Truxima®
Rituximab

Klinische Phase-III-Studie zum follikulären Lymphom mit geringer Tumorlast: TRUXIMA® vs. EU-Referenz-Rituximab[a, 2]

Studiendesign[a, 1, 2]:

Randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Äquivalenzstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von TRUXIMA® vs. Originator

Haupteinschlusskriterien:

- ≥ 18 Jahre mit CD20-positivem follikulärem Lymphom Grad 1 – 3[a]
- geringe Tumorlast[a, b]
- histologisch bestätigt
- ≥ 1 zweidimensional messbarer Tumor
- Ann-Arbor-Stadium II – IV
- ECOG PS 0 – 1
- ausreichende Knochenmark-, Leber- und Nierenfunktion

Darstellung modifiziert nach 4 und 5

- **Primärer Endpunkt:** Gesamtansprechrate[i] in der Intent-to-Treat (ITT)-Population nach 7 Monaten[1]
- **Sekundäre Endpunkte:** u. a. Gesamtansprechrate[i] über den gesamten Studienzeitraum, Sicherheit, Immunogenität[4]

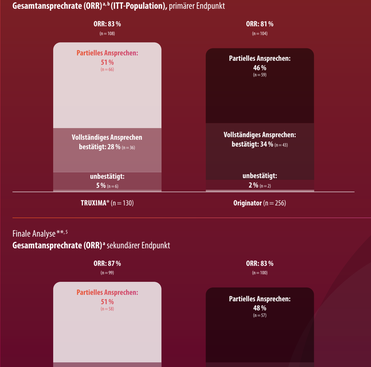
a Gemäß Kriterien der GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) b geringe Tumorlast war definiert als: Abwesenheit einer B-Symptomatik, normale Serumlactatdehydrogenase (LDH), Tumorgröße < 7 cm, < 3 betroffene Lymphknoten mit einem Durchmesser > 3 cm, keine serösen Ergüsse, Splenomegalie ≤ 16 cm, kein Risiko einer Organkompression, keine Zytopenie (definiert als Plättchenzahl < 100 000/µl, Hämoglobin < 10 g/dl, oder einer absoluten Neutrophilenzahl < 1 000/µl). c Alle Medikationen wurden an Tag 1 eines jeden Zyklus verabreicht. d Für Patienten mit vollständigem Ansprechen, unbestätigtem vollständigem Ansprechen, partiellem Ansprechen oder stabiler Erkrankung nach 3 Monaten e Für Patienten mit Rückfall von Erhaltungsphase I wurde die Erhaltungsphase II auf TRUXIMA® umgestellt. g Bis 6 Monate (± 2 Wochen) bzw. Krankheitszustand bis zur Behandlung mit einer neuen Krebstherapie oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung und alle 3 Monate (± 2 Wochen) bzw. Überleben und Sekundärbehandlung bis zum Tod oder Studienende h Ab 1. Gabe des Studienmedikaments durch Ärzten eingeschlossenen Patienten i Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen, unbestätigtem vollständigem Ansprechen oder partiellem Ansprechen j Der Ereignis im Zeitpunkt 3 mit Erhaltungsphase II k Anteil der Patienten mit Anti-Drug-Antikörpern und neutralisierenden Antikörpern. Tests auf neutralisierende Antikörper wurden nur bei Patienten mit positiven Testergebnissen auf Anti-Drug-Antikörper durchgeführt.

Truxima®
Rituximab

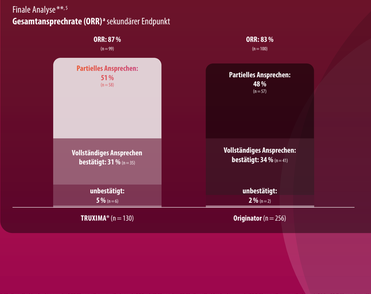
Wirksamkeit

Vergleichbare Wirksamkeit in beiden Behandlungsgruppen:[4, 5]

Primäranalyse[a, c]
Gesamtansprechrate (ORR)[a, b] (ITT-Population), primärer Endpunkt



Finale Analyse[a*, 5]
Gesamtansprechrate (ORR)[a] sekundärer Endpunkt



* Mediane Nachbeobachtungszeit: 6,25 Monate (Interquartilsabstand: 6,25 – 6,48 Monate) ** Mediane Nachbeobachtungszeit: 29,2 Monate (Interquartilsabstand: 26,1 – 33,7 Monate) a Vollständiges Ansprechen, unbestätigtes vollständiges Ansprechen oder partielles Ansprechen b Nur Patienten der beiden Studienmedikamente wurde nachgewiesen, da dies anhand der exakten Binomialverfahren berechnetes zweiseitiges 90 % KI (-6,0 – 10,20) des geschätzten Behandlungsunterschieds von 1,8 % innerhalb der vordefinierten Äquivalenzmarge von 17 % lag.

