

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MabThera 1 400 mg Lösung zur subkutanen Injektion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter enthält 120 mg Rituximab.

Jede Durchstechflasche enthält 1 400 mg/11,7 ml Rituximab.

Rituximab ist ein gentechnisch hergestellter monoklonaler chimärer Antikörper (Maus/Mensch), ein glykosyliertes Immunglobulin. Seine konstanten Bereiche bestehen aus humanem IgG₁, 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

Injektionslösung.

Klare bis opaleszente, farblose bis gelbliche Flüssigkeit mit einem pH-Wert von 5,2 – 5,8 und einer Osmolalität von 300 - 400 mosmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

MabThera wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) angewendet.

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

Eine MabThera Erhaltungstherapie ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Vor jeder Anwendung von MabThera 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 MabThera nicht in Kombination mit einer Chemotherapie zur Behandlung eines Non-Hodgkin-Lymphoms verabreicht wird, die ein Glucocorticoid enthält.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung für die subkutane Darreichungsform von MabThera (MabThera SC) bei erwachsenen Patienten ist eine subkutane Injektion mit einer Fixdosis von 1 400 mg, unabhängig von der Körperoberfläche des Patienten.

Vor Beginn der Behandlung mit der subkutanen Darreichungsform von MabThera müssen alle Patienten zuvor immer eine vollständige Dosis von MabThera als intravenöse Infusion unter Anwendung der intravenösen Darreichungsform von MabThera erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Falls Patienten vor der Umstellung keine vollständige Dosis der intravenösen Darreichungsform von MabThera erhalten konnten, soll in den darauffolgenden Zyklen weiterhin die intravenöse Darreichungsform von MabThera angewendet werden, solange bis eine vollständige intravenöse Dosis angewendet werden konnte.

Daher kann eine Umstellung auf die subkutane Darreichungsform von MabThera erst im zweiten oder in darauffolgenden Behandlungszyklen erfolgen.

Es ist wichtig, die Etiketten des Arzneimittels zu überprüfen, um sicherzustellen, dass der Patient die richtige, ihm verschriebene Darreichungsform (intravenöse oder subkutane Darreichungsform) und Stärke erhält.

Die subkutane Darreichungsform von MabThera ist nicht zur intravenösen Anwendung vorgesehen und ist nur als subkutane Injektion anzuwenden. Die Stärke 1 400 mg ist ausschließlich für die subkutane Anwendung bei Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vorgesehen.

Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom

Kombinationstherapie

Für eine Induktionstherapie mit MabThera in Kombination mit einer Chemotherapie ist die empfohlene Dosierung von MabThera sowohl für eine Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom als auch bei Patienten mit einem rezidivierenden/refraktären follikulären Lymphom: Erster Zyklus mit der intravenösen Darreichungsform von MabThera 375 mg/m² Körperoberfläche, darauffolgende Zyklen mit der subkutanen Darreichungsform von MabThera als Fixdosis von 1 400 mg pro Zyklus, über bis zu acht Zyklen.

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

Erhaltungstherapie

- Nicht vorbehandeltes follikuläres Lymphom

Die empfohlene Dosierung der subkutanen Darreichungsform von MabThera in der Erhaltungstherapie beträgt bei Patienten mit nicht vorbehandeltem follikulärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben, 1 400 mg einmal alle zwei Monate (Beginn 2 Monate nach der letzten Dosis der Induktionstherapie) bis zum Fortschreiten der Krankheit oder über einen maximalen Zeitraum von zwei Jahren (insgesamt 12 Gaben).

- Rezidivierendes/refraktäres follikuläres Lymphom

Die empfohlene Dosierung der subkutanen Darreichungsform von MabThera in der Erhaltungstherapie beträgt bei Patienten mit einem rezidivierenden/refraktären follikulären Lymphom, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben, 1 400 mg einmal alle drei Monate (Beginn 3 Monate nach der letzten Dosis der Induktionstherapie) bis zum Fortschreiten der Krankheit oder über einen maximalen Zeitraum von zwei Jahren (insgesamt 8 Gaben).

Diffuses großzelliges B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

MabThera sollte in Kombination mit einer CHOP-Chemotherapie angewendet werden. Die empfohlene Dosierung beträgt: Erster Zyklus mit der intravenösen Darreichungsform von MabThera, 375 mg/m² Körperoberfläche, darauffolgende Zyklen mit der subkutanen Darreichungsform, injiziert als Fixdosis von 1 400 mg pro Zyklus, insgesamt über acht Zyklen.

MabThera wird am Tag 1 eines jeden Chemotherapiezyklus verabreicht, nach der intravenösen Infusion der Glucocorticoid-Komponente der CHOP-Therapie.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von MabThera 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 MabThera wird nicht empfohlen. Wenn MabThera in Kombination mit einer Chemotherapie angewendet wird, sollten für die Chemotherapeutika die üblichen Dosisreduktionen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Subkutane Injektionen:

Verwenden Sie die subkutane Darreichungsform von MabThera 1 400 mg nur als subkutane Injektion, über einen Zeitraum von etwa 5 Minuten. Die Injektionsnadel zur subkutanen Applikation darf erst kurz vor der Anwendung auf die Spritze gesetzt werden, um ein potenzielles Verstopfen der Nadel zu vermeiden.

Die subkutane Darreichungsform von MabThera ist subkutan in die Bauchwand zu injizieren und darf niemals in Stellen erfolgen, an denen die Haut gerötet, verletzt, empfindlich oder verhärtet ist, oder in Leberflecken oder Narben.

Es liegen keine Daten zur Injektion in andere Körperstellen vor. Daher sollte die Injektion auf die Bauchwand beschränkt bleiben.

Während der Behandlung mit der subkutanen Darreichungsform von MabThera sollten andere Arzneimittel zur subkutanen Anwendung vorzugsweise an anderen Stellen gegeben werden.

Wenn eine Injektion unterbrochen wird, kann sie an derselben Stelle oder wenn nötig an einer anderen Stelle fortgeführt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Mausproteine, Hyaluronidase oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive, schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert sein.

Die Information in Abschnitt 4.4 trifft auf die Anwendung der subkutanen Darreichungsform von MabThera in den zugelassenen Indikationen zur *Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms* (Stärke 1 400 mg) und zur *Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie* (Stärke 1 600 mg) zu. Zu Informationen bei anderen Indikationen wird auf die Fachinformation der intravenösen Darreichungsform von MabThera verwiesen.

Die Anwendung der subkutanen Darreichungsform von MabThera als Monotherapie bei Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III - IV, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben, kann nicht empfohlen werden, da die Sicherheit einer einmal wöchentlichen subkutanen Anwendung nicht untersucht wurde.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie

Die Anwendung von MabThera kann mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) in Zusammenhang stehen. 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 MabThera 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 MabThera 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 MabThera eine ähnliche Stabilisierung oder ein verbesserter Verlauf erreicht werden kann.

Infusions-/Anwendungsbedingte Reaktionen

Die Anwendung von MabThera ist mit infusions-/anwendungsbedingten 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. Sie stehen nicht speziell mit der Art der Anwendung in Verbindung und können bei beiden Darreichungsformen beobachtet werden.

Schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRR, *Infusion Related Reactions*) mit tödlichem Ausgang wurden während der Markteinführung der intravenösen Darreichungsform von MabThera berichtet. Diese traten zwischen 30 Minuten und 2 Stunden nach Beginn der ersten intravenösen Infusion von MabThera 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 Tumorf infiltration 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 großen Anzahl von zirkulierenden malignen Zellen ($\geq 25 \times 10^9/l$), für die möglicherweise ein höheres Risiko eines besonders schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms besteht, sollen 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 werden oder die Dosierung des ersten Behandlungszyklus aufgeteilt auf zwei Tage verabreicht werden. Sofern die Lymphozytenzahl weiterhin $> 25 \times 10^9/l$ ist, gilt Letzteres auch für alle weiteren Behandlungszyklen.

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

MabThera 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-Freisetzung-Syndroms (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 MabThera zu einem Blutdruckabfall kommen kann, sollte das vorübergehende Absetzen antihypertensiver Arzneimittel 12 Stunden vor einer Anwendung von MabThera in Erwägung gezogen werden.

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

In klinischen Prüfungen wurden bei bis zu 50 % der Patienten, die mit der subkutanen Darreichungsform von MabThera behandelt worden sind, anwendungsbedingte Reaktionen beobachtet. Die Reaktionen traten innerhalb von 24 Stunden nach der subkutanen Injektion auf und äußerten sich hauptsächlich durch ein Erythem, Juckreiz, Ausschlag, Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerzen, Schwellung und Rötung, die aber in der Regel von milder oder moderater Ausprägung (Grad 1 und 2) und reversibel waren (siehe Abschnitt 4.8).

Lokale Hautreaktionen traten sehr häufig bei Patienten auf, die in klinischen Prüfungen mit der subkutanen Darreichungsform von MabThera behandelt wurden. Die Symptome umfassten Schmerzen, Schwellung, Verhärtung, Blutungen, Erythem, Juckreiz und Ausschlag (siehe Abschnitt 4.8). Einige lokale Hautreaktionen traten später als 24 Stunden nach der Anwendung der subkutanen Darreichungsform von MabThera auf. Die meisten lokalen Hautreaktionen nach Verabreichung von MabThera in subkutaner Darreichungsform waren von milder oder moderater Ausprägung und klangen ohne spezielle Behandlung ab.

Vor Beginn der Behandlung mit der subkutanen Darreichungsform von MabThera müssen alle Patienten zuvor immer eine vollständige Dosis von MabThera als intravenöse Infusion unter Anwendung der intravenösen Darreichungsform von MabThera erhalten. Das größte Risiko von anwendungsbedingten Reaktionen wird normalerweise während des ersten Behandlungszyklus beobachtet. Der Start einer Behandlung mit der intravenösen Darreichungsform von MabThera gewährleistet einen besseren Umgang mit anwendungsbedingten Reaktionen, indem man die intravenöse Infusion verlangsamt oder unterbricht.

Falls Patienten vor der Umstellung keine vollständige Dosis der intravenösen Darreichungsform von MabThera erhalten konnten, soll in den darauffolgenden Zyklen weiterhin die intravenöse Darreichungsform von MabThera angewendet werden, solange bis eine vollständige intravenöse Dosis angewendet werden konnte. Daher kann eine Umstellung auf die subkutane Darreichungsform von MabThera erst im zweiten oder in darauffolgenden Behandlungszyklen erfolgen.

Wie bei der intravenösen Darreichungsform müssen bei der Anwendung der subkutanen Darreichungsform von MabThera Bedingungen vorliegen, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist, und soll nur unter engmaschiger Überwachung von erfahrenem medizinischem Fachpersonal durchgeführt werden. Vor jeder Dosis der subkutanen Darreichungsform von MabThera sollte immer eine Prämedikation mit einem

Analgetikum/Antipyretikum und einem Antihistaminikum verabreicht werden. Eine Prämedikation mit Glucocorticoiden sollte ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Patienten sollten mindestens 15 Minuten nach der subkutanen Verabreichung von MabThera beobachtet werden. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen kann ein längerer Zeitraum angemessen sein.

Patienten sollten angewiesen werden, ihren behandelnden Arzt sofort zu benachrichtigen, sobald Symptome auftreten, die auf eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion oder ein Zytokin-Freisetzungs-Syndrom schließen lassen. Diese Symptome können zu jeder Zeit nach der Anwendung von MabThera auftreten.

Herzerkrankungen

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

Hämatologische Toxizitäten

Obwohl MabThera 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. Die intravenöse Darreichungsform von MabThera wurde bei 21 Patienten, die einer autologen Knochenmarktransplantation unterzogen wurden sowie in anderen Risikogruppen mit vermutlich reduzierter Knochenmarkfunktion angewendet, ohne dass eine Myelotoxizität induziert wurde.

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

Infektionen

Während der Behandlung mit MabThera können schwerwiegende Infektionen, einschließlich Todesfälle, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). MabThera 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 MabThera an Patienten geboten, die rezidivierende oder chronische Infekte in der Vorgeschichte aufweisen oder an Grunderkrankungen leiden, die das Auftreten schwerer Infektionen begünstigen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die die intravenöse Darreichungsform von MabThera 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. Bei allen Patienten soll vor Beginn der Behandlung mit MabThera 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 MabThera 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 von PML im Zusammenhang mit der Anwendung der intravenösen Darreichungsform von MabThera in der Indikation NHL berichtet (siehe

Abschnitt 4.8). Die Mehrzahl der Patienten erhielt Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie oder als Teil einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation.

Nach der Anwendung von Rituximab wurden Fälle von enteroviraler Meningoenzephalitis berichtet, einschließlich Todesfälle.

Falsch-negative serologische Testergebnisse zu Infektionen

Aufgrund des Risikos falsch-negativer serologischer Testergebnisse zu Infektionen sind bei Patienten mit Symptomen, die auf eine seltene Infektionskrankheit, z. B. West-Nil-Virus und Neuroborreliose, hinweisen, alternative diagnostische Verfahren in Betracht zu ziehen.

Immunisierung

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen, nach einer Therapie mit MabThera bei Patienten mit NHL wurde nicht untersucht und eine Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen. Patienten, die mit MabThera 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 Monotherapie mit der intravenösen Darreichungsform von MabThera erhielten, im Vergleich zu einer gesunden unbehandelten Kontrollgruppe eine niedrigere Ansprechrate auf eine Impfung mit dem Recall-Antigen Tetanus (16 % gegenüber 81 %) und dem Neoantigen Keyhole Limpet Häemocyanin (KLH) (4 % gegenüber 69 %; bewertet wurde ein über 2-facher Anstieg des Antikörpertiters).

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 MabThera 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 MabThera vermutet wird, ist die Behandlung dauerhaft einzustellen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die gleichzeitige Anwendung von MabThera scheint keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Fludarabin und Cyclophosphamid zu zeigen. Ebenso zeigten Fludarabin und Cyclophosphamid keine sichtbaren Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von MabThera.

Bei Patienten, die Titer von humanen Anti-Maus-Antikörpern (HAMA) oder Anti-Wirkstoff-Antikörpern (*antidrug-antibodies* – ADA) aufweisen, können allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, wenn sie zusätzlich mit anderen diagnostischen oder therapeutischen monoklonalen Antikörpern behandelt werden.

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 MabThera wirksame kontrazeptive Methoden anwenden.

Schwangerschaft

Immunglobuline der Klasse G können die Plazentaschranke passieren.

