird überprüfen, ob Sie vor der Behandlung mit Rituzena Impfungen erhalten sollen.

### Kinder und Jugendliche

Wenn Sie oder Ihr Kind unter 18 Jahren sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal. Derzeit liegen nur wenige Informationen über die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Rituzena vor.

### Anwendung von Rituzena zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere

Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige oder pflanzliche Arzneimittel handelt. Rituzena kann die Wirkungsweise von anderen Arzneimitteln beeinflussen. Genauso können andere Arzneimittel die Wirkungsweise von Rituzena beeinflussen.

Bitte sprechen Sie insbesondere mit Ihrem Arzt:

- wenn Sie Arzneimittel gegen zu hohen Blutdruck einnehmen. Sie können angewiesen werden, diese Arzneimittel 12 Stunden vor der Anwendung von Rituzena nicht mehr einzunehmen, da bei einigen Patienten während der Anwendung ein Blutdruckabfall auftritt.
- wenn Sie Arzneimittel angewendet haben, die Ihr Immunsystem beeinträchtigen, wie z. B. eine Chemotherapie oder Arzneimittel, welche die Immunreaktion unterdrücken.

Trifft einer der oben genannten Fälle bei Ihnen zu (oder wenn Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie vor der Anwendung von Rituzena mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Sie müssen Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal mitteilen, ob Sie schwanger sind, annehmen, dass Sie schwanger sind, oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Rituzena kann die Plazenta passieren und Ihr Baby beeinträchtigen.

Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie und Ihr Partner während der Behandlung mit Rituzena und weitere 12 Monate nach Ihrer letzten Behandlung mit Rituzena eine wirksame empfängnisverhütende Maßnahme anwenden.

Stillen Sie Ihr Kind nicht während der Behandlung mit Rituzena und weitere 12 Monate nach Ihrer letzten Behandlung mit Rituzena, da Rituzena in die Muttermilch übertreten kann.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist nicht bekannt, ob Rituzena Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Apparaten bzw. Maschinen, beeinträchtigt.

## **3. Wie ist Rituzena anzuwenden?**

### **Wie es angewendet wird**

Die Anwendung von Rituzena erfolgt durch einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal mit Erfahrung in dieser Behandlung. Während der Anwendung von Rituzena werden diese Sie engmaschig überwachen, für den Fall, dass Sie Nebenwirkungen entwickeln. Sie erhalten Rituzena immer als intravenöse Infusion („Tropf“).

### **Arzneimittel, die Ihnen vor jeder Anwendung von Rituzena gegeben werden**

Bevor Ihnen Rituzena gegeben wird, erhalten Sie Arzneimittel zur Vorbeugung oder Verminderung möglicher Nebenwirkungen (Prämedikation).

### **Wie lange und wie oft Sie die Behandlung erhalten**

#### **a) Wenn Sie gegen ein Non-Hodgkin-Lymphom behandelt werden**

- *Wenn Sie Rituzena als Monotherapie erhalten*  
Rituzena wird Ihnen einmal wöchentlich für vier Wochen gegeben. Wiederholte Behandlungszyklen mit Rituzena sind möglich.
- *Wenn Sie Rituzena mit einer Chemotherapie erhalten*  
Sie erhalten Rituzena am gleichen Tag wie Ihre Chemotherapie, üblicherweise in einem 3-Wochen-Intervall über bis zu 8 Behandlungszyklen.

#### **b) Wenn Sie gegen eine chronische lymphatische Leukämie behandelt werden**

Wenn Sie mit Rituzena in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt werden, erhalten Sie Rituzena alle 28 Tage, bis Sie 6 Dosen bekommen haben. Die Chemotherapie sollte nach der Infusion von Rituzena erfolgen. Ihr Arzt wird darüber entscheiden, ob Sie gleichzeitig eine weitere Behandlung

erhalten.

**c) Wenn Sie gegen Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis behandelt werden**

Die Behandlung mit Rituzena besteht aus vier einzelnen Infusionen, die in wöchentlichem Abstand verabreicht werden. Vor Beginn der Behandlung mit Rituzena wird normalerweise ein corticosteroidhaltiges Arzneimittel als Injektion verabreicht. Die orale Einnahme eines corticosteroidhaltigen Arzneimittels kann jederzeit von Ihrem Arzt zur Behandlung Ihrer Erkrankung begonnen werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Jedoch können einige Nebenwirkungen schwerwiegend sein und einer Behandlung bedürfen. In seltenen Fällen verliefen einige dieser Reaktionen tödlich.