Truxima®
Rituximab

Sicherheit

Vergleichbares Sicherheitsprofil in beiden Behandlungsgruppen[4, 5]

Primäranalyse[a, c]		
Anteil der Patienten, %	TRUXIMA® (n = 130)	Originator (n = 128)
mit therapiebedingten UE	71	67
aufgrund einer infusionsbedingten Reaktion	31	29
aufgrund einer Infektion	27	21
mit Therapieabbruch aufgrund UE	2	0
mit Todesfälle aufgrund UE	2*	0
Finale Analyse[a*, 5]		
Anteil der Patienten, %	TRUXIMA® (n = 130)	Originator (n = 128)
mit therapiebedingten UE	88	81
schwerwiegend	11	11
schwerwiegend von Grad ≥ 3	9	7
mit Therapieabbruch aufgrund UE	7	2
mit Todesfälle aufgrund UE	2	1

Ein Todesfall in der Behandlungsgruppe TRUXIMA® stand möglicherweise mit dem Studienmedikament in Verbindung.[c]

Immunogenität[4, 5]

In der Studie[a] wurden nur wenige Patienten positiv auf Anti-Drug-Antikörper getestet:

- < 1 % unter TRUXIMA®[c]
- 2 % unter dem Originator[c]

* Mediane Nachbeobachtungszeit: 6,25 Monate (Interquartilsabstand: 6,25 – 6,48 Monate) ** Mediane Nachbeobachtungszeit: 29,2 Monate (Interquartilsabstand: 26,1 – 33,7 Monate) a Ein Patient verstarb nach Abschluss von vier Zyklen der Induktionstherapie unter TRUXIMA® an einem Myokardinfarkt, der kamen.rafts als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend betrachtet wurde, obwohl es keine überzeugenden klinischen oder laborbezogenen Beweise gab. Ein Patient unter dem Originator verstarb während Erhaltungsphase I an einer Lungenentzündung, die möglicherweise auf das Studienmedikament zurückzuführen war. b Nach 7 Monaten wurde kein Patient positiv auf Anti-Drug-Antikörper getestet. c Ein Patient unter TRUXIMA® und kein Patient unter dem Originator wurde positiv auf neutralisierende Antikörper getestet.

Truxima®
Rituximab

Zubereitung der gebrauchsfertigen Lösung[1]

Empfohlenes Verdünnungsmittel bzw. -behältnis	Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zur Injektion oder 5 mg/ml (0,5 %) D-Glukoselösung in Polyvinylchlorid- oder Polyethylen-Beuteln oder Infusionssets
Konzentration der verdünnten Lösung	1 – 4 mg/ml je nach Dosierung
Hinweise zur aseptischen Verdünnung	Die erforderliche Menge TRUXIMA® sollte unter Verwendung einer sterilen Nadel und Spritze aus der Durchstechflasche entnommen werden.

Für Dosierung und Anwendung bitte die Fachinformation beachten.

Haltbarkeit[1]

Ungeöffnete Durchstechflasche	(bei 2 – 8 °C)	**4 Jahre**
Rekonstituiertes Arzneimittel	(bei 2 – 8 °C)[a]	**30 Tage[b] 24 Stunden[c]**
Verdünntes Arzneimittel	(bei Raumtemperatur von ≤ 30 °C)[a, d]	**24 Stunden[b] 12 Stunden[c]**

a Aus mikrobiologischer Sicht sollte die infusionsbereite Lösung umstellbar nach der Zubereitung verwendet werden. Falls diese nicht umstellbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach der Zubereitung bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollen normalerweise 24 Stunden bei 2 – 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden. b In 0,9 %iger Kochsalzlösung c In 5 %iger D-Glukoselösung

Truxima®
Rituximab

Truxima® 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Rituximab; CT-P10)[1]

