

FACHINFORMATION

(ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MabThera 1.600 mg Lösung zur subkutanen Injektion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter enthält 120 mg Rituximab.

Jede Durchstechflasche enthält 1.600 mg/13,4 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 ist bei Erwachsenen in Kombination mit einer Chemotherapie zur Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angezeigt. Für Patienten, die bereits mit monoklonalen Antikörpern, einschließlich MabThera, behandelt wurden oder für Patienten, die refraktär auf eine vorherige Behandlung mit MabThera in Kombination mit Chemotherapie sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor.

Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

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 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 1.600 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 1.600 mg ist ausschließlich für die subkutane Anwendung bei CLL vorgesehen.

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 MabThera empfohlen, um die Häufigkeit und den Schweregrad akuter Infusionsreaktionen und/oder eines Zytokin-Freisetzung-Syndroms zu verringern.

Die empfohlene Dosierung von MabThera in Kombination mit einer Chemotherapie sowohl für nicht vorbehandelte als auch für rezidivierende/refraktäre Patienten lautet: MabThera intravenöse Darreichungsform 375 mg/m^2 Körperoberfläche verabreicht am Tag 0 des ersten Behandlungszyklus, gefolgt von der subkutanen Darreichungsform von MabThera injiziert als Fixdosis von 1.600 mg pro Zyklus, am Tag 1 jedes nachfolgenden Zyklus (über 6 Zyklen insgesamt).

Die Chemotherapie sollte nach der Gabe von MabThera erfolgen.

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 unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

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

Art der Anwendung

Subkutane Injektionen:

Verwenden Sie die subkutane Darreichungsform von MabThera 1.600 mg nur als subkutane Injektion, über einen Zeitraum von etwa 7 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.

Anwendung der intravenösen Infusion:

Bitte beachten Sie die Fachinformation von MabThera 100 mg und 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung für Informationen zur Dosierung und Art der Anwendung.

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 CLL* (Stärke 1.600 mg) zu. Zu Informationen bei anderen Indikationen wird auf die Fachinformation der intravenösen Darreichungsform von MabThera verwiesen.

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 infusionsbedingte Reaktionen 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 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 großen Anzahl von zirkulierenden malignen Zellen ($\geq 25 \times 10^9/l$) wie Patienten mit CLL, 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-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 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-Freisetzungssyndroms, 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-Freisetzungssyndrom, 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 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-Freisetzungssyndrom 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 Grundkrankheiten 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. Begrenzte Informationen aus einer Studie mit Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL lassen vermuten, dass die Behandlung mit MabThera auch die Auswirkungen einer primären Hepatitis-B-Infektion verschlechtern kann. 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 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 MabThera bei Patienten mit NHL und CLL 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 Hämocyanin (KLH) (4 % gegenüber 69 %; bewertet wurde ein über 2-facher Anstieg des Antikörpertiters). In Anbetracht der Ähnlichkeit der beiden Erkrankungen sind für CLL-Patienten ähnliche Ergebnisse zu erwarten, aber dies ist nicht in klinischen Studien untersucht worden.

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.

Bei Patienten mit CLL scheint die gleichzeitige Anwendung von MabThera 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-Drug-Antikörpern (anti-drug-antibody – ADA) aufweisen, können allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen entwickeln, 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

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 MabThera nicht stillen.

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 keine 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) bei NHL 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. Ähnliche Ereignisse wurden in der Studie SAWYER (BO25341) bei CLL beobachtet und wurden bei bis zu 42 % der Patienten im subkutanen Arm von MabThera berichtet. Die häufigsten lokalen Hautreaktionen waren Erytheme an der Injektionsstelle (26 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (16 %) und Schwellungen an der Injektionsstelle (5 %). Bei zwei Patienten in der SAWYER-Studie, kam es ebenfalls zu lokalen Hautreaktionen 3. Grades (Erytheme an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle und Schwellungen an der Injektionsstelle).