**Infusionsreaktionen**

Während oder innerhalb der ersten 2 Stunden der ersten Infusion können bei Ihnen Fieber, Kältegefühl und Schüttelfrost auftreten. Weniger häufig können bei einigen Patienten Schmerzen an der Infusionsstelle, Bläschen, Juckreiz, Übelkeit, Müdigkeit, Kopfschmerz, Atembeschwerden, Zungen- oder Halsschwellung, juckende oder laufende Nase, Erbrechen, Hitzegefühl oder beschleunigte Herzfrequenz, ein Herzanfall oder eine geringe Anzahl an Blutplättchen auftreten. Bei einer bestehenden Herzerkrankung oder Angina pectoris können diese Infusionsreaktionen verstärkt sein. Falls bei Ihnen eines dieser Symptome auftritt, **teilen Sie dies der Person, die Ihnen die Infusion verabreicht, sofort mit**, da die Infusion dann verlangsamt oder unterbrochen werden muss. Möglicherweise kann eine zusätzliche Behandlung erforderlich werden, wie z. B. die Einnahme eines Antiallergikums oder von Paracetamol. Sobald sich die Symptome verbessern oder ganz abklingen, kann die Infusion fortgesetzt werden. Das Auftreten dieser Reaktionen ist nach der zweiten Infusion weniger wahrscheinlich. Wenn diese Reaktionen schwerwiegend sind, kann Ihr Arzt entscheiden, Ihre Behandlung mit Rituzena abubrechen.

**Infektionen**

**Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn bei Ihnen Anzeichen einer Infektion auftreten, wie:**

- Fieber, Müdigkeit, Halsschmerzen, brennende Schmerzen beim Wasserlassen, oder wenn Sie beginnen, sich schwach oder allgemein unwohl zu fühlen.
- Gedächtnisverlust, Denkschwierigkeiten oder Schwierigkeiten beim Gehen, Sehverlust – dies kann aufgrund einer sehr seltenen schwerwiegenden Gehirnentzündung auftreten, die tödlich verlaufen ist (progressive multifokale Leukoenzephalopathie oder PML).

Während der Behandlung mit Rituzena könnten Sie anfälliger für Infektionen werden. Das sind oft Erkältungen, es gab aber auch Fälle von Lungenentzündungen oder Harnwegsinfektionen. Diese sind unter „Andere Nebenwirkungen“ aufgeführt.

**Hautreaktionen**

Sehr selten können schwere Hauterkrankungen mit Blasenbildung auftreten, die lebensbedrohlich sein können. Rötung, oftmals mit Blasenbildung verbunden, kann auf der Haut oder den Schleimhäuten, wie z. B. im Mund, im Genitalbereich oder an den Augenlidern, auftreten und kann mit Fieber einhergehen. **Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie eines dieser Symptome bei sich bemerken.**

### **Andere Nebenwirkungen umfassen:**

#### **a) Wenn Sie gegen ein Non-Hodgkin-Lymphom oder gegen eine chronische lymphatische Leukämie behandelt werden**

Sehr häufige Nebenwirkungen (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- bakterielle oder virale Infektionen, Entzündung der Bronchien (Bronchitis)
- geringe Anzahl an weißen Blutkörperchen, manchmal mit Fieber, oder geringe Anzahl an Blutplättchen
- Übelkeit
- kahle Stellen auf der Kopfhaut, Schüttelfrost, Kopfschmerzen
- verminderte Immunabwehr – aufgrund geringerer Antikörperspiegel im Blut, den sogenannten Immunglobulinen (IgG), die gegen eine Infektion schützen

Häufige Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Infektionen des Blutes, wie Sepsis (Blutvergiftung), Lungenentzündung, Gürtelrose, Erkältungen, Infektion der Bronchien, Pilzinfektionen, Infektionen unbekanntem Ursprungs, Entzündung der Nasennebenhöhlen, Hepatitis B
- geringe Anzahl an roten Blutkörperchen (Anämie), geringe Anzahl aller Blutzellen (Panzytopenie)
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)
- hohe Blutzuckerwerte, Gewichtsverlust, Schwellungen im Gesicht und am Körper, erhöhte Werte des Enzyms Laktatdehydrogenase (LDH) im Blut, erniedrigte Serumkalziumwerte
- abnormale Empfindung auf der Haut wie Taubheitsgefühl, Kribbeln, Stechen, Brennen oder „Insektenlaufen“, verminderter Tastsinn
- Unruhe, Einschlafschwierigkeiten
- starke Rötung des Gesichts und an anderen Stellen der Haut als Folge einer Erweiterung der Blutgefäße
- Schwindel, Angstgefühle
- erhöhte Tränenbildung, Störung der Tränensekretion und -bildung, Augenentzündung (Konjunktivitis)
- Ohrgeräusche (Tinnitus), Ohrenschnmerzen
- Herzerkrankungen wie Herzinfarkt und unregelmäßige oder erhöhte Herzfrequenz
- hoher oder niedriger Blutdruck (Blutdruckabfall insbesondere beim Wechsel zur stehenden Position)
- Engegefühl in den Lungen, was zu Kurzatmigkeit führt (Bronchospasmus), Entzündung, Reizung in den Lungen, im Rachen oder in den Nasennebenhöhlen, Atemnot, laufende Nase
- Erbrechen, Durchfall, Schmerzen im Bauchraum, Reizung und/oder Geschwürbildung in Rachen und Mund, Schluckbeschwerden, Verstopfung, Verdauungsstörungen
- Essstörungen, Aufnahme von zu wenig Nahrung was zu einem Gewichtsverlust führen kann
- Nesselrucht, verstärktes Schwitzen, Nachtschweiß
- Muskelprobleme, wie erhöhte Muskelspannung, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Rücken- und Nackenschmerzen
- allgemeines Unwohlsein oder Unbehagen oder Müdigkeit, Zittern, Anzeichen einer Grippe  
Multiorganversagen

