

## Wichtige Informationen über Rixathon® (Rituximab)

Informationen zur Unterstützung von medizinischem Fachpersonal

- Aufklärung der Patienten, die mit Rixathon® behandelt werden, über das Risiko einer PML und von Infektionen\*
- Betreuung von Patienten, die eine Behandlung mit Rixathon® erhalten\*

Diese Informationsbroschüre zur Anwendung von Rixathon® wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung beauftragt, um das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen zu reduzieren und das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis zusätzlich zu unterstützen.

Diese Informationsbroschüre ist damit verpflichtender Teil der Zulassung, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Rixathon® verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

\* bei nicht-onkologischen Indikationen

### Informationen zu dieser Broschüre

Diese Broschüre enthält eine Zusammenfassung von wichtigen Sicherheitsinformationen zu Rixathon® für den Einsatz bei nicht-onkologischen Erkrankungen.

Diese Informationen sollen medizinisches Fachpersonal dabei unterstützen, Patienten, die eine Behandlung mit Rixathon® erhalten, über die wichtigsten sicherheitsrelevanten Aspekte von Rixathon® aufzuklären und diese zu betreuen.

Die Broschüre enthält nicht alle Informationen zu diesem Produkt. Sie sollten immer die Fachinformation beachten, bevor Sie Rixathon® verschreiben, zubereiten oder verabreichen.

### Rixathon® ist indiziert bei:

- **Schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA)** – Behandlung von Erwachsenen mit schwerer, aktiver RA und unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber anderen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs), einschließlich einer oder mehrerer TNF-Hemmer-Therapien. Für dieses Anwendungsgebiet wird es zusammen mit Methotrexat verabreicht.
- **Schwerer, aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA oder Wegenersche Granulomatose) und mikroskopischer Polyangiitis (MPA)** – Behandlung von

- Erwachsenen mit schwerer, aktiver GPA (oder Wegenerscher Granulomatose) oder MPA. Für dieses Anwendungsgebiet wird es zusammen mit Glucocorticoiden verabreicht.
- **Pemphigus vulgaris** – Behandlung von Patienten mit mäßigem bis schwerem Pemphigus vulgaris (PV).
- **Pädiatrische Patienten**
  - Rixathon ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten pädiatrischen Patienten (im Alter von  $\geq 6$  Monaten bis  $< 18$  Jahren) mit fortgeschrittenem, CD20-positivem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma), Burkitt-Lymphom(BL)/Burkitt-Leukämie (reife B-Zell akute Leukämie – BAL) oder Burkitt-like-Lymphom (BLL) angezeigt.
  - Rixathon in Kombination mit Glucocorticoiden wird angewendet zur Induktion einer Remission bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von  $\geq 2$  bis  $< 18$  Jahren) mit schwerer aktiver GPA (Wegenersche Granulomatose) und MPA

### **Anwendung von Rixathon® bei RA**

Es konnte gezeigt werden, dass Rituximab in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren Gelenkschädigung vermindert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Rituximab wurden in einer randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Multizenterstudie nachgewiesen. Geeignete Patienten hatten eine aktive rheumatoide Arthritis, die gemäß den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) diagnostiziert worden war. Die strukturelle Gelenkschädigung wurde radiologisch nachgewiesen und als Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp-Scores und seiner Komponenten, dem Erosions-Score und dem Gelenkspaltverschmälerungs-Score, ausgedrückt.

### **Anwendung von Rixathon® bei GPA (Wegenerscher Granulomatose) oder MPA**

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Rituximab bei GPA und MPA wurden in einer randomisierten, aktiv-kontrollierten, doppelblinden Phase-II/III-Studie bei Patienten mit schwerer, aktiver GPA (Wegenerscher Granulomatose) oder MPA nachgewiesen. Das Ziel der Studie war der Nachweis, dass Rituximab in Kombination mit Glucocorticoiden bei der Induktion einer vollständigen Remission genauso effektiv ist wie eine konventionelle Therapie.

Eine vollständige Remission war definiert als ein Birmingham Vasculitis Activity Score für Wegenersche Granulomatose (BVAS/WG) von 0 und dem Abbruch der Glucocorticoid-Therapie 6 Monate nach der Behandlung.

### **Anwendung von Rixathon® bei Pemphigus vulgaris**

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Rituximab bei PV wurden in einer Prüfarzt-gesponserten, multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie nachgewiesen. In dieser Studie

wurde der Nutzen von Rituximab in Kombination mit kurzzeitig angewendetem und niedrig dosiertem Prednison im Vergleich zur Langzeit-Anwendung der Standarddosis Prednison bei Patienten mit neu diagnostiziertem, behandlungsnaivem, mäßigem bis schwerem Pemphigus untersucht.

Die vollständige Remission war definiert als vollständige Epithelialisierung und Abwesenheit neuer und/oder bestehender Läsionen in Monat 24 ohne Behandlung mit Prednison für eine Dauer von zwei oder mehr Monaten („complete remission off therapy“ gemäß „Consensus Treatment Definitions of Disease Endpoints and Therapeutic Responses for Pemphigus“).

### **Anwendung von Rixathon® bei Kindern**

Bei pädiatrischen Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom sollte eine Prämedikation mit Paracetamol und einem H1-Antihistaminikum (= Diphenhydramin oder ein Äquivalent) 30 bis 60 Minuten vor Beginn der Infusion mit Rixathon angewendet werden. Zusätzlich sollte Prednison wie in Tabelle 1 beschrieben gegeben werden.

Vor der ersten i.v. Infusion von Rixathon wird bei Kindern und Jugendlichen mit GPA oder MPA zur Behandlung von schweren Symptomen einer Vaskulitis Methylprednisolon i.v. über einen Zeitraum von 3 Tagen in einer Dosierung von 30 mg/kg/Tag (nicht mehr als 1 g/Tag) verabreicht. Vor der ersten Infusion von Rixathon können bis zu 3 zusätzliche Tagesdosen von 30 mg/kg Methylprednisolon i.v. verabreicht werden.

Nach Beendigung der Verabreichung von Methylprednisolon i.v. soll den Patienten orales Prednison 1 mg/kg/Tag (nicht mehr als 60 mg/Tag) verabreicht und, je nach klinischer Notwendigkeit, so schnell wie möglich ausgeschlichen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Kindern und Jugendlichen mit GPA oder MPA wird während und nach der Behandlung mit Rixathon, falls erforderlich, eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (PJP) empfohlen.

### **Während oder nach der Behandlung mit Rixathon®**

Die Patienten müssen über den