Nebenwirkungen, die mit der subkutanen Darreichungsform von MabThera berichtet wurden

Das Risiko akuter, mit der subkutanen Darreichungsform von MabThera assoziierter anwendungsbedingter Reaktionen wurde in drei klinischen Studien untersucht: SparkThera, SABRINA (den beiden Studien bei NHL) und SAWYER (der CLL-Studie). 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. In der Studie SAWYER (BO25341) wurden bei vier Patienten (5 %) nach Verabreichung der subkutanen Darreichungsform von MabThera schwere anwendungsbedingte Reaktionen (\geq Grad 3) berichtet. Bei diesen Ereignissen handelte es sich um Thrombozytopenie von Grad 4 sowie Angzustände, Erytheme an der Injektionsstelle und Urtikaria von Grad 3.

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, infusionsbedingte Reaktionen, 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:

- Infusionsbedingte Reaktionen (einschließlich Zytokin-Freisetzungssyndrom, 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.

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		
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 ³	Späte Neutropenie ³

MedDRA Systemorgan-klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Infusionsbedingte Reaktionen, Angioödem	Überempfindlichkeit		Anaphylaxie	Tumorlysesyndrom, Zytokin-Freisetzungssyndrom ⁴ , Serumkrankheit	Infusionsbedingte akute reversible Thrombozytopenie ⁴
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperglykämie, Gewichtsverlust, peripheres Ödem, Gesichtsoedem, erhöhte LDH-Werte, Hypokalzämie				
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Nervosität			
Erkrankungen des Nervensystems		Parästhesie, Hypästhesie, Erregung, Schlaflosigkeit, Vasodilatation, Schwindel, Angstgefühle	Störung der Geschmacksempfindung		Periphere Neuropathie, Gesichtsnervenlähmung ⁵	Kraniale Neuropathie, Verlust anderer Sinne ⁵
Augenerkrankungen		Störung der Tränenbildung, Konjunktivitis			Schwerer Sehverlust ⁵	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus, Ohrenschmerzen				Gehörverlust ⁵
Herzkrankungen		⁺ Myokardinfarkt ⁴ und ⁶ , Arrhythmie, ⁺ Vorhofflimmern, Tachykardie, ⁺ Herzkrankung	⁺ linksventrikuläres Versagen, ⁺ supraventrikuläre Tachykardie, ⁺ ventrikuläre Tachykardie, ⁺ Angina, ⁺ Myokardischämie, Bradykardie	Schwere Herzkrankungen ⁴ und ⁶	Herzinsuffizienz ⁴ und ⁶	
Gefäßkrankungen		Hypertonie, orthostatische Hypotonie, Hypotonie			Vaskulitis (vorwiegend kutan), leukozytoklastische Vaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Bronchospasmus ⁴ , Atemwegserkrankung, Schmerzen in der Brust, Dyspnoe, vermehrtes Husten, Rhinitis	Asthma, Bronchiolitis obliterans, Lungenerkrankung, Hypoxie	Interstitielle Lungenerkrankung ⁷	Respiratorische Insuffizienz ⁴	Lungeninfiltrate
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Dysphagie, Stomatitis, Obstipation, Dyspepsie, Anorexie, Rachenreizung	Vergrößerung des Abdomens		Magen-Darm-Perforation ⁷	

MedDRA Systemorgan-klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus, Exanthem, [†] Alopezie	Urtikaria, Schwitzen, Nachtschweiß, [†] Hauterkrankungen			Schwere bullöse Hautreaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) ⁷	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Hypertonie, Myalgie, Arthralgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Nierenversagen ⁴	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Schüttelfrost, Asthenie, Kopfschmerzen	Tumorschmerzen, Rötungen, Unwohlsein, Erkältungserscheinungen, [†] Fatigue, [†] Frösteln, [†] Multiorganversagen ⁴	Schmerzen an der Infusionsstelle			
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 (≥ 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“

³Siehe auch unten Abschnitt „Hämatologische Nebenwirkungen“

⁴Siehe auch unten Abschnitt „Infusionsbedingte Reaktionen“. Seltene Todesfälle wurden berichtet