Auf einen Blick

- **Vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit zum Referenz-Rituximab[2 – 5]**
- **Real-World-Daten[6 – 11] bestätigen Ergebnisse** aus klinischen Phase-III-Studien

Produktspezifikationen[1]

Bezeichnung	TRUXIMA® 100 mg	TRUXIMA® 500 mg
PZN	12728913	12728913
Darreichungsform	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Klare, farblose Flüssigkeit mit einem pH-Wert von 6,3 – 6,8 und einer Osmolalität von 329 – 387 mosmol/kg.	
Verfügbare Packungsgröße	2 Durchstechflaschen mit 10 ml	1 Durchstechflasche mit 50 ml
Wirkstoff	Rituximab ist ein gentechnisch hergestellter monoklonaler, chimärer Antikörper. Der IgG1-Antikörper richtet sich gegen das CD20-Oberflächenprotein. So bindet Rituximab spezifisch an die CD20-exprimierenden B-Zellen, einschließlich CD20-präsentierender Krebszellen und bewirkt deren Depletion.	
Weitere Inhaltsstoffe	Natriumchlorid, Trinatriumcitrat-Dihydrat (E 331), Polysorbat 80 (E 433), Wasser für Injektionszwecke	

Indikationen[1]

TRUXIMA® wird angewendet zur Behandlung von **erwachsenen Patienten mit**

Non-Hodgkin-Lymphom	in Kombination mit einer Chemotherapie zur Erstbehandlung eines follikulären Lymphoms im Stadium III – IV
	als Erhaltungstherapie zur Behandlung eines follikulären Lymphoms nach Ansprechen auf eine Induktionstherapie
	als Monotherapie zur Behandlung eines follikulären Lymphoms im Stadium III – IV bei Resistenz gegen eine Chemotherapie oder einem zweiten oder neuerlichen Rückfall danach
	in Kombination mit einer CHOPa-Chemotherapie bei CD20-positivem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom
chronischer lymphatischer Leukämie	in Kombination mit einer Chemotherapie wenn Patienten nicht vorbehandelt sind oder rezidivierende/refraktäre Erkrankung haben[b]
schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	in Kombination mit Methotrexat wenn Patienten ungenügend auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs)c angesprochen oder diese nicht vertragen habend
schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis	in Kombination mit Glucocorticoiden
mäßigem bis schwerem Pemphigus vulgaris	

TRUXIMA® wird angewendet zur Behandlung nicht vorbehandelten **Kindern und Jugendlichen (≥ 6 Monate bis < 18 Jahre) mit**

Non-Hodgkin-Lymphom	in Kombination mit einer Chemotherapie bei fortgeschrittenem, CD20-positivem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, Burkitt-Lymphom/Burkitt-Leukämie oder Burkitt-like-Lymphom

TRUXIMA® wird angewendet zur Behandlung nicht vorbehandelten **Kindern und Jugendlichen (≥ 2 bis < 18 Jahre) mit**

schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis	in Kombination mit Glucocorticoiden zur Induktion einer Remission

a Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon **b** Für Patienten, die bereits mit monoklonalen Antikörpern einschließlich TRUXIMA® behandelt wurden oder für Patienten, die refraktär auf eine vorherige Behandlung mit TRUXIMA® in Kombination mit Chemotherapie sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation. **c** Einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit Tumornekrosefaktor-Hemmern **d** Es konnte gezeigt werden, dass TRUXIMA® in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren Gelenkschädigung vermindert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert.

KLINISCHE PHASE-III-STUDIE ZUM FORTGESCHRITTENEN FOLLIKULÄREN LYMPHOM: TRUXIMA® vs. Referenz-Rituximab

Studiendesign[2,3]:

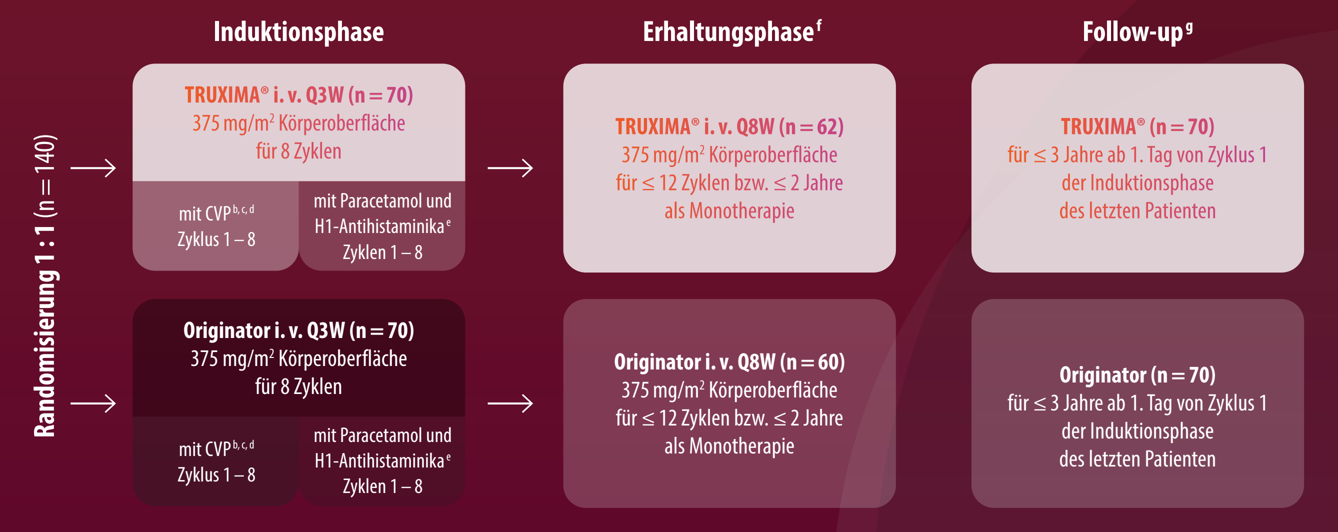
Randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Nichtunterlegenheitsstudie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von TRUXIMA® vs. Originator

Haupteinschlusskriterien:

- ≥ 18 Jahre mit CD20-positivem follikulärem Lymphom[a] Grad 1 – 3[a]
- histologisch bestätigt
- ≥ 1 messbarer Tumor ohne vorherige Bestrahlung
- Ann-Arbor-Stadium III – IV
- ECOG PS 0 – 2
- ausreichende Knochenmark-, Leber- und Nierenfunktion

Die Studie wurde in zwei Teile unterteilt:

1. Pharmakokinetik: Randomisierung von 121 Patienten 1 : 1 – 59 bzw. 62 Patienten zur Kombinationstherapie mit TRUXIMA® bzw. Originator
2. Wirksamkeit und Sicherheit: Einschluss zusätzlicher Patienten für gesamte randomisierte Patientenpopulation (vgl. Abb.)



Darstellung modifiziert nach 2 und 3

- **Primärer Endpunkt:** Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve im Steady State (AUC_{τ}) und maximale Serumkonzentration im Steady State (C_{maxss}) im 4. Zyklus (Woche 9 – 12) der Induktionsphase[h], Gesamtansprechrate[i] basierend auf bestem Gesamtansprechen über 24 Wochen der Induktionsphase[j] in der Wirksamkeitspopulation
- **Sekundäre Endpunkte:** u. a. Sicherheit

a Gemäß WHO-Klassifikation 2008 **b** Cyclophosphamid (750 mg/m²), Vincristin (1,4 mg/m²) (maximal 2 mg), Prednison oder Prednisolon (40 mg/m²) **c** Cyclophosphamid und Vincristin wurden an Tag 1 eines jeden Zyklus verabreicht. **d** Prednison oder Prednisolon wurden an Tag 1 bis 5 eines jeden Zyklus verabreicht. **e** Paracetamol (500 mg) und H1-Antihistaminika wurden vor der Gabe der jeweiligen Studienmedikation verabreicht. **f** Für Patienten mit vollständigem Ansprechen, unbestätigtem vollständigem Ansprechen oder partiellem Ansprechen am Ende der Induktionsphase **g** Alle 3 Monate bis zur Behandlung mit einer neuen Krebstherapie oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung und danach alle 6 Monate bis zum Tod oder Studienende **h** Alle Patienten, die bis Woche 12 die vollständige Studienmedikation erhielten **i** Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen, unbestätigtem vollständigem Ansprechen oder partiellem Ansprechen **j** Gemäß Kriterien der International Workshop Group von 1999