Die B-Zell-Werte bei neugeborenen Menschen nach der Anwendung von MabThera 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 MabThera 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 MabThera nur dann bei Schwangeren angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Stillzeit

Die wenigen verfügbaren Daten zum Übertritt von Rituximab in die Muttermilch deuten auf eine sehr geringe Rituximab-Konzentration in der Milch hin (relative Dosis für den Säugling unter 0,4 %). Die wenigen Follow-Up-Fälle bei Säuglingen, die gestillt wurden, beschreiben bis zum Alter von 2 Jahren ein normales Wachstum und eine normale Entwicklung. Da diese Daten begrenzt sind und das Langzeitergebnis bei gestillten Säuglingen immer noch unbekannt ist, wird Stillen während der Behandlung mit Rituximab und möglichst für weitere 6 Monate nach der Behandlung mit Rituximab nicht empfohlen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keine schädlichen Auswirkungen von Rituximab oder rekombinanter humaner Hyaluronidase (rHuPH20) auf die Reproduktionsorgane.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt gelisteten Informationen treffen auf die Anwendung von MabThera in der onkologischen Indikation zu. Zu Informationen bezüglich der Autoimmunindikationen wird auf die Fachinformation der intravenösen Darreichungsform von MabThera verwiesen.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Während des Entwicklungsprogramms war das Sicherheitsprofil der subkutanen Darreichungsform von MabThera vergleichbar zu dem der intravenösen Darreichungsform, mit Ausnahme von lokalen Hautreaktionen.

Lokale Hautreaktionen, einschließlich Reaktionen an der Injektionsstelle, waren bei Patienten, die die subkutane Darreichungsform von MabThera erhielten, sehr häufig. In der Phase-III-Studie SABRINA (BO22334) wurden bei bis zu 20 % der Patienten, die die subkutane Darreichungsform von MabThera erhielten, lokale Hautreaktionen berichtet. Die häufigsten lokalen Hautreaktionen waren im subkutanen MabThera Arm Erytheme an der Injektionsstelle (13 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (7 %) und Ödeme an der Injektionsstelle (4 %). Ereignisse, die nach subkutaner Verabreichung beobachtet wurden, waren leicht oder mäßig, bis auf einen Patienten mit einer lokalen Hautreaktion vom Schweregrad 3 (Ausschlag an der Injektionsstelle) nach der ersten subkutanen Anwendung von MabThera (2. Zyklus). Lokale Hautreaktionen jeden Grades waren im

subkutanen MabThera Arm während des ersten subkutanen Zyklus (2. Zyklus) am häufigsten, gefolgt vom zweiten. Die Inzidenz nahm mit den darauffolgenden Injektionen ab.

Nebenwirkungen, die mit der subkutanen Darreichungsform von MabThera berichtet wurden

Das Risiko akuter, mit der subkutanen Darreichungsform von MabThera assoziierter anwendungsbedingter Reaktionen wurde in zwei offenen Studien bewertet, in die Patienten mit follikulärem Lymphom während der Induktions- und Erhaltungstherapie (SABRINA/BO22334) oder nur während der Erhaltungstherapie (SparkThera/BP22333) eingeschlossen waren. In der Studie SABRINA wurden bei zwei Patienten (2 %) nach Verabreichung der subkutanen Darreichungsform von MabThera schwere ($\geq$ Grad 3) anwendungsbedingte Reaktionen berichtet. Diese Ereignisse waren Ausschlag an der Injektionsstelle und trockener Mund jeweils Grad 3. In der Studie SparkThera wurden keine schweren anwendungsbedingten Reaktionen berichtet.

Nebenwirkungen, die bei Anwendung der intravenösen Darreichungsform von MabThera berichtet wurden

Erfahrung beim Non-Hodgkin-Lymphom und bei chronischer lymphatischer Leukämie

Das Gesamtsicherheitsprofil von MabThera 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 MabThera 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 MabThera erhielten, Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, 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 MabThera 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:

- Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (einschließlich Zytokin-Freisetzungs-Syndrom, Tumorlysesyndrom), siehe Abschnitt 4.4.
- Infektionen, siehe Abschnitt 4.4.
- Herzerkrankungen, siehe Abschnitt 4.4.

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

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen von MabThera als Monotherapeutikum oder in Kombination mit Chemotherapeutika sind in Tabelle 1 zusammengefasst. 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). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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 MabThera als Monotherapie/Erhaltungstherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie erhielten

MedDRA Systemorgan-klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bakterielle Infektionen, virale Infektionen, +Bronchitis	Sepsis, +Pneumonie, +febrile Infektion, +Herpes zoster, +Infektion des Respirationstrakts, Pilzinfektionen, Infektionen unbekannter Genese, +akute Bronchitis, +Sinusitis, Hepatitis B ¹		Schwerwiegende Virusinfektion ²		Enterovirale Meningoenzephalitis ^{2, 3}
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie, Leukopenie, +febrile Neutropenie, +Thrombozytopenie	Anämie, +Panzytopenie, +Granulozytopenie	Gerinnungsstörungen, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Lymphadenopathie		Vorübergehender Anstieg der IgM-Serumspiegel ⁴	Späte Neutropenie ⁴
Erkrankungen des Immunsystems	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ⁵ , Angioödem	Überempfindlichkeit		Anaphylaxie	Tumorlysesyndrom, Zytokin-Freisetzungs-Syndrom ⁵ , Serumkrankheit	Infusionsbedingte akute reversible Thrombozytopenie ⁵
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperglykämie, Gewichtsverlust, peripheres Ödem, Gesichtsoedem, erhöhte LDH-Werte, Hypokalzämie				
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Nervosität			
Erkrankungen des Nervensystems		Parästhesie, Hypästhesie, Erregung, Schlaflosigkeit, Vasodilatation, Schwindelgefühl, Angstgefühle	Störung der Geschmacksempfindung		Periphere Neuropathie, Gesichtsnervenlähmung ⁶	Kraniale Neuropathie, Verlust anderer Sinne ⁶
Augenerkrankungen		Störung der Tränenbildung, Konjunktivitis			Schwerer Sehverlust ⁶	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus, Ohrenschmerzen				Gehörverlust ⁶

MedDRA Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Herzerkrankungen		[†] Myokardinfarkt ⁵ und ⁷ , Arrhythmie, [†] Vorhofflimmern, Tachykardie, [†] Herzerkrankung	[†] linksventrikulä- res Versagen, [†] supraventrikulä- re Tachykardie, [†] ventrikuläre Tachykardie, [†] Angina, [†] Myokardischämie, Bradykardie	Schwere Herzerkrankun- gen ⁵ und ⁷	Herzinsuffi- zienz ⁵ und ⁷	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, orthostatische Hypotonie, Hypotonie			Vaskulitis (vorwiegend kutan), leukozytoklas- tische Vaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Bronchospasmus ⁵ , Atemwegserkrankung, Schmerzen in der Brust, Dyspnoe, vermehrtes Husten, Rhinitis	Asthma, Bronchiolitis obliterans, Lungenerkrankung, Hypoxie	Interstitielle Lungenerkrankung ⁸	Respiratori- sche Insuffi- zienz ⁵	Lungeninfil- trate
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Übelkeit	Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmer- zen, Dysphagie, Stomatitis, Obstipation, Dyspepsie, Anorexie, Rachenreizung	Vergrößerung des Abdomens		Magen-Darm- Perforation ⁸	
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes	Pruritus, Exanthem, [†] Alopezie	Urtikaria, Schwitzen, Nachtschweiß, [†] Hauterkrankungen			Schwere bullöse Hautreaktio- nen, Stevens- Johnson- Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell- Syndrom) ⁸	
Skelettmuskula- tur-, Bindegewebs- und Knochenkrankun- gen		Hypertonie, Myalgie, Arthralgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Nierenversa- gen ⁵	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort	Fieber, Schüttelfrost, Asthenie, Kopfschmerz en	Tumorschmerzen, Rötungen, Unwohlsein, Erkältungserschei- nungen, [†] Ermüdung/Fatigue , [†] Frösteln, [†] Multiorganversa- gen ⁵	Schmerzen an der Infusionsstelle			