⁵Anzeichen und Symptome kranialer Neuropathie. Trat zu verschiedenen Zeitpunkten bis zu einigen Monaten nach Beendigung der MabThera Therapie auf

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

⁷Einschließlich Todesfällen

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

Anzeichen und Symptome, die auf eine infusionsbedingte Reaktion 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, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Rachenreizung, Rhinitis, Pruritus, Schmerzen, Tachykardie, Hypertonie, Hypotonie, Dyspnoe, Dyspepsie, Asthenie sowie die Symptome eines Tumorsyndroms. 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 unbekannteren 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) 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 MabThera in Kombination mit einer zytotoxischen Chemotherapie erhalten haben. Bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL lag die Inzidenz von Hepatitis-B-Infektionen von Grad 3/4 (Reaktivierung und Primärinfektion) bei 2 % bei R-FC gegenüber 0 % bei FC. 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, Grad 3/4 Neutropenien und Grad 3/4 Panzytopenien im Allgemeinen mit einer höheren Frequenz gegenüber der Chemotherapiegruppe ohne MabThera berichtet (Grad 3/4 Leukopenien 88 % bei R-CHOP gegenüber 79 % bei CHOP, 23 % bei R-FC gegenüber 12 % bei FC sowie Grad 3/4 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 Grad 3/4 Panzytopenien 3 % bei R-FC gegenüber 1 % bei FC bei nicht vorbehandelter CLL). 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. In Studien mit der intravenösen Darreichungsform von MabThera bei nicht vorbehandelten Patienten und bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie wurde nach der Behandlung mit MabThera 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 $1 \times 10^9/l$ bleibt) 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 vorangegangener anhaltender 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, die nach mehr als 4 Wochen nach der letzten Infusion von MabThera auftrat, wurden 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 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 unerwünschte Ereignisse (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, Myokarderkrankung oder Manifestation einer Koronararterienerkrankung, beobachtet. Bei CLL war die Gesamtinzidenz von Herzerkrankungen von Grad 3 oder 4 sowohl in der First-Line-Studie (4 % R-FC, 3 % FC) als auch in der rezidivierenden/refraktären Studie (4 % R-FC, 4 % FC) gering.

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. Bei CLL war die Gesamtinzidenz von Störungen des Nervensystems von Grad 3 oder 4 sowohl in der First-Line-Studie (4 % R-FC, 4 % FC) als auch in der rezidivierenden/refraktären Studie (3 % R-FC, 3 % FC) gering.

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) ($< 7 \text{ g/l}$). 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):

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 MabThera über Nebenwirkungen berichteten, war ähnlich dem Prozentsatz erstbehandelter Patienten (Nebenwirkungen aller Schweregrade und der Grade 3/4).

Patientensubpopulationen - MabThera Kombinationstherapie

Ältere Patienten (≥ 65 Jahren)

Die Inzidenz von Grad-3/4-Nebenwirkungen im Blut und im Lymphsystem war bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten (< 65 Jahre) mit zuvor unbehandelter oder rezidivierender/refraktärer CLL höher.

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5

1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

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 Dosiseskaltungsstudie 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 bei NHL 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 von MabThera 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 Substanzen, Monoklonale Antikörper,
ATC-Code: L01X C02

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

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 γ -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 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 Erfahrung zur Anwendung der subkutanen Darreichungsform von MabThera bei chronischer lymphatischer Leukämie

Eine zweiteilige, multizentrische, randomisierte, offene Parallelgruppenstudie der Phase Ib (SAWYER BO25341) wurde bei Patienten mit zuvor unbehandelter CLL durchgeführt, um die Nichtunterlegenheit des pharmakokinetischen Profils sowie der Wirksamkeit und Sicherheit der subkutanen Darreichungsform von MabThera in Kombination mit Chemotherapie zu untersuchen.