Pharmakokinetik

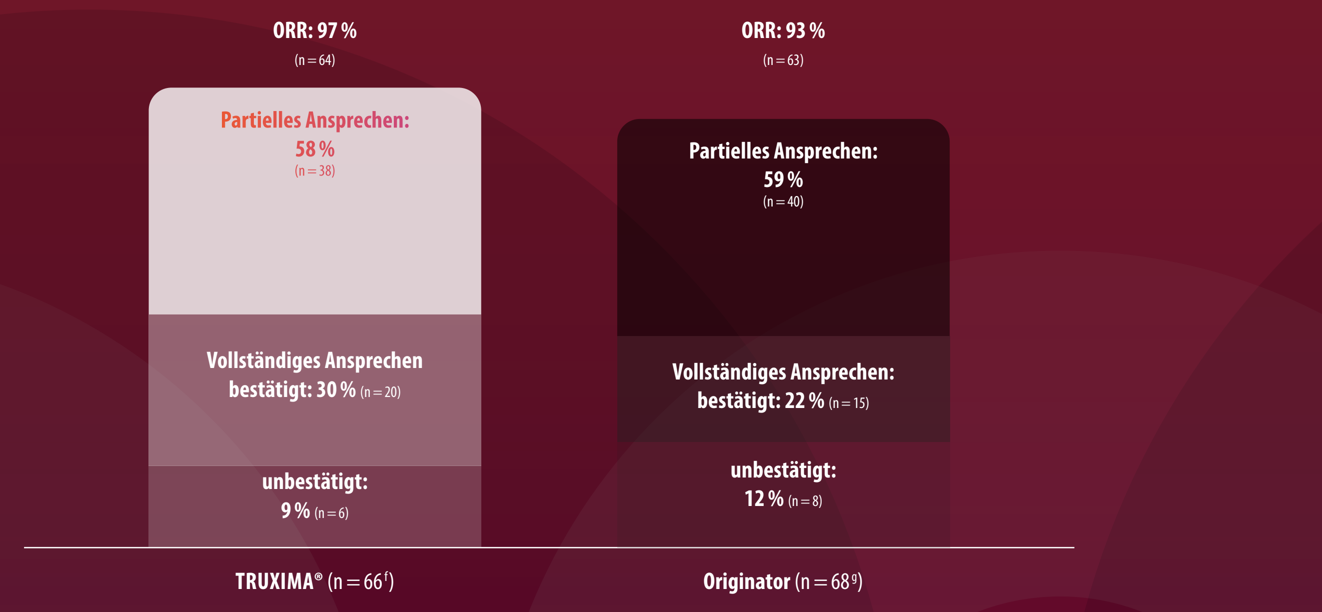
Vergleichbare Pharmakokinetik in beiden Behandlungsgruppen[2]

	TRUXIMA® (n = 53[d])	Originator (n = 56[b])
AUC_{τ} (h • µg/mL) (prim. Endpunkt)[c]		
Geometrisches Mittel der kleinsten Quadrate	41002,43	40099,08
	TRUXIMA® (n = 53[d])	Originator (n = 56[b])
C_{maxss} (µg/mL) (prim. Endpunkt)[e]		
von Grad ≥ 4	256,19	254,49

Wirksamkeit

Vergleichbare Wirksamkeit in beiden Behandlungsgruppen[2]

Primäranalyse[*,4]
Gesamtansprechrate (ORR)[*,h,i] (Wirksamkeitspopulation), primärer Endpunkt