MedDRA Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Untersuchungen	Verminderte IgG- Serumspiegel					
Für die Berechnung der Häufigkeiten der Nebenwirkungen wurden alle Schweregrade (von leicht 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. ¹einschließlich Reaktivierung und primären Infektionen, die Häufigkeitsangabe beruht auf dem R-FC-Arm bei rezidivierender/refraktärer CLL ²Siehe auch unten Abschnitt „Infektionen“ ³Während der Überwachung nach der Markteinführung beobachtet ⁴Siehe auch unten Abschnitt „Hämatologische Nebenwirkungen“ ⁵Siehe auch unten Abschnitt „Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion“. Seltene Todesfälle wurden berichtet ⁶Anzeichen und Symptome kranialer Neuropathie. Trat zu verschiedenen Zeitpunkten bis zu einigen Monaten nach Beendigung der MabThera Therapie auf ⁷Beobachtet vor allem bei Patienten mit vorausgegangenen kardialen Problemen und/oder kardiotoxischer Chemotherapie, und waren meistens mit Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion verbunden ⁸Einschließlich Todesfällen						

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

Anzeichen und Symptome, die auf eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion hindeuten, wurden in klinischen Studien mit der intravenösen Darreichungsform von MabThera 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, Ermüdung/Fatigue, Kopfschmerzen, Rachenreizung, Rhinitis, Pruritus, Schmerzen, Tachykardie, Hypertonie, Hypotonie, Dyspnoe, Dyspepsie, Asthenie sowie die Symptome eines Tumorlysesyndroms. Schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (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 unbekannten Häufigkeit berichtet. Die Inzidenz infusionsbedingter Symptome nahm mit weiteren intravenösen Infusionen deutlich ab und betrug nach dem achten Behandlungszyklus mit MabThera weniger als 1 %.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

MabThera 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 MabThera berichtet. Schwere Infektionen traten bei etwa 4 % der Patienten unter einer Monotherapie mit MabThera auf. Eine höhere Häufigkeit an Infektionen insgesamt, einschließlich Infektionen der Grade 3 oder 4, wurde während der Erhaltungstherapie mit MabThera 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 MabThera andere schwerwiegende Virusinfektionen, entweder neu auftretend, reaktiviert oder verschlimmert, von denen einige tödlich verliefen, berichtet. Die Mehrzahl der Patienten erhielt MabThera 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 (PML), Enteroviren (Meningoenzephalitis) oder das Hepatitis-C-Virus verursacht wurden (siehe Abschnitt 4.4). 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 MabThera in Kombination mit einer zytotoxischen Chemotherapie erhalten haben. Bei Patienten mit einem vorbestehenden Kaposi-Sarkom und die MabThera 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 MabThera 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 mit MabThera über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren 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 MabThera in Kombination mit Chemotherapie wurden während des Behandlungszyklus Grad 3/4 Leukopenien, Neutropenien im Allgemeinen mit einer höheren Frequenz gegenüber der Chemotherapiegruppe ohne MabThera berichtet (Grad 3/4 Leukopenien 88 % bei R-CHOP gegenüber 79 % bei CHOP, Neutropenien 24 % bei R-CVP gegenüber 14 % bei CVP; 97 % bei R-CHOP gegenüber 88 % bei CHOP). Jedoch war das erhöhte Auftreten von Neutropenien bei Patienten, die mit MabThera 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. Es wurde kein Unterschied in der Inzidenz von Anämien berichtet. Einige Fälle einer späten Neutropenie, die nach mehr als 4 Wochen nach der letzten Infusion von MabThera auftraten, wurden berichtet.

In Studien mit MabThera 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 MabThera 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 MabThera behandelt wurden, vergleichbar zur Beobachtungsgruppe. Kardiale Ereignisse wurden als schwerwiegende Nebenwirkungen (einschließlich Vorhofflimmern, Myokardinfarkt, linksventrikuläres Versagen, Myokardischämie) bei 3 % der MabThera Patienten und bei < 1 % der Patienten in der Beobachtungsgruppe berichtet. In klinischen Studien zur Untersuchung von MabThera 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 MabThera 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, Myokardenerkrankung oder Manifestation einer Koronararterienerkrankung, beobachtet.

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.

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 MabThera zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) erhielten. In der Mehrzahl dieser Fälle wurde MabThera mit einer Chemotherapie verabreicht.

IgG-Serumspiegel

In klinischen Studien zur Untersuchung von MabThera als Erhaltungstherapie bei rezidivierendem/refraktärem follikulären Lymphom lagen die medianen IgG-Serumspiegel sowohl in der Beobachtungs- als auch in der MabThera 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 MabThera Gruppe blieb er jedoch stabil. Der Anteil von Patienten mit IgG-Serumspiegeln unterhalb des LLN betrug in der MabThera Gruppe während des 2-jährigen Behandlungszeitraumes ungefähr 60 %, während er in der Beobachtungsgruppe abnahm (36 % nach 2 Jahren).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

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

Patientensubpopulationen - MabThera Monotherapie

Ältere Patienten (65 Jahre und älter):

Die Inzidenz der Nebenwirkungen insgesamt (alle Schweregrade) war bei älteren Patienten und bei jüngeren Patienten (unter 65 Jahren) 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 MabThera über Nebenwirkungen berichteten, war ähnlich dem Prozentsatz erstbehandelter Patienten (Nebenwirkungen aller Schweregrade und der Grade 3/4).

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 Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Webseite: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Prüfungen am Menschen liegen begrenzte Erfahrungen mit höheren Dosen als der zugelassenen Dosis der intravenösen Darreichungsform von MabThera vor. Die höchste bisher am Menschen getestete Dosis von MabThera beträgt 5 000 mg (2 250 mg/m²) und wurde in einer Dosiseskaltationsstudie 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.

In der Studie SABRINA (BO22334) zur subkutanen Darreichungsform von MabThera wurde die subkutane Darreichungsform versehentlich drei Patienten intravenös, bis zu einer Höchstdosis von 2 780 mg Rituximab verabreicht, ohne dass unerwünschte Ereignisse auftraten.

Patienten, die eine Überdosierung oder eine falsche Dosierung erhalten haben, sind engmaschig zu überwachen.

Nach Markteinführung wurde über 5 Fälle einer Überdosierung mit MabThera 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 Mittel, Monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FA01

Die subkutane Darreichungsform von MabThera enthält rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20), ein Enzym, das die Dispersion und Resorption des gleichzeitig subkutan verabreichten Wirkstoffes erhöht.

Wirkmechanismus

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.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Zahl der peripheren B-Zellen sank nach Verabreichung der ersten Dosis von MabThera 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 rheumatoider Arthritis wurde nach zwei Infusionen von 1 000 mg MabThera im Abstand von 14 Tagen eine sofortige B-Zell-Depletion im peripheren Blut beobachtet. Die B-Zellwerte im peripheren Blut begannen ab Woche 24 anzusteigen und eine sichtbare Repopulation wurde bei der Mehrzahl der Patienten bis zur Woche 40 beobachtet, unabhängig davon, ob MabThera als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet wurde.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit zur Anwendung der subkutanen Darreichungsform von MabThera beim Non-Hodgkin-Lymphom

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit bezüglich der subkutanen Darreichungsform von MabThera beim Non-Hodgkin-Lymphom basiert auf Daten einer klinischen Studie der Phase III (SABRINA BO22334) bei Patienten mit follikulärem Lymphom (FL) und einer Dosisfindungs-/Dosisbestätigungsstudie der Phase Ib (SparkThera BP22333) bei Patienten mit FL. Die Ergebnisse der Studie BP22333 werden in Abschnitt 5.2 dargestellt.