Das Ziel von Teil 1 war es, eine Dosis der subkutanen Darreichungsform von MabThera zu wählen, die im Vergleich zur intravenösen Darreichungsform von MabThera zu vergleichbaren MabThera Serum-C_{trough}-Spiegeln führt. Insgesamt wurden 64 Patienten mit CLL zu einem beliebigen Zeitpunkt vor dem 5. Zyklus während ihrer Behandlung mit der intravenösen Darreichungsform von MabThera in Kombination mit Chemotherapie in die Studie aufgenommen. Die Dosis von 1.600 mg der subkutanen Darreichungsform von MabThera wurde für Teil 2 der Studie gewählt.

Das Ziel von Teil 2 war es, die Nichtunterlegenheit der beobachteten C_{trough}-Spiegel der ausgewählten subkutanen Dosierung von MabThera im Vergleich zu der als Referenz dienenden intravenösen Dosierung von MabThera nachzuweisen.

Insgesamt wurden 176 CLL-Patienten randomisiert den folgenden zwei Behandlungsgruppen zugewiesen:

- MabThera subkutan (n = 88); 1. Zyklus mit MabThera intravenös 375 mg/m² in Kombination mit Chemotherapie plus nachfolgende Zyklen (2 - 6) mit MabThera subkutan 1.600 mg in Kombination mit Chemotherapie.
- MabThera intravenös (n = 88): 1. Zyklus mit MabThera intravenös 375 mg/m² in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von bis zu 5 Zyklen MabThera intravenös 500 mg/m² in Kombination mit Chemotherapie.

Die Ansprechraten der Analyse von 176 Patienten in der Studie SAYWER Teil 2 sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse von SAWYER (BO25341) (Intent-to-Treat-Population)

	Teil 2 N = 176	
	Rituximab intravenöse Darreichungsform	Rituximab subkutane Darreichungsform

		(n = 88)	(n = 88)
ORR^a	Punktschätzer	80,7 % (n = 71)	85,2 % (n = 75)
	95-%-KI	[70,9 %; 88,3 %]	[76,1 %; 91,9 %]
CRR^a	Punktschätzer	31,8 % (n = 28)	27,3 % (n = 24)
	95-%-KI	[22,3 %; 42,6 %]	[18,3 %; 37,8 %]
PFS^b	Anteil mit PFS-Ereignis	42,0 % (n = 37)	34,1 % (n = 30)
	95-%-KI	0,76 [0,47 %; 1,23 %]	

ORR – Gesamtansprechrates

CRR – komplette Ansprechrates

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

^a – bei Nachbeobachtungsvisite in Monat 3 (Teil 2)

^b – zum Zeitpunkt der finalen Analyse (mediane Nachbeobachtung 53 Monate)

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse, dass die subkutane Darreichungsform von MabThera 1.600 mg ein vergleichbares Nutzen-/Risiko-Verhältnis wie die intravenöse Darreichungsform von MabThera 500 mg/m² aufweist.

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 SAWYER (BO25341) war die Inzidenz von durch die Behandlung induzierten/verstärkten Anti-Rituximab-Antikörpern in beiden Behandlungsarmen ähnlich: 15 % intravenös gegenüber 12 % subkutan. Die Inzidenz von durch die Behandlung induzierten/verstärkten Anti-rHuPH20-Antikörpern wurde nur bei Patienten im subkutanen Arm gemessen und lag bei 12 %. Keiner der Patienten, die positiv auf Anti-rHuPH20-Antikörper getestet wurden, wurde auch positiv auf neutralisierende Antikörper getestet.

Die klinische Relevanz der Entwicklung von Anti-Rituximab- oder Anti-rHuPH20-Antikörpern nach Behandlung mit der subkutanen Darreichungsform von MabThera ist nicht bekannt. Es gab keine Auswirkungen des Vorhandenseins von Anti-Rituximab- oder Anti-rHuPH20-Antikörpern auf die Sicherheit, Wirksamkeit oder PK von MabThera.