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten):

- Gerinnungsstörungen, verringerte Produktion der roten Blutzellen und erhöhte Zerstörung der roten Blutkörperchen (aplastische hämolytische Anämie), geschwollene/vergrößerte Lymphknoten
- düstere Gemütslage, Verlust von Interesse und Freude an normalen Aktivitäten, Nervosität
- Störung der Geschmacksempfindung, wie veränderter Geschmack von Dingen
- Herzprobleme, wie erniedrigte Herzfrequenz oder Schmerzen in der Brust (Angina pectoris)
- Asthma, Sauerstoffmangel, sodass die Körperorgane nicht mit ausreichend Sauerstoff versorgt werden
- Vergrößerung des Bauchraums

Sehr seltene Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 10.000 Behandelten auftreten):

- zeitweise Erhöhung einiger Antikörper im Blut (Immunglobuline der IgM-Klasse), Störungen der Blutchemie, verursacht durch den Abbau absterbender Krebszellen
- Nervenschäden in den Armen und Beinen, Gesichtslähmung
- Herzinsuffizienz
- Entzündungen von Blutgefäßen, darunter solche, die zu Hautveränderungen führen
- Atemversagen
- Verletzungen der Darmwand (Perforation)
- schwere Hauterkrankungen mit Blasenbildung, die lebensbedrohlich sein können. Rötung, oftmals mit Blasenbildung verbunden, kann auf der Haut oder den Schleimhäuten, wie z. B. im Mund, im Genitalbereich oder an den Augenlidern, auftreten und kann mit Fieber einhergehen
- Nierenversagen
- schwerer Sehverlust

Nicht bekannt (Es ist nicht bekannt, wie häufig diese Nebenwirkungen auftreten):

- verzögerte Verminderung der weißen Blutzellen
- infusionsbedingte sofortige Abnahme der Blutplättchen. Dieser Effekt kann sich aufheben oder kann in seltenen Fällen tödlich verlaufen
- Hörverlust, Verlust anderer Sinne

**b) Wenn Sie gegen Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis behandelt werden**

Sehr häufige Nebenwirkungen (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Infektionen, wie z. B. Infektionen im Brustraum, Infektionen der Harnwege (Schmerzen beim Wasserlassen), Erkältungen und Herpes Infektionen
- allergische Reaktionen, die meistens während einer Infusion auftreten, aber auch bis zu 24 Stunden nach einer Infusion auftreten können
- Durchfall
- Husten oder Kurzatmigkeit
- Nasenbluten
- erhöhter Blutdruck
- schmerzende Gelenke oder Rückenschmerzen
- Muskelzuckungen oder -zittern
- Schwindelgefühl
- Tremor (Zittern, häufig der Hände)
- Schlafschwierigkeiten (Insomnie)
- Schwellungen an Händen oder Knöcheln

Häufige Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Verdauungsstörungen
- Verstopfung
- Hautausschläge einschließlich Akne oder Flecken auf der Haut
- Eröten mit Hitzegefühl oder Hautrötung
- verstopfte Nase
- Muskelverspannung oder Schmerzen in den Muskeln
- Schmerzen in den Muskeln, Händen oder Füßen
- niedrige Anzahl roter Blutzellen (Anämie)
- niedrige Anzahl von Blutplättchen
- ein Anstieg der Kaliummenge im Blut
- Änderungen des Herzrhythmus oder beschleunigter Herzschlag

Sehr seltene Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 10.000 Behandelten auftreten):

- schwere Hauterkrankungen mit Blasenbildung, die lebensbedrohlich sein können. Rötung, oftmals mit Blasenbildung verbunden, kann auf der Haut oder den Schleimhäuten, wie z. B. im Mund, im Genitalbereich oder an den Augenlidern, auftreten, und kann mit Fieber einhergehen

- Wiederauftreten einer Hepatitis-B-Infektion

Rituzena kann auch zu Veränderungen bei den Laborwerten führen, die Ihr Arzt erhebt.

#### Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist Rituzena aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was Rituzena enthält**

- Der Wirkstoff von Rituzena ist: Rituximab. Die Durchstechflasche enthält 100 mg Rituximab. Jeder Milliliter des Konzentrats enthält 10 mg Rituximab.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Trinatriumcitrat-Dihydrat, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

#### **Wie Rituzena aussieht und Inhalt der Packung**

Rituzena ist eine klare, farblose Flüssigkeit, und ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich. Durchstechflaschen aus Glas sind in Packungen mit 2 Durchstechflaschen erhältlich.

#### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungarn

#### **Hersteller**

Biotec Services International Ltd.  
Biotec House, Central Park, Western Avenue  
Bridgend Industrial Estate  
Bridgend, CF31 3RT, Vereinigtes Königreich

**und**

Units 2100, 2110, 2101, 2120, 2130 and 2500  
Phase 18, Central Park  
Bridgend Industrial Estate  
Bridgend, CF31 3TY, Vereinigtes Königreich

Millmount Healthcare Ltd.  
Block 7, City North Business Campus,  
Stamullen, Co. Meath K32 YD60, Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Mundipharma CVA  
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

**България**

EGIS Bulgaria EOOD  
Тел.: + 359 2 987 6040

**Česká republika**

EGIS Praha, spol. s r.o.  
Tel: +420 227 129 111

**Danmark**

Orion Pharma A/S  
Tlf: + 45 86 14 00 00

**Deutschland**

Mundipharma GmbH  
Tel: +49 (0) 69 506029-000

**Eesti**

Orion Pharma Eesti OÜ  
Tel: + 372 6 644 550

**Ελλάδα**

BIANEΞ A.E.  
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

**España**

Kern Pharma, S.L.  
Tel: +34 93 700 2525

**France**

Laboratoires Biogaran  
Tel: +33 (0) 800 970 109

**Hrvatska**

Oktal Pharma d.o.o.  
Tel: +385 1 6595 777

**Ireland**

Mundipharma Pharmaceuticals Limited  
Tel: +353 1 2063800

**Ísland**

**Lietuva**

EGIS PHARMACEUTICALS PLC astotvė  
Tel: +370 5 231 4658

**Luxembourg/Luxemburg**

Mundipharma CVA  
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

**Magyarország**

Egis Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: + 36 1 803 555

**Malta**

Medical Logistics Ltd.  
Tel: +356 275 9990

**New Zealand**

Mundipharma Pharmaceuticals B.V  
Tel: + 31 33 450 8270

**Norge**

Orion Pharma AS  
Tlf: + 47 40 00 42 10

**Österreich**

Astro-Pharma GmbH  
Tel: +43 1 97 99 860

**Polska**

EGIS Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 417 9200

**Portugal**

PharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,  
Sociedade Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 214 200 290

**România**

Egis Pharmaceuticals PLC Romania  
Tel: + 40 21 412 0017

**Slovenija**

OPH Oktal Pharma d.o.o.  
Tel: +386 1 519 29 22

**Slovenská republika**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o  
Tel: +421 2 3240 9422

**Italia**  
Mundipharma Pharmaceuticals Srl  
Tel: +39 02 31 82 88 1

**Suomi/Finland**  
Orion Pharma  
Puh/Tel: + 358 10 4261

**Κύπρος**  
C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741741

**Sverige**  
Orion Pharma AB  
Tel: + 46 8 623 64 40

**Latvija**  
EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67613859

**United Kingdom**  
NAPP Pharmaceuticals Ltd.  
Tel: +44 1223 424444

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ**

#### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Rituzena 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Rituximab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rituzena und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rituzena beachten?
3. Wie ist Rituzena anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rituzena aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Rituzena und wofür wird es angewendet?

##### Was Rituzena ist

Rituzena enthält den Wirkstoff „Rituximab“. Das ist ein bestimmter Eiweißtyp, der „monoklonaler Antikörper“ genannt wird. Er soll an bestimmte weiße Blutkörperchen binden, die B-Lymphozyten. Wenn Rituximab an diese Zelle gebunden ist, führt das zum Absterben der Zelle.

##### Wofür Rituzena angewendet wird

Rituzena kann zur Behandlung von verschiedenen Erkrankungen bei erwachsenen Patienten eingesetzt werden. Ihr Arzt kann Ihnen Rituzena zur Behandlung der folgenden Erkrankungen verschreiben:

##### a) Non-Hodgkin-Lymphom

Dies ist eine Erkrankung des lymphatischen Gewebes (ein Teil des Immunsystems) und betrifft B-Lymphozyten.

Rituzena kann entweder als Monotherapie oder zusammen mit anderen Arzneimitteln, einer sogenannten Chemotherapie, angewendet werden.

##### b) Chronische lymphatische Leukämie

Bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) handelt es sich um die häufigste Form der Leukämie im Erwachsenenalter. Bei der CLL sind B-Lymphozyten betroffen, die im Knochenmark gebildet werden und in den Lymphknoten heranreifen. Patienten mit CLL haben zu viele krankhafte Lymphozyten, die sich hauptsächlich im Knochenmark und im Blut anreichern. Die Verbreitung dieser krankhaften B-Lymphozyten ist die Ursache der Krankheitssymptome, die Sie möglicherweise haben. Rituzena in Kombination mit einer Chemotherapie zerstört diese Zellen.

### c) **Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis**

Rituzena in Kombination mit Corticosteroiden wird als Induktionstherapie zur Verbesserung der Krankheitssymptome einer Granulomatose mit Polyangiitis (früher Wegenersche Granulomatose genannt) oder einer mikroskopischen Polyangiitis angewendet. Die Granulomatose mit Polyangiitis und die mikroskopische Polyangiitis sind zwei Formen von Entzündungen der Blutgefäße, die hauptsächlich die Lunge und die Nieren beeinträchtigen, aber auch andere Organe beeinträchtigen können. An der Entstehung dieser Erkrankungen sind B-Lymphozyten beteiligt.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rituzena beachten?