* Nachbeobachtungszeit in beiden Gruppen: 170 Tage (6 Monate; Interquartilsabstand 169 – 177 Tage unter TRUXIMA® und 169 – 178 Tage unter Originator) **a** 4 (von 59 randomisierten) Patienten brachen die Therapie vor Abschluss des 4. Zyklus ab. Zur Analyse von AUC_{τ} wurden 5 (der verbliebenen 55) Patienten durch robuste Regressionstests als Outlier definiert. **b** 4 (von 62 randomisierten) Patienten brachen die Therapie vor Abschluss des 4. Zyklus ab. Zur Analyse von AUC_{τ} bzw. CmaxSS wurden jeweils 2 (der verbliebenen 58) Patienten durch robuste Regressionstests als Outlier definiert. **c** Die Äquivalenz der beiden Studienmedikamente wurde nachgewiesen, da das 90 %-KI (94,05 – 111,17 %) des Quotienten der geometrischen Mittel der kleinsten Quadrate von TRUXIMA® und dem Originator (102,25 %) innerhalb der Bioäquivalenzspanne (80 – 125 %) lag. **d** 4 (von 59 randomisierten) Patienten brachen die Therapie vor Abschluss des 4. Zyklus ab. Zur Analyse von AUC_{τ} wurden 2 (der verbliebenen 55) Patienten durch robuste Regressionstests als Outlier definiert. **e** Die Äquivalenz der beiden Studienmedikamente wurde nachgewiesen, da das 90 %-KI (93,84 – 108 %) des Quotienten der geometrischen Mittel der kleinsten Quadrate von TRUXIMA® und dem Originator (100,67 %) innerhalb der Bioäquivalenzspanne (80 – 125 %) lag. **f** 4 (von 70 randomisierten) Patienten wurden aus der Wirksamkeitspopulaton ausgeschlossen, da sie die Zulassungskriterien nicht erfüllten (3 Patienten) oder die Wirksamkeit nicht bewertet wurde (1 Patient). **g** 2 (von 70 randomisierten) Patienten wurden aus der Wirksamkeitspopulaton ausgeschlossen, da die Wirksamkeit nicht bewertet wurde. **h** Vollständiges Ansprechen, unbestätigtes vollständiges Ansprechen oder partielles Ansprechen **i** Die Nichtunterlegenheit von TRUXIMA® vs. Originator wurde nachgewiesen, da der (nicht gerundete) Unterschied von 4,3 % (einseitiges 97,5 %-KI: -4,25 %) auf der positiven Seite der vordefinierten Nichtunterlegenheitsmarge lag.

Sicherheit

Vergleichbares Sicherheitsprofil in beiden Behandlungsgruppen[2,3]

Induktionsphase[2]		
Anteil der Patienten, %	TRUXIMA® (n = 70)	Originator (n = 70)
mit therapiebedingten UE	53	49
von Grad ≥ 4	7	6
schwerwiegend	9	6
mit Therapieabbruch aufgrund UE	6	1
mit Todesfolge aufgrund UE	1[a]	0
Gesamte Studiendauer[3]		
Anteil der Patienten, %	TRUXIMA® (n = 70)	Originator (n = 70)
mit therapiebedingten UE	90	86
von Grad ≥ 4	17	10
schwerwiegend	34	19
mit Therapieabbruch aufgrund UE	14	7
mit Todesfolge aufgrund UE	6	1

Alle Todesfälle, die während der gesamten Studiendauer auftraten, wurden nicht mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht.

Immunogenität[3]

In der Studie wurden nur wenige Patienten positiv auf Anti-Drug-Antikörper getestet:

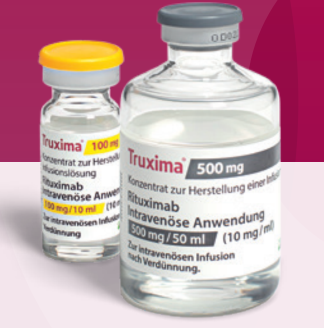
- 4 % unter TRUXIMA®[b]
- 6 % unter dem Originator[b]

a Ein Todesfall wurde nach dem ersten Zyklus der Induktionsphase gemeldet und wurde nicht mit der Studienmedikation assoziiert. Als Todesursache wurde das Tumorlyse-Syndrom angegeben, obwohl es keine ausreichenden Hinweise auf relevante Labormessungen zur Bestätigung dieser Diagnose gab. **b** In beiden Behandlungsgruppen wurden jeweils 2 Patienten (3 %) positiv auf neutralisierende Antikörper getestet, die sich während der Induktionsphase bildeten.

AUC_{τ} = Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve im Steady State; **CD20** = Cluster of Differentiation 20; **CHOP** = Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon; **Cmaxss** = maximale Serumkonzentration im Steady State; **CVP** = Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison oder Prednisolon; **DMARD** = Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug; **ECOG PS** = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; **IgG1** = Immunglobulin G1; **ITT** = Intent-to-Treat; **i.v.** = intravenös; **KI** = Konfidenzintervall; **Q1W** = jede Woche; **Q3W** = alle 3 Wochen; **Q8W** = alle 8 Wochen; **UE** = unerwünschte Ereignisse; **WHO** = World Health Organization