Studie BO22334 (SABRINA)

Eine zweistufige, internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Studie der Phase III wurde mit Patienten mit nicht vorbehandeltem follikulärem Lymphom durchgeführt, um die Nicht-Unterlegenheit des pharmakokinetischen Profils zusammen mit der Wirksamkeit und Sicherheit der subkutanen Darreichungsform von MabThera, in Kombination mit CHOP oder CVP, gegenüber der intravenösen Darreichungsform von MabThera, in Kombination mit CHOP oder CVP, zu untersuchen.

Das Ziel der ersten Stufe war es, eine subkutane Rituximab-Dosis zu etablieren, die bei der subkutanen Darreichungsform und der intravenösen Darreichungsform von MabThera zu vergleichbaren Serum C_{trough} -Spiegeln führt, wenn sie als Teil einer Induktionstherapie alle 3 Wochen verabreicht wird (siehe Abschnitt 5.2). In Stufe 1 wurden nicht vorbehandelte Patienten ($n = 127$) mit CD20-positivem follikulärem Lymphom (FL) von Grad 1, 2 oder 3a eingeschlossen.

Das Ziel der Stufe 2 war es, zusätzliche Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für die subkutane Darreichungsform von Rituximab mit der in Stufe 1 etablierten subkutanen Dosis von 1 400 mg im Vergleich zu Rituximab intravenös zu liefern. Nicht vorbehandelte Patienten mit CD20-positivem follikulärem Lymphom von Grad 1, 2 oder 3a ($n = 283$) wurden in Stufe 2 eingeschlossen.

Das Gesamtstudiendesign war in beiden Stufen identisch und die Patienten wurden den folgenden zwei Behandlungsgruppen randomisiert zugeteilt:

- subkutane Darreichungsform von MabThera (n = 205): erster Zyklus intravenöse Darreichungsform von MabThera plus 7 Zyklen subkutane Darreichungsform von MabThera in Kombination mit bis zu 8 Zyklen CHOP oder CVP-Chemotherapie, alle drei Wochen verabreicht.
Die intravenöse Darreichungsform von MabThera wurde mit der Standarddosis von 375 mg/m² Körperoberfläche verwendet.
Die subkutane Darreichungsform von MabThera wurde als Fixdosis von 1 400 mg gegeben. Patienten, die zumindest ein partielles Ansprechen erreichten, wurden in die Erhaltungstherapie mit der subkutanen Darreichungsform von MabThera einmal alle 8 Wochen über 24 Monate aufgenommen.
- intravenöse Darreichungsform von MabThera (n = 205): 8 Zyklen intravenöse Darreichungsform von MabThera in Kombination mit bis zu 8 Zyklen CHOP oder CVP-Chemotherapie, alle drei Wochen verabreicht. Die intravenöse Darreichungsform von MabThera wurde als Standarddosis von 375 mg/m² Körperoberfläche angewendet. Patienten, die zumindest ein partielles Ansprechen erreichten, wurden in die Erhaltungstherapie mit der intravenösen Darreichungsform von MabThera einmal alle 8 Wochen über 24 Monate aufgenommen.

Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse für die gepoolte Analyse von 410 Patienten in den Stufen 1 und 2 der Studie SABRINA sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse von SABRINA (BO22334) (Intent-to-Treat-Population)

		Gepoolte Stufen 1 & 2 N = 410	
		Rituximab intravenöse Darreichungsform (n = 205)	Rituximab subkutane Darreichungsform (n = 205)
ORR^a	Punktschätzung	84,9 % (n = 174)	84,4 % (n = 173)
	95-%-KI	[79,2 %; 89,5 %]	[78,7 %; 89,1 %]
CRR	Punktschätzung	31,7 % (n = 65)	32,2 % (n = 66)
	95-%-KI	[25,4 %, 38,6 %]	[25,9 %; 39,1 %]
PFS^b	Anteil mit PFS-Ereignis	34,6 % (n = 71)	31,7 % (n = 65)
	Hazard ratio (95-%-KI)	0,90 [0,64 %; 1,26 %]	

ORR: Gesamtansprechrate

CRR: komplette Ansprechrate

PFS: progressionsfreies Überleben (Anteil mit Ereignis, Krankheitsprogression/Rezidiv oder Tod jedweder Ursache)

^a – zum Ende der Induktion

^b – zum Zeitpunkt der finalen Analyse (mediane Nachbeobachtung von 58 Monaten)

Exploratorische Analysen zeigten Ansprechraten in den Untergruppen bezüglich KOF, Chemotherapie und Geschlecht, die sich nicht merklich von der ITT-Population unterschieden.

Immunogenität

Daten aus dem Entwicklungsprogramm der subkutanen Darreichungsform von MabThera weisen darauf hin, dass die Bildung von Anti-Rituximab-Antikörpern (ADA) nach subkutaner Verabreichung vergleichbar ist mit der Antikörperbildung, die nach intravenöser Verabreichung beobachtet wurde. In der Studie SABRINA (BO22334) war die Inzidenz von behandlungsinduzierten oder durch die Behandlung verstärkten Anti-Rituximab-Antikörpern ähnlich niedrig wie in der intravenösen und der subkutanen Gruppe (1,9 % gegenüber 2 %). Die Inzidenz behandlungsinduzierter oder durch die Behandlung verstärkter Anti-rHuPH20-Antikörper betrug 8 % in der intravenösen Gruppe im Vergleich zu 15 % in der subkutanen Gruppe. Keiner der Patienten, die positiv auf Anti-rHuPH20-Antikörper getestet wurden, wurde positiv auf neutralisierende Antikörper getestet.

Der Gesamtanteil der Patienten, die Anti-rHuPH20-Antikörper aufwiesen, blieb im Allgemeinen über die Nachbeobachtungsperiode in beiden Kohorten konstant. Die klinische Relevanz der Entwicklung von ADA oder Anti-rHuPH20-Antikörpern nach Behandlung mit der subkutanen Darreichungsform von MabThera ist nicht bekannt.