### **Rituzena darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Rituximab, andere ähnliche Eiweiße wie Rituximab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie gerade an einer aktiven, schweren Infektion leiden,
- wenn Sie ein stark geschwächtes Immunsystem haben,
- wenn Sie in Zusammenhang mit einer Granulomatose mit Polyangiitis oder einer mikroskopischen Polyangiitis eine schwere Herzinsuffizienz oder eine schwere nicht kontrollierte Herzerkrankung haben.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, dürfen Sie Rituzena nicht anwenden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sollten Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal befragen, bevor Rituzena bei Ihnen angewendet wird.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Rituzena anwenden, wenn:

- Sie möglicherweise gerade eine aktive oder eine zurückliegende Hepatitis-B-Infektion haben. Das ist deshalb wichtig, weil in einigen Fällen Rituzena die Ursache einer Reaktivierung einer zurückliegenden Hepatitis-B-Erkrankung gewesen sein könnte, die in sehr seltenen Fällen tödlich verlaufen kann. Patienten mit einer zurückliegenden Hepatitis-B-Infektion werden von ihrem Arzt sorgfältig auf Anzeichen einer aktiven Hepatitis-B-Infektion untersucht.
- bei Ihnen eine Herzerkrankung (z. B. Angina pectoris, unregelmäßiger Herzschlag oder Herzinsuffizienz) oder Atembeschwerden bekannt sind.

Trifft einer der oben genannten Fälle bei Ihnen zu (oder wenn Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie vor der Anwendung von Rituzena mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal. Ihr Arzt muss Sie dann möglicherweise während Ihrer Therapie mit Rituzena besonders überwachen.

### **Wenn Sie an Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopischer Polyangiitis leiden, informieren Sie Ihren Arzt ebenfalls,**

- wenn Sie glauben, dass Sie eine Infektion haben, selbst wenn es sich nur um eine leichte Infektion, wie z. B. eine Erkältung, handelt. Diejenigen Zellen, die durch Rituzena angegriffen werden, helfen, Infektionen zu bekämpfen und Sie sollten Rituzena erst erhalten, wenn die Infektion abgeklungen ist. Bitte teilen Sie Ihrem Arzt auch mit, wenn Sie in der Vergangenheit oft Infektionen gehabt haben oder an schweren Infektionen leiden.
- wenn Sie annehmen, dass Sie in naher Zukunft Schutzimpfungen, einschließlich Schutzimpfungen für die Reise in andere Länder, benötigen. Einige Impfstoffe dürfen nicht zusammen mit Rituzena oder einige Monate nach der Anwendung von Rituzena angewendet werden. Ihr Arzt wird überprüfen, ob Sie vor der Behandlung mit Rituzena Impfungen erhalten sollen.

### **Kinder und Jugendliche**

Wenn Sie oder Ihr Kind unter 18 Jahren sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal. Derzeit liegen nur wenige Informationen über die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Rituzena vor.

### **Anwendung von Rituzena zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige oder pflanzliche Arzneimittel handelt. Rituzena kann die Wirkungsweise von anderen Arzneimitteln beeinflussen. Genauso können andere Arzneimittel die Wirkungsweise von Rituzena beeinflussen.

Bitte sprechen Sie insbesondere mit Ihrem Arzt:

- wenn Sie Arzneimittel gegen zu hohen Blutdruck einnehmen. Sie können angewiesen werden, diese Arzneimittel 12 Stunden vor der Anwendung von Rituzena nicht mehr einzunehmen, da bei einigen Patienten während der Anwendung ein Blutdruckabfall auftritt.
- wenn Sie Arzneimittel angewendet haben, die Ihr Immunsystem beeinträchtigen, wie z. B. eine Chemotherapie oder Arzneimittel, welche die Immunreaktion unterdrücken.

Trifft einer der oben genannten Fälle bei Ihnen zu (oder wenn Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie vor der Anwendung von Rituzena mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Sie müssen Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal mitteilen, ob Sie schwanger sind, annehmen, dass Sie schwanger sind, oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Rituzena kann die Plazenta passieren und Ihr Baby beeinträchtigen.

Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie und Ihr Partner während der Behandlung mit Rituzena und weitere 12 Monate nach Ihrer letzten Behandlung mit Rituzena eine wirksame empfängnisverhütende Maßnahme anwenden.

Stillen Sie Ihr Kind nicht während der Behandlung mit Rituzena und weitere 12 Monate nach Ihrer letzten Behandlung mit Rituzena, da Rituzena in die Muttermilch übertreten kann.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist nicht bekannt, ob Rituzena Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Apparaten bzw. Maschinen, beeinträchtigt.

## **3. Wie ist Rituzena anzuwenden?**

### **Wie es angewendet wird**

Die Anwendung von Rituzena erfolgt durch einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal mit Erfahrung in dieser Behandlung. Während der Anwendung von Rituzena werden diese Sie engmaschig überwachen, für den Fall, dass Sie Nebenwirkungen entwickeln.

Sie erhalten Rituzena immer als intravenöse Infusion („Tropf“).