Klinische Erfahrung mit MabThera Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bei CLL

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/m², Cyclophosphamid 250 mg/m², an den Tagen 1 - 3) alle vier Wochen über sechs Zyklen oder MabThera in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (R-FC). MabThera wurde während des ersten Behandlungszyklus einen Tag vor der Chemotherapie in einer Dosierung von 375 mg/m² und am Tag 1 der nachfolgenden Behandlungszyklen in einer Dosierung von 500 mg/m² 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 Erstlinien-Therapie (Tabelle 2a und Tabelle 2b) und 552 Patienten (276 R-FC, 276 FC) der Studie mit rezidivierender/refraktärer CLL (Tabelle 3) 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 2a). 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 2b).

**Tabelle 2a: Erstlinienbehandlung der chronischen lymphatischen Leukämie
Übersicht der Ergebnisse zur Wirksamkeit von MabThera in Kombination mit FC
gegenüber FC allein - 48,1 Monate mediane Beobachtungszeit**

Wirksamkeitsparameter	Kaplan-Meier-Schätzung der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)			Risiko- verminde- rung
	FC (n = 409)	R-FC (n = 408)	Log-Rank 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-Raten	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 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 2b: Erstlinienbehandlung der chronischen lymphatischen Leukämie
Risikoverhältnis des progressionsfreien Überlebens (PFS) eingeteilt nach Binet-
Stadien (ITT) – 48,1 Monate mediane Beobachtungszeit**

Progressionsfreies Überleben (PFS)	Anzahl an Patienten		Risikoverhältnis (95-%-KI)	p-Wert (Wald-Test, nicht bereinigt)
	FC	R-FC		
Binet-Stadium A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet-Stadium B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Binet-Stadium C	126	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.

Es sind keine PK/klinische Daten von Patienten mit refraktärer oder rezidivierenden Erkrankung verfügbar.

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

Wirksamkeitsparameter	Kaplan-Meier-Schätzung der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)			Risiko- verminde- rung
	FC (n = 276)	R-FC (n = 276)	Log-Rank 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-Raten	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Ansprechdauer*	27,6	39,6	0,0252	31 %
Krankheitsfreies Überleben (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
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.

*: nur zutreffend für Patienten, die ein CR, nPR, PR erreicht haben; NR: nicht erreicht n.a. nicht zutreffend

** : 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 MabThera in Kombination mit anderen Chemotherapieregimen (einschließlich CHOP, FCM, PC, PCM, Bendamustin und Cladribin) eingesetzt wurde, zeigten ebenfalls hohe Gesamtansprechraten mit einem Therapienutzen hinsichtlich der PFS-Raten, wengleich mit leicht erhöhter Toxizität (insbesondere Myelotoxizität). Diese Studien unterstützen die Anwendung von MabThera mit jeder Chemotherapie.

Die Daten von ungefähr 180 mit MabThera vorbehandelten Patienten zeigten einen klinischen Nutzen (einschließlich vollständigem Ansprechen) und unterstützen eine erneute Behandlung mit MabThera.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

MabThera als Fixdosis von 1.600 mg wurde nach dem ersten Zyklus mit der intravenösen Darreichungsform von MabThera bei zuvor unbehandelten CLL-Patienten, in Kombination mit Chemotherapie (Fludarabin und Cyclophosphamid [FC]) subkutan in 4-wöchentlichen Intervallen über 5 Zyklen verabreicht. Im 6. Zyklus war die C_{max} von MabThera im Serum im subkutanen Arm niedriger als im intravenösen, mit geometrischen Mittel (CV %)-Werten von 202 (36,1) $\mu\text{g/ml}$ und 280 (24,6) $\mu\text{g/ml}$ mit einer resultierenden geometrischen Mittelwert-Ratio ($C_{max, s.c.}/C_{max, i.v.}$) von 0,719 (90 % KI: 0,653; 0,792). Der geometrische Mittelwert der t_{max} in der Gruppe mit der subkutanen Darreichungsform von MabThera betrug etwa 3 Tage und war vergleichbar mit der t_{max} die gegen oder zum Ende der Infusion in der Gruppe mit der intravenösen Darreichungsform von MabThera erreicht