1. Fachinformation TRUXIMA® Stand August 2023 **2.** Kim WS et al. Lancet Haematol. 2017; 4(8): e362 – e373 **3.** Buske C et al. Blood Adv. 2021; 5(17): 3354 – 3361 **4.** Ogura M et al. Lancet Haematol. 2018; 5(11): e543 – e553 **5.** Kwak LW et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022; 22(2): 89 – 97 **6.** Otremba B et al. Future Oncol. 2020; 16(15): 1001 – 1012 **7.** Bishton M et al. Hematol Oncol. 2022; 40(3): 370 – 380 **8.** Lee K et al. Leuk Lymphoma. 2020; 61(7): 1575 – 1583 **9.** Bishton MJ et al. eJHaem. 2023; 4: 45 – 54 **10.** Kwon HC et al. Yonsei Med J. 2020; 61(8): 712 – 719 **11.** Antonelou M et al. Scand J Rheumatol. 2022; 51: 135 – 141 **12.** Mendes D et al. J Oncol Pharm Pract. 2021; 27(6): 1432 – 1438

TRUXIMA® 100 mg / 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Wirkstoff: Rituximab. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enthält 100 mg / 500 mg Rituximab. Jeder Milliliter des Konzentrats enthält 10 mg Rituximab. Gentechnisch hergestellter monoklonaler chimärer Antikörper (Maus/Mensch) aus einer Zellkultur aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters. **Sonst. Bestandteile:** Natriumchlorid, Trinatriumcitrat-Dihydrat, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Bei Erwachsenen: *Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)*: in Kombin. mit einer Chemotherapie (CHT) für die Erstbehandlung von Pat. mit follikulärem Lymphom (FL), Stad. III-IV. Als Erhaltungstherapie b. Pat. mit FL, die auf eine Induktionsther. angesprochen haben. Als Monotherapie für Pat. mit FL, Stad. III-IV, wenn resistent gegen eine CHT oder nach einer CHT ein zweiter od. neuerlicher Rückfall auftritt. Behandlung von Pat. mit CD20-positivem, diffusem großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (DLBCL) in Kombin. mit CHOP. *Chronische lymphatische Leukämie (CLL):* In Kombin. mit CHT für nicht vorbeh. Pat. und Pat. mit rezidivierender/refraktärer CLL. Nur begrenzte Daten zur Wirksamk. und Sicherh. bei Pat., die bereits mit monoklonalen Antikörpern einschließlich Truxima® behandelt wurden oder bei Pat., die refraktär auf eine vorherige Behandlung mit Truxima® in Kombin. mit CHT sind. *Rheumatoide Arthritis (RA):* In Kombin. mit Methotrexat für die Beh. erw. Pat. mit schwerer, aktiver RA, die ungenügend auf andere DMARDs einschl. einer od. mehrerer Therap. mit TNF-Hemmern angesprochen od. diese nicht vertragen haben. *Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis*: In Kombin. mit Glucocorticoiden zur Remissionsinduktion bei schwerer, aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenersche Granulomatose) (GPA) und mikroskopischer Polyangiitis (MPA). *Pemphigus vulgaris (PV):* Beh. von Patienten mit mäßigem bis schwerem PV. Kinder und Jugendliche: in Kombin. mit CHT für nicht vorbeh. Patienten (im Alter von ≥ 6 Mon. bis < 18 J) mit fortgeschrittenem, CD20-positivem DLBCL, Burkitt-Lymphom (BL)/Burkitt-Leukämie (reife B-Zell akute lymphatische Leukämie – BAL) oder Burkitt-like-Lymphom (BLL). In Kombin. mit Glucocorticoiden zur Remissionsinduktion b. Kindern und Jugendl. (im Alter von ≥ 2 bis < 18 J) mit schwerer aktiver GPA (Wegenersche Granulomatose) und MPA. **Gegenanzeigen:** *Bei NHL und CLL:* Überempfindlichk. gegen den Wirkstoff, gegen Maus-Proteine oder einen der sonst. Bestandteile, aktive, schwere Infektionen, Pat. mit stark geschwächter Immunabwehr. *Bei RA, GPA, MPA, PV zusätzlich:* Schw. Herzinsuff. (NYHA Klasse IV) oder schw., unkontroll. Herzerkr. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Bakt. Infekt., virale Infekt., Bronchitis, Neutropenie, Leukopenie, febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, infusionsbed. Reakt., Angioödem, Übelkeit, Pruritus, Exanthem, Alopezie, Fieber, Schüttelfrost, Asthenie, Kopfschmerzen, vermind. IgG-Serumsp.; *Häufig:* Sepsis, Pneumonie, febrile Infektion, H. zoster, Herpesvirus-Inf., Herpes simpl., Infektion des Respirationstrakts, Pilzinfekt., Infektionen unbekannter Genese, akute Bronchitis, Sinusitis, Hepatitis B, Anämie, Panzytopenie, Granulozytopenie, Überempfindlichkeit, Pruritus, Urtikaria, Hyperglykämie, Gewichtsverlust, peripheres Ödem, Gesichtsödem, erhöhte LDH-Werte, Hypokalzämie, Parästhesie, Hypästhesie, Erregung, Schlaflosigk., Vasodilatation, Schwindel, Angstgefühle, Störung der Tränenbildung, Konjunktivitis, Tinnitus, Ohrenschmerzen, Myokardinfarkt , Arrhythmie, Vorhofflimmern , Tachykardie, Herzerkrankung, Hypertonie, orthostat. Hypotonie, Hypotonie, Bronchospasmus, Atemwegserkr., Nasopharyngitis, orale Candidose, Harnwegsinf., Schmerzen in der Brust, Dyspnoe, vermehrtes Husten, Rhinitis, Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Dysphagie, Stomatitis, Obstipation, Dyspepsie, Anorexie, Rachenreizung, Urtikaria, Schwitzen, Nachtschweiß, Hauterkr., Myalgie, Arthralgie, Schmerzen der Skelettmusk., Schmerzen des Bewegungsapp., Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen, Tumorschmerzen, Rötungen, Unwohlsein, Erkältungserscheinungen, Fatigue, Asthenie, Fieber, Frösteln, Multiorganvers., Gastroenteritis, Tinea pedis, Neutropenie, Hypercholesterinämie, Depress., schwere Depress. (PV), Reizbark., Angst, Migräne, Schwindel, Ischialgie, gastroösophag. Reflux, Ulzerationen im Mund, Oberbauchschmerzen, Alopezie (RA), Osteoarthritis, Bursitis, verringerte IgG-Spiegel, Hautpapillom. *Gelegentlich:* Gerinnungsstörungen, aplast. Anämie, hämolyt. Anämie, Lymphadenopathie, Depression (NHL, CLL), Nervosität, Störung der Geschmacksempfindung, linksventrikul. Versagen, supraventrik. Tachykardie, ventrik. Tachykardie, Angina, Myokardischämie, Bradykardie, Asthma, Bronchiolitis obliterans, Lungenerkrankung, Hypoxie, Vergrößerung des Abdomens, Schmerzen an der Infusionsstelle, infusionsbed. Reakt. *Selten:* schwerwieg. Virusinfektion, Pneumocystis jirovecii, Anaphylaxie, schwere Herzerkrankungen, Herzinsuff. (RA), interstitielle Lungenerkrankung. *Sehr selten:* PML, Hepatitis-B-Reakt., Serumkrankheit-ähnl. Reaktion, vorübergeh. Anstieg der IgM-Serumspiegel, Tumorlysesyndrom, Zytokin-Freisetzungs-Syndrom, Serumkrankheit, periphere Neuropathie, Gesichtsnervenlähmung, schwerer Sehverlust, Vorhofflattern, Herzinsuff. (NHL, CLL), Vaskulitis (vorw. kutan), leukozytoklast. Vaskulitis, respirator. Insuffizienz, Magen-Darm-Perforation, schwere bullöse Hautreaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Nierenversagen, späte Neutropenie, Angina pect., VHF (RA), Myokardinf. (RA). *Nicht bekannt:* enterovirale Meningoenzephalitis, späte infusionsbed. akute revers. Thrombozytopenie, kraniale Neuropathie, Verlust anderer Sinne, Gehörverlust, Lungeninfiltrate. Zusätzl. bei MPA/GPA: Hyperkaliämie, Insomnie, Zittern, Epistaxis, verstopfte Nase, Akne, Muskelspasmen, Muskelschwäche, Schmerzen in den Gliedmaßen, periph. Ödeme, verring. Hämoglobin. Warnhinweis: Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Verschreibungspflichtig.** Stand der Information: 08/2023. **Celltrion Healthcare Hungary Kft., 1062 Budapest, Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony, Ungarn.**



Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Rathausplatz 12 | 61348 Bad Homburg | www.celltrionhealthcare.de

DE-TRX-24-00008