### **Arzneimittel, die Ihnen vor jeder Anwendung von Rituzena gegeben werden**

Bevor Ihnen Rituzena gegeben wird, erhalten Sie Arzneimittel zur Vorbeugung oder Verminderung möglicher Nebenwirkungen (Prämedikation).

### **Wie lange und wie oft Sie die Behandlung erhalten**

#### **a) Wenn Sie gegen ein Non-Hodgkin-Lymphom behandelt werden**

- *Wenn Sie Rituzena als Monotherapie erhalten*  
Rituzena wird Ihnen einmal wöchentlich für vier Wochen gegeben. Wiederholte Behandlungszyklen mit Rituzena sind möglich.
- *Wenn Sie Rituzena mit einer Chemotherapie erhalten*  
Sie erhalten Rituzena am gleichen Tag wie Ihre Chemotherapie, üblicherweise in einem 3-Wochen-Intervall über bis zu 8 Behandlungszyklen.

#### **b) Wenn Sie gegen eine chronische lymphatische Leukämie behandelt werden**

Wenn Sie mit Rituzena in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt werden, erhalten Sie Rituzena alle 28 Tage, bis Sie 6 Dosen bekommen haben. Die Chemotherapie sollte nach der Infusion von Rituzena erfolgen. Ihr Arzt wird darüber entscheiden, ob Sie gleichzeitig eine weitere Behandlung erhalten.

**c) Wenn Sie gegen Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis behandelt werden**

Die Behandlung mit Rituzena besteht aus vier einzelnen Infusionen, die in wöchentlichem Abstand verabreicht werden. Vor Beginn der Behandlung mit Rituzena wird normalerweise ein corticosteroidhaltiges Arzneimittel als Injektion verabreicht. Die orale Einnahme eines corticosteroidhaltigen Arzneimittels kann jederzeit von Ihrem Arzt zur Behandlung Ihrer Erkrankung begonnen werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Jedoch können einige Nebenwirkungen schwerwiegend sein und einer Behandlung bedürfen. In seltenen Fällen verliefen einige dieser Reaktionen tödlich.

**Infusionsreaktionen**

Während oder innerhalb der ersten 2 Stunden der ersten Infusion können bei Ihnen Fieber, Kältegefühl und Schüttelfrost auftreten. Weniger häufig können bei einigen Patienten Schmerzen an der Infusionsstelle, Bläschen, Juckreiz, Übelkeit, Müdigkeit, Kopfschmerz, Atembeschwerden, Zungen- oder Halsschwellung, juckende oder laufende Nase, Erbrechen, Hitzegefühl oder beschleunigte Herzfrequenz, ein Herzanfall oder eine geringe Anzahl an Blutplättchen auftreten. Bei einer bestehenden Herzerkrankung oder Angina pectoris können diese Infusionsreaktionen verstärkt sein. Falls bei Ihnen eines dieser Symptome auftritt, **teilen Sie dies der Person, die Ihnen die Infusion verabreicht, sofort mit**, da die Infusion dann verlangsamt oder unterbrochen werden muss. Möglicherweise kann eine zusätzliche Behandlung erforderlich werden, wie z. B. die Einnahme eines Antiallergikums oder von Paracetamol. Sobald sich die Symptome verbessern oder ganz abklingen, kann die Infusion fortgesetzt werden. Das Auftreten dieser Reaktionen ist nach der zweiten Infusion weniger wahrscheinlich. Wenn diese Reaktionen schwerwiegend sind, kann Ihr Arzt entscheiden, Ihre Behandlung mit Rituzena abzubrechen.

**Infektionen**

**Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn bei Ihnen Anzeichen einer Infektion auftreten, wie:**

- Fieber, Husten, Halsschmerzen, brennende Schmerzen beim Wasserlassen, oder wenn Sie beginnen, sich schwach oder allgemein unwohl zu fühlen.
- Gedächtnisverlust, Denkschwierigkeiten oder Schwierigkeiten beim Gehen, Sehverlust – dies kann aufgrund einer sehr seltenen schwerwiegenden Gehirnentzündung auftreten, die tödlich verlaufen ist (progressive multifokale Leukoenzephalopathie oder PML).

Während der Behandlung mit Rituzena könnten Sie anfälliger für Infektionen werden. Das sind oft Erkältungen, es gab aber auch Fälle von Lungenentzündungen oder Harnwegsinfektionen. Diese sind unter „Andere Nebenwirkungen“ aufgeführt.