Die Anwesenheit von Anti-Rituximab- oder Anti-rHuPH20-Antikörpern zeigte keine ersichtlichen Auswirkungen auf die Sicherheit oder die Wirksamkeit.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit über MabThera Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung beim Non-Hodgkin-Lymphom

Follikuläres Lymphom

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 mg/m², Vincristin 1,4 mg/m² - bis zu maximal 2 mg - am Tag 1 und Prednisolon 40 mg/m²/Tag vom ersten bis zum fünften Tag) alle drei Wochen über acht Zyklen oder MabThera 375 mg/m² in Kombination mit CVP (R-CVP). MabThera 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 MabThera mit anderen Chemotherapien als CVP kombiniert wurde (CHOP, MCP, CHVP/Interferon- α), zeigten ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Ansprechrates, der zeitabhängigen Parameter sowie der Gesamtüberlebenszeit. Die wichtigsten Ergebnisse aller vier Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse von vier randomisierten Phase-III-Studien zur Bewertung des Nutzens von MabThera 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 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Mediane TTP: 14,7 33,6 p < 0,0001	nach 53 Monaten 71,1 80,9 p = 0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Mediane TTF: 2,6 Jahre nicht erreicht p < 0,001	nach 18 Monaten 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Mediane PFS: 28,8 nicht erreicht p < 0,0001	nach 48 Monaten 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Mediane EFS: 36 nicht erreicht p < 0,0001	nach 42 Monaten 84 91 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

Erhaltungstherapie

Nicht vorbehandeltes follikuläres Lymphom

In einer prospektiven, offenen, internationalen, multizentrischen Phase-III-Studie erhielten 1 193 Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem follikulärem Lymphom eine Induktionstherapie mit R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) oder R-FCM (n = 44), entsprechend der Auswahl des Prüfarztes. Insgesamt sprachen 1 078 Patienten auf die Induktionstherapie an, von denen 1 018 entweder dem MabThera Erhaltungstherapiearm (n = 505) oder der Beobachtungsgruppe (n = 513) zugeteilt worden waren. Die beiden Behandlungsgruppen waren bezüglich Ausgangscharakteristika und Krankheitsstadien gut ausgewogen. Die MabThera Erhaltungstherapie bestand aus einer Einzelinfusion von MabThera in einer Dosierung von 375 mg/m² Körperoberfläche, die alle 2 Monate bis zum Fortschreiten der Krankheit oder über einen maximalen Zeitraum von 2 Jahren verabreicht wurde.

Die zuvor festgelegte Primäranalyse wurde nach einer medianen Beobachtungszeit von 25 Monaten ab Randomisierung durchgeführt, die Erhaltungstherapie mit MabThera führte bei Patienten mit nicht vorbehandeltem follikulärem Lymphom, verglichen mit der Beobachtungsgruppe, zu einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verbesserung in Bezug auf den primären Endpunkt, das durch den Prüfarzt beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS) (Tabelle 4).

Ein signifikanter Nutzen der Erhaltungstherapie mit MabThera wurde in der Primäranalyse ebenfalls für die sekundären Endpunkte ereignisfreies Überleben (EFS), Zeit bis zu einer neuen Lymphombehandlung (TNLT), Zeit bis zu einer neuen Chemotherapiebehandlung (TNCT) und Gesamtansprechrate (ORR) beobachtet (Tabelle 4).

Daten aus einer längeren Nachbeobachtungszeit der Patienten in der Studie (mediane Beobachtungszeit 9 Jahre) bestätigten den Langzeitnutzen der Erhaltungstherapie mit MabThera im Hinblick auf PFS, EFS, TNLT und TNCT (Tabelle 4).

Tabelle 4: Übersicht über die Ergebnisse zur Wirksamkeit der MabThera Erhaltungstherapie gegenüber Beobachtung zum Zeitpunkt der nach dem Prüfprotokoll definierten Primäranalyse und nach 9 Jahren medianer Nachbeobachtungszeit (Endanalyse)

	Primäranalyse (mediane Nachbeobachtungszeit: 25 Monate)		Endanalyse (mediane Nachbeobachtungszeit: 9,0 Jahre)	
	Beobachtung n = 513	MabThera n = 505	Beobachtung n = 513	MabThera n = 505
Primäre Wirksamkeit				
Progressionsfreies Überleben (median)	NR	NR	4,06 Jahre	10,49 Jahre
Log-Rank-p-Wert	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
Risikoverminderung	50 %		39 %	
Sekundäre Wirksamkeit				
Gesamtüberleben (median)	NR	NR	NR	NR
Log-Rank-p-Wert	0,7246		0,7948	
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
Risikoverminderung	11 %		-6 %	
Ereignisfreies Überleben (median)	38 Monate	NR	4,04 Jahre	9,25 Jahre
Log-Rank-p-Wert	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
Risikoverminderung	46 %		36 %	
TNLT (median)	NR	NR	6,11 Jahre	NR
Log-Rank-p-Wert	0,0003		< 0,0001	
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
Risikoverminderung	39 %		34 %	
TNCT (median)	NR	NR	9,32 Jahre	NR
Log-Rank-p-Wert	0,0011		0,0004	
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
Risikoverminderung	40 %		39 %	
Gesamtansprechrate*	55 %	74 %	61 %	79 %
p-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test	< 0,0001		< 0,0001	
Odds Ratio (95-%-KI)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Vollständiges Ansprechen (CR/CRu) Rate*	48 %	67 %	53 %	72 %
p-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test	< 0,0001		< 0,0001	
Odds Ratio (95-%-KI)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

* Bei Ende der Erhaltung/Beobachtung; Ergebnisse der Endanalyse basieren auf einer medianen Nachbeobachtungszeit von 73 Monaten.

NR: zum Zeitpunkt des klinischen Cut-offs nicht erreicht; TNCT: Zeit bis zu einer neuen Chemotherapiebehandlung; TNLT: Zeit bis zu einer neuen Lymphombehandlung.

Die MabThera Erhaltungstherapie erbrachte in allen zuvor definierten getesteten Subgruppen, Geschlecht (männlich, weiblich), Alter (< 60 Jahre, ≥ 60 Jahre), FLIPI-Score (<= 1, 2 oder ≥ 3), Induktionstherapie (R-CHOP, R-CVP oder R-FCM), und unabhängig von der Qualität des Ansprechens auf die Induktionstherapie (CR, CRu oder PR) einen durchgängigen Nutzen. Exploratorische Analysen zum Nutzen der Erhaltungstherapie zeigten einen schwächer ausgeprägten Effekt bei älteren Patienten (> 70 Jahre). Jedoch war die Patientenzahl klein.

Rezidiertes/refraktäres follikuläres Lymphom

In einer prospektiven, offenen, internationalen, multizentrischen Phase-III-Studie erhielten 465 Patienten mit rezidivierendem/refraktärem follikulärem Lymphom in einem ersten Schritt randomisiert entweder eine Induktionstherapie mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon; n = 231) oder MabThera plus CHOP (R-CHOP, n = 234). Die beiden Behandlungsgruppen waren bezüglich der Ausgangs-Charakteristika und des Krankheitsstadiums gut ausgewogen. Insgesamt erhielten 334 Patienten, die nach der Induktionstherapie eine vollständige oder partielle Remission erreicht hatten, in einem zweiten Schritt randomisiert entweder eine MabThera Erhaltungstherapie (n = 167) oder wurden der Beobachtungsgruppe zugeteilt (n = 167). Die MabThera Erhaltungstherapie bestand aus einer Einzelinfusion von MabThera in einer Dosierung von 375 mg/m² Körperoberfläche, die alle 3 Monate bis zum Fortschreiten der Krankheit oder über einen maximalen Zeitraum von 2 Jahren verabreicht wurde.

Die abschließende Auswertung zur Wirksamkeit schloss alle in beiden Studienabschnitten randomisierten Patienten ein. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 31 Monaten der in der Induktionsphase randomisierten Patienten verbesserte R-CHOP die Prognose der Patienten mit rezidivierendem/refraktärem follikulärem Lymphom gegenüber CHOP signifikant (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Induktionsphase: Übersicht der Ergebnisse zur Wirksamkeit von CHOP gegenüber R-CHOP (mediane Beobachtungszeit 31 Monate)

	CHOP	R-CHOP	p-Wert	Risiko- verminderung ¹⁾
Primäre Wirksamkeit				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0,0003	NA
CR ²⁾	16 %	29 %	0,0005	NA
PR ²⁾	58 %	58 %	0,9449	NA

¹⁾ Schätzungen berechnet gemäß Risikoverhältnis (Hazard Ratio)

²⁾ Letztes Ansprechen des Tumors wie vom Prüfarzt beurteilt. Der „primäre“ statistische Test für das „Ansprechen“ war der Trend-Test von CR gegenüber PR gegenüber Nicht-Ansprechen (p < 0,0001)

Abkürzungen: NA: nicht verfügbar; ORR: Gesamtansprechrate; CR: vollständiges Ansprechen; PR: partielles Ansprechen.

Bei Patienten, die der Erhaltungsphase der Studie zugeteilt wurden, betrug die mediane Beobachtungszeit 28 Monate ab Randomisierung auf die Erhaltungsphase. Die Erhaltungstherapie mit MabThera führte zu einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verbesserung hinsichtlich des primären Endpunkts, PFS (Zeit von der Randomisierung auf Erhaltungstherapie bis zum Rückfall, Fortschreiten der Krankheit oder Tod), verglichen mit der Beobachtungsgruppe allein (p < 0,0001 Log-Rank-Test). In der MabThera Erhaltungstherapie-Gruppe betrug die mediane PFS 42,2 Monate gegenüber 14,3 Monate in der Beobachtungsgruppe. Unter Verwendung einer Cox-Regressions-Analyse war das Risiko des Fortschreitens der Krankheit oder des Eintretens des Todes unter der MabThera Erhaltungstherapie um 61 % verringert verglichen mit der Beobachtungsgruppe (95%-KI; 45 % - 72 %). Die Kaplan-Meier-Schätzungen der progressionsfreien Überlebensraten nach 12 Monaten betrugen 78 % in der MabThera Erhaltungstherapie-Gruppe gegenüber 57 % in der Beobachtungsgruppe. Eine Auswertung der Gesamtüberlebenszeit bestätigte den signifikanten Nutzen der MabThera Erhaltungstherapie gegenüber der Beobachtungsgruppe (p = 0,0039 Log-Rank-Test). Die Erhaltungstherapie mit MabThera verringerte das Risiko des Eintretens des Todes um 56 % (95%-KI; 22 % - 75 %).

Tabelle 6: Erhaltungsphase: Übersicht der Ergebnisse zur Wirksamkeit von MabThera gegenüber der Beobachtungsgruppe (mediane Beobachtungszeit 28 Monate)

Wirksamkeitsparameter	Kaplan-Meier-Schätzung der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)			Risiko-verminde-rung
	Beobachtungs-gruppe (n = 167)	MabThera (n = 167)	Log-Rank p-Wert	
Progressionsfreies Überleben (PFS)	14,3	42,2	< 0,0001	61 %
Gesamtüberleben	NR	NR	0,0039	56 %
Zeit bis zu einer neuen Lymphombehandlung	20,1	38,8	< 0,0001	50 %
Krankheitsfreies Überleben ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Subgruppen-Auswertung PFS				
CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71 %
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
CR	14,3	52,8	0,0008	64 %
PR	14,3	37,8	< 0,0001	54 %
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	55 %
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56 %

NR: nicht erreicht; ^a: gilt nur für Patienten, die eine CR erreicht haben

Der Nutzen einer Erhaltungstherapie mit MabThera wurde in allen ausgewerteten Subgruppen unabhängig von dem Induktionsregime (CHOP oder R-CHOP) oder der Qualität des Ansprechens auf die Induktionstherapie (CR oder PR) bestätigt (Tabelle 6). Bei Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit CHOP ansprachen, verlängerte die Erhaltungstherapie mit MabThera die mediane PFS signifikant (mediane PFS 37,5 Monate gegenüber 11,6 Monate, $p < 0,0001$) sowie auch bei solchen Patienten, die auf eine R-CHOP-Induktionstherapie angesprochen haben (mediane PFS 51,9 Monate gegenüber 22,1 Monate, $p = 0,0071$). Obwohl die Subgruppen klein waren, führte die Erhaltungstherapie mit MabThera sowohl bei den Patienten, die auf CHOP ansprachen, als auch bei den Patienten, die auf R-CHOP ansprachen, zu einem signifikanten Nutzen hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit; dennoch ist zur Bestätigung dieser Beobachtung eine längere Nachbeobachtung erforderlich.

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/m², Doxorubicin 50 mg/m², Vincristin 1,4 mg/m² - bis zu maximal 2 mg - am Tag 1 und Prednisolon 40 mg/m²/Tag vom ersten bis fünften Tag) alle drei Wochen über acht Zyklen oder MabThera 375 mg/m² plus CHOP (R-CHOP). MabThera 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 betrugen 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 Internationalem Prognose-Index [IPI], Ann Arbor Stadium, ECOG, β -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 Laborbefunde

Bei 67 auf HAMA untersuchten Patienten wurden keine Antikörper festgestellt. Von 356 auf ADA untersuchten Patienten waren 1,1 % (4 Patienten) positiv.

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 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Pharmakokinetik von Rituximab nach Anwendung einer Einzeldosis der subkutanen Darreichungsform von MabThera 375 mg/m², 625 mg/m² und 800 mg/m² wurde bei Patienten mit FL mit der Anwendung der intravenösen Darreichungsform von MabThera 375 mg/m² verglichen. Nach der subkutanen Anwendung ist die Resorption von Rituximab langsam und erreicht etwa 3 Tage nach der Anwendung die maximale Konzentration. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde die absolute Bioverfügbarkeit auf 71 % geschätzt. Die Rituximab-Exposition erhöhte sich dosisproportional über einen subkutan verabreichten Dosierungsbereich von 375 mg/m² bis 800 mg/m². Die pharmakokinetischen Parameter wie Clearance, Verteilungsvolumen und Eliminationshalbwertszeit waren bei beiden Darreichungsformen vergleichbar.

Studie BP22333 (SparkThera)

Es handelt sich um eine zweistufige Phase-Ib-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit der subkutanen Darreichungsform von MabThera bei Patienten mit follikulärem Lymphom (FL) als Teil der Erhaltungstherapie. In Stufe 2 wurde die subkutane Darreichungsform von MabThera als Fixdosis von 1 400 mg als subkutane Injektion während der Erhaltungstherapie, nach mindestens einem Zyklus mit der intravenösen Darreichungsform von MabThera, an FL-Patienten angewendet, die vorher in der Induktionstherapie auf die intravenöse Darreichungsform von MabThera angesprochen hatten.

Der Vergleich der vorausgerechneten mittleren $C_{\max}$ -Daten für die subkutane Darreichungsform von MabThera und die intravenöse Darreichungsform von MabThera ist in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Studie BP22333 (SparkThera): Resorption – pharmakokinetische Parameter von MabThera SC verglichen mit MabThera i.v.

	MabThera subkutan	MabThera intravenös
Vorausgesagte mittlere $C_{\max}$ (q2m) $\mu\text{g/ml}$	201	209
Vorausgesagte mittlere $C_{\max}$ (q3m) $\mu\text{g/ml}$	189	184

Die mediane $T_{\max}$ lag bei der subkutanen Darreichungsform von MabThera ungefähr bei 3 Tagen, im Gegensatz zur $T_{\max}$ der intravenösen Darreichungsform von MabThera, während oder gegen Ende der Infusion.

Studie BO22334 (SABRINA)

Die subkutane Darreichungsform von MabThera wurde bei Patienten mit nicht vorbehandeltem FL als Fixdosis von 1 400 mg in der Induktionsphase über 6 Zyklen alle drei Wochen subkutan angewendet, nachdem der erste Zyklus mit der intravenösen Darreichungsform von MabThera in Kombination mit Chemotherapie verabreicht worden war. Die $C_{\max}$ für Serum-Rituximab in Zyklus 7 war zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar, mit geometrischen Mittelwerten (CV %) von 250,63 (19,01) $\mu\text{g/ml}$ bzw. 236,82 (29,41) $\mu\text{g/ml}$ für die intravenöse bzw. die subkutane Darreichungsform. Das Verhältnis der resultierenden geometrischen Mittelwerte ($C_{\max, \text{SC}}/C_{\max, \text{i.v.}}$) lag bei 0,941 (90 % KI: 0,872; 1,015).

Verteilung/Elimination

Geometrisch mittlere C_{trough} - und AUC_{τ} -Werte aus den Studien BP22333 und BO22334 sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Verteilung/Elimination – Pharmakokinetische Parameter von MabThera subkutan verglichen mit MabThera intravenös

Studie BP22333 (SparkThera)				
	Geometrisch mittlere C_{trough} - Werte (q2m) $\mu\text{g/ml}$	Geometrisch mittlere C_{trough} - Werte (q3m) $\mu\text{g/ml}$	Geometrisch mittlere AUC τ -Werte Zyklus 2 (q2m) $\mu\text{g} \times \text{Tag/ml}$	Geometrisch mittlere AUC τ -Werte Zyklus 2 (q3m) $\mu\text{g} \times \text{Tag/ml}$
MabThera subkutane Darreichungsform	32,2	12,1	5 430	5 320
MabThera intravenöse Darreichungsform	25,9	10,9	4 012	3 947
Studie BO22334 (SABRINA)				
	Geometrisch mittlere C_{trough} - Werte vor der Dosierung in Zyklus 8 $\mu\text{g/ml}$		Geometrisch mittlere AUC- Werte in Zyklus 7 $\mu\text{g} \times \text{Tag/ml}$	
MabThera subkutane Darreichungsform	134,6		3 778	
MabThera intravenöse Darreichungsform	83,1		2 734	

In einer populationspharmakokinetischen Analyse bei 403 Patienten mit follikulärem Lymphom, die eine Einzelinfusion oder mehrere Infusionen von MabThera subkutan und/oder intravenös als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie erhalten haben, lagen die Populationsschätzungen zu nicht spezifischer Clearance (CL_1), initialer spezifischer Clearance (CL_2), die wahrscheinlich durch B-Zellen oder Tumorlast beeinflusst wurden, und das Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment (V_1) bei jeweils 0,194 l/Tag, 0,535 l/Tag bzw. 4,37 l/Tag. Die geschätzte mediane terminale Eliminationshalbwertszeit der subkutanen Darreichungsform von MabThera betrug 29,7 Tage (Bereich zwischen 9,9 und 91,2 Tagen). Das Datenset der Analyse enthielt 6 003 quantifizierbare Proben von 403 Patienten, die Rituximab SC und/oder i.v. in den Studien BP22333 (3 736 Proben von 277 Patienten) und BO22334 (2 267 Proben von 126 Patienten) erhalten haben. Neunundzwanzig (0,48 %) Beobachtungen nach einer Gabe von MabThera (alle aus der Studie BP22333) lagen unter dem Quantifizierungslimit. Es gab keine fehlenden Kovariaten-Werte außer der B-Zell-Anzahl zum Ausgangszeitpunkt. Die Tumorlast zu Beginn der Behandlung war nur in Studie BO22334 verfügbar.

Besondere Patientengruppen

In der klinischen Prüfung BO22334 wurde zwischen der Körperoberfläche (KOF) und den Expositionsverhältnissen von 1 400 mg q3w der subkutanen Darreichungsform von Rituximab und 375 mg/m² q3w der intravenösen Darreichungsform von Rituximab in Zyklus 7 ein Effekt mit C_{trough} -Verhältnissen von 2,29, 1,31 bzw. 1,41 bei Patienten mit einer geringen, durchschnittlichen bzw. großen Körperoberfläche (geringe KOF $\leq 1,70$ m², durchschnittliche KOF zwischen 1,70 m² und 1,90 m², große KOF $\geq 1,90$ m²) beobachtet. Die korrespondierenden AUC τ -Verhältnisse lagen bei 1,66, 1,17 und 1,32.

Es gab keinen Hinweis auf klinisch relevante Abhängigkeiten der Pharmakokinetik von Rituximab auf das Alter oder Geschlecht.

Antikörper gegen Rituximab wurden nur bei 13 Patienten festgestellt und führten zu keinem klinisch relevanten Anstieg der Clearance im Steady-State.

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/kg 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, um das karzinogene Potenzial von Rituximab zu bestimmen.

Spezifische Studien zur Bestimmung der Wirkungen von Rituximab oder rHuPH20 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. Zusätzlich wurde keine Wirkung von rHuPH20 auf die Qualität der Spermien festgestellt.

In embryofetalen Entwicklungsstudien an Mäusen führte rHuPH20 zu einem verringerten Gewicht des Fetus und einem Verlust an eingenisteten Eizellen bei systemischen Expositionen, die deutlich höher waren als die menschliche therapeutische Exposition.

Es gibt keinen Nachweis für eine Dysmorphogenese (d. h. Teratogenese), aufgrund einer systemischen Exposition gegenüber rHuPH20.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20)

L-Histidin

L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat

α,α -Trehalose-Dihydrat

L-Methionin

Polysorbat 80 (E433)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Zwischen der subkutanen Darreichungsform von MabThera und Polypropylen- oder Polycarbonat-Spritzenmaterial, Transfer- oder Injektionsnadeln aus Edelstahl oder Luer-Verschlussstopfen aus Polyethylen wurden keine Inkompatibilitäten beobachtet.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach dem ersten Öffnen

Sobald die Lösung der subkutanen Darreichungsform von MabThera aus der Durchstechflasche in die Spritze aufgezogen wird, ist diese für 48 Stunden bei 2 °C – 8 °C physikalisch – chemisch stabil und danach bei 30 °C und diffusem Tageslicht 8 Stunden stabil.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel unmittelbar nach der Zubereitung verwendet werden. Falls es nicht unmittelbar verwendet wird, sollte die Zubereitung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattfinden. Die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach der Zubereitung bis zur Anwendung liegen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Durchstechflaschen aus Glas der Klasse I mit Butyl-Gummistopfen, mit Aluminiumsiegel und einem rosa Flip-off-Deckel aus Plastik mit 1 400 mg/11,7 ml Rituximab.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

MabThera wird in sterilen, pyrogenfreien Durchstechflaschen ohne Konservierungsmittel zum einmaligen Gebrauch zur Verfügung gestellt. Zur Zubereitung von MabThera muss eine sterile Nadel und Spritze verwendet werden. Ein Abziehkleeetikett, das die Stärke, Art der Anwendung und Indikation angibt, ist auf der Durchstechflasche vorhanden. Dieses Klebeetikett sollte von der Durchstechflasche abgezogen und vor Anwendung auf die Spritze geklebt werden. Die nachfolgenden Punkte zur Anwendung und Beseitigung von Spritzen und anderen scharfen oder spitzen Gegenständen für den medizinischen Gebrauch sind strikt zu befolgen:

- Nadeln und Spritzen niemals wiederverwenden
- Alle verwendeten Nadeln und Spritzen in einem durchstichsicheren Einwegbehälter entsorgen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

7.a Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/98/067/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 2. Juni 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Mai 2008

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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