wurde. Die geometrischen Mittelwerte C_{trough} (CV %) waren im 5. Zyklus (vor Dosierung in Zyklus 6) in der Gruppe mit MabThera subkutan höher als in der Gruppe mit MabThera intravenös; 97,5 µg/ml (42,6) gegenüber 61,5 µg/ml (63,9) mit einer resultierenden adjustierten Ratio des geometrischen Mittels [90 % KI] von 1,53 [1,27 - 1,85]. Ähnlich waren die geometrischen Mittelwerte AUC (CV %) im 6. Zyklus in der subkutanen Gruppe höher als in der intravenösen Gruppe; 4.088 µg•Tag/ml (34,2) gegenüber 3.630 µg•Tag/ml (32,8) mit einer resultierenden adjustierten Ratio des geometrischen Mittels [90 % KI] von 1,10 [0,98 - 1,24].

Auf der Basis der popPK-Analyse der Studie BO24341 (SAWYER) wird eine absolute Bioverfügbarkeit von 68,4 % angenommen.

Verteilung/Elimination

Die geschätzte Halbwertszeit der subkutanen Darreichungsform von MabThera 1.600 mg beträgt 30 Tage, die geschätzte Clearance beträgt 0,22 l/Tag und das Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment beträgt 4,65 l.

Besondere Patientengruppen

Wie es für monoklonale Antikörper typisch ist, hängen die PK-Parameter von Rituximab von Körpergrößenmaßen ab. Alle Clearance- und Volumen-Parameter erhöhten sich mit der Körperoberfläche (KOF). Außerdem war das zentrale Volumen bei Frauen im Vergleich zu Männern etwas geringer (9 %). Die Resorptionsparameter der subkutanen Darreichungsform nahmen mit steigendem BMI ab. Simulationen zu den Vorbedingungen, die den Einfluss aller Körpergrößenabhängigkeiten auf die Exposition mit Rituximab zusammenfassten, zeigten, dass im Vergleich zu einer körperrgewichtadjustierten intravenösen Dosierung eine subkutane Fixdosis zu größeren Unterschieden in der Exposition (C_{trough} und AUC_{τ}) zwischen Personen mit geringer und großer Körpergröße führt, während sie es erlaubt, C_{trough} - und AUC_{τ} -Werte für alle Körpergrößengruppen auf einem Niveau zu halten, das nicht geringer ist, als das, das nach einer intravenösen Anwendung erzielt wird und somit mindestens die gleiche Zielsättigung zu erreichen, wie bei der intravenösen Anwendung. Für Personen die > 90 kg wiegen, waren die C_{trough} -Werte bei intravenöser und bei subkutaner Anwendung vergleichbar. Für Personen die 60 – 90 kg und < 60 kg wiegen, lagen die mittleren C_{trough} -Werte nach der intravenösen Anwendung, verglichen mit der subkutanen Anwendung, um ca. 16 % und 34 % tiefer. Ebenso waren die C_{trough} -Werte für Personen im hohen Körperoberflächen-Terzil für die intravenöse und die subkutane Anwendung gleich. Bei Personen im mittleren und im unteren Körperoberflächen-Terzil lagen die mittleren C_{trough} -Werte nach intravenöser Anwendung im Vergleich zur subkutanen Anwendung um ca. 12 % und 26 % tiefer.

Neben der Abhängigkeit von der Körpergröße war auch die zeitabhängige Clearance bei Personen mit höherer Ausgangstumorgroße erhöht, was mit der zielvermittelten Ausscheidung in Einklang steht. Eine höhere zeitabhängige Clearance bei Personen mit hoher Krankheitslast würde zu einer niedrigeren initialen Exposition führen, wodurch mehr Zeit benötigt würde, um die gleiche Exposition zu erreichen wie bei Personen mit niedriger Krankheitslast.

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 Dymorphogenese (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

30 Monate

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). Das Behältnis 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 blauen Flip-off-Deckel aus Plastik mit 1.600 mg/13,4 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. Ein Abziehklebeetikett, 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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/067/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 2. Juni 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 2. Juni 2008

10. STAND DER INFORMATION

27. Februar 2020

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

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