**Hautreaktionen**

Sehr selten können schwere Hauterkrankungen mit Blasenbildung auftreten, die lebensbedrohlich sein können. Rötung, oftmals mit Blasenbildung verbunden, kann auf der Haut oder den Schleimhäuten, wie z. B. im Mund, im Genitalbereich oder an den Augenlidern, auftreten und kann mit Fieber

einhergehen. **Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie eines dieser Symptome bei sich bemerken.**

**Andere Nebenwirkungen umfassen:**

**a) Wenn Sie gegen ein Non-Hodgkin-Lymphom oder gegen eine chronische lymphatische Leukämie behandelt werden**

Sehr häufige Nebenwirkungen (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- bakterielle oder virale Infektionen, Entzündung der Bronchien (Bronchitis)
- geringe Anzahl an weißen Blutkörperchen, manchmal mit Fieber, oder geringe Anzahl an Blutplättchen
- Übelkeit
- kahle Stellen auf der Kopfhaut, Schüttelfrost, Kopfschmerzen
- verminderte Immunabwehr – aufgrund geringerer Antikörperspiegel im Blut, den sogenannten Immunglobulinen (IgG), die gegen eine Infektion schützen

Häufige Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Infektionen des Blutes, wie Sepsis (Blutvergiftung), Lungenentzündung, Gürtelrose, Erkältungen, Infektion der Bronchien, Pilzinfektionen, Infektionen unbekannter Ursprungs, Entzündung der Nasennebenhöhlen, Hepatitis B
- geringe Anzahl an roten Blutkörperchen (Anämie), geringe Anzahl aller Blutzellen (Panzytopenie)
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)
- hohe Blutzuckerwerte, Gewichtsverlust, Schwellungen im Gesicht und am Körper, erhöhte Werte des Enzyms Laktatdehydrogenase (LDH) im Blut, erniedrigte Serumkalziumwerte
- abnormale Empfindung auf der Haut wie Taubheitsgefühl, Kribbeln, Stechen, Brennen oder „Insektenlaufen“, verminderter Tastsinn
- Unruhe, Einschlafschwierigkeiten
- starke Rötung des Gesichts und an anderen Stellen der Haut als Folge einer Erweiterung der Blutgefäße
- Schwindel, Angstgefühle
- erhöhte Tränenbildung, Störung der Tränensekretion und -bildung, Augenentzündung (Konjunktivitis)
- Ohrgeräusche (Tinnitus), Ohrschmerzen
- Herzerkrankungen wie Herzinfarkt und unregelmäßige oder erhöhte Herzfrequenz
- hoher oder niedriger Blutdruck (Blutdruckabfall insbesondere beim Wechsel zur stehenden Position)
- Engegefühl in den Lungen, was zu Kurzatmigkeit führt (Bronchospasmus), Entzündung, Reizung in den Lungen, im Rachen oder in den Nasennebenhöhlen, Atemnot, laufende Nase
- Erbrechen, Durchfall, Schmerzen im Bauchraum, Reizung und/oder Geschwürbildung in Rachen und Mund, Schluckbeschwerden, Verstopfung, Verdauungsstörungen
- Essstörungen, Aufnahme von zu wenig Nahrung was zu einem Gewichtsverlust führen kann
- Nesselsucht, verstärktes Schwitzen, Nachtschweiß
- Muskelprobleme, wie erhöhte Muskelspannung, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Rücken- und Nackenschmerzen
- allgemeines Unwohlsein oder Unbehagen oder Müdigkeit, Zittern, Anzeichen einer Grippe
- Multiorganversagen

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten):

- Gerinnungsstörungen, verringerte Produktion der roten Blutzellen und erhöhte Zerstörung der roten Blutkörperchen (aplastische hämolytische Anämie), geschwollene/vergrößerte Lymphknoten
- düstere Gemütslage, Verlust von Interesse und Freude an normalen Aktivitäten, Nervosität
- Störung der Geschmacksempfindung, wie veränderter Geschmack von Dingen
- Herzprobleme, wie erniedrigte Herzfrequenz oder Schmerzen in der Brust (Angina pectoris)
- Asthma, Sauerstoffmangel, sodass die Körperorgane nicht mit ausreichend Sauerstoff versorgt werden

- Vergrößerung des Bauchraums

Sehr seltene Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 10.000 Behandelten auftreten):

- zeitweise Erhöhung einiger Antikörper im Blut (Immunglobuline der IgM-Klasse), Störungen der Blutchemie, verursacht durch den Abbau absterbender Krebszellen
- Nervenschäden in den Armen und Beinen, Gesichtslähmung
- Herzinsuffizienz
- Entzündungen von Blutgefäßen, darunter solche, die zu Hautveränderungen führen
- Atemversagen
- Verletzungen der Darmwand (Perforation)
- schwere Hauterkrankungen mit Blasenbildung, die lebensbedrohlich sein können. Rötung, oftmals mit Blasenbildung verbunden, kann auf der Haut oder den Schleimhäuten, wie z. B. im Mund, im Genitalbereich oder an den Augenlidern, auftreten und kann mit Fieber einhergehen
- Nierenversagen
- schwerer Sehverlust

Nicht bekannt (Es ist nicht bekannt, wie häufig diese Nebenwirkungen auftreten):

- verzögerte Verminderung der weißen Blutzellen
- infusionsbedingte sofortige Abnahme der Blutplättchen. Dieser Effekt kann sich aufheben oder kann in seltenen Fällen tödlich verlaufen
- Hörverlust, Verlust anderer Sinne

**b) Wenn Sie gegen Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis behandelt werden**

Sehr häufige Nebenwirkungen (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Infektionen, wie z. B. Infektionen im Brustraum, Infektionen der Harnwege (Schmerzen beim Wasserlassen), Erkältungen und Herpes-Infektionen
- allergische Reaktionen, die meistens während einer Infusion auftreten, aber auch bis zu 24 Stunden nach einer Infusion auftreten können
- Durchfall
- Husten oder Kurzatmigkeit
- Nasenbluten
- erhöhter Blutdruck
- schmerzende Gelenke oder Rückenschmerzen
- Muskelzuckungen oder -zittern
- Schwindelgefühl
- Tremor (Zittern, häufig der Hände)
- Schlafschwierigkeiten (Insomnie)
- Schwellungen an Händen oder Knöcheln

Häufige Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Verdauungsstörungen
- Verstopfung
- Hautausschläge einschließlich Akne oder Flecken auf der Haut
- Erröten mit Hitzegefühl oder Hautrötung
- verstopfte Nase
- Muskelverspannung oder Schmerzen in den Muskeln
- Schmerzen in den Muskeln, Händen oder Füßen
- niedrige Anzahl roter Blutzellen (Anämie)
- niedrige Anzahl von Blutplättchen
- ein Anstieg der Kaliummenge im Blut
- Änderungen des Herzrhythmus oder beschleunigter Herzschlag

Sehr seltene Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 10.000 Behandelten auftreten):

- schwere Hauterkrankungen mit Blasenbildung, die lebensbedrohlich sein können. Rötung,

oftmals mit Blasenbildung verbunden, kann auf der Haut oder den Schleimhäuten, wie z. B. im Mund, im Genitalbereich oder an den Augenlidern, auftreten, und kann mit Fieber einhergehen

- Wiederauftreten einer Hepatitis-B-Infektion

Rituzena kann auch zu Veränderungen bei den Laborwerten führen, die Ihr Arzt erhebt.

#### Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist Rituzena aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was Rituzena enthält**

- Der Wirkstoff von Rituzena ist Rituximab. Die Durchstechflasche enthält 500 mg Rituximab. Jeder Milliliter des Konzentrats enthält 10 mg Rituximab.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Trinatriumcitrat-Dihydrat, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

#### **Wie Rituzena aussieht und Inhalt der Packung**

Rituzena ist eine klare, farblose Flüssigkeit, und ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich. Durchstechflaschen aus Glas sind in Packungen mit 1 Durchstechflasche erhältlich.

#### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Caltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungarn

#### **Hersteller**

Biotec Services International Ltd.  
Biotec House, Central Park, Western Avenue  
Bridgend Industrial Estate

Bridgend, CF31 3RT, Vereinigtes Königreich

und

Units 2100, 2110, 2010, 2120, 2130 and 2500  
Phase 18, Central Park  
Bridgend Industrial Estate  
Bridgend, CF31 3TY, Vereinigtes Königreich

Millmount Healthcare Ltd.  
Block 7, City North Business Campus,  
Stamullen, Co. Meath K32 YD60, Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Mundipharma CVA  
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

**България**

EGIS Bulgaria EOOD  
Тел.: + 359 2 987 6040

**Česká republika**

EGIS Praha, spol. s r.o.  
Tel: +420 227 129 111

**Danmark**

Orion Pharma A/S  
Tlf: + 45 86 14 00 00

**Deutschland**

Mundipharma GmbH  
Tel: +49 (0) 69 506029-000

**Eesti**

Orion Pharma Eesti OÜ  
Tel: + 372 6 644 550

**Ελλάδα**

BIANEE A.E.  
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

**España**

Kern Pharma, S.L.  
Tel: +34 93 700 2525

**France**

Laboratoires Biogaran  
Tél: +33 (0) 800 970 109

**Hrvatska**

Oktal Pharma d.o.o.  
Tel: +385 1 6595 777

**Ireland**

Mundipharma Pharmaceuticals Limited

**Lietuva**

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė  
Tel: +370 5 231 4658

**Luxembourg/Luxemburg**

Mundipharma CVA  
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

**Magyarország**

Egis Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: + 36 1 303 5555

**Malta**

Medical Logistics Ltd.  
Tel: +356 2755 9990

**Nederland**

Mundipharma Pharmaceuticals B.V  
Tel: + 31 33 450 8270

**Norge**

Orion Pharma AS  
Tlf: + 47 40 00 42 10

**Österreich**

Astro-Pharma GmbH  
Tel: +43 1 97 99 860

**Polska**

EGIS Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 417 9200

**Portugal**

PharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,  
Sociedade Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 214 200 290

**România**

Egis Pharmaceuticals PLC Romania  
Tel: + 40 21 412 0017

**Slovenija**

OPH Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +353 1 2063800

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

Mundipharma Pharmaceuticals Srl

Tel: +39 02 31 82 88 1

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

**Latvija**

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67613859

Tel: +386 1 519 29 22

**Slovenská republika**

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o

Tel: +421 2 3240 9422

**Suomi/Finland**

Orion Pharma

Puh/Tel: + 358 10 4261

**Sverige**

Orion Pharma AB

Tel: + 46 8 623 64 40

**United Kingdom**

NAPP Pharmaceuticals Ltd.

Tel: +44 1223 424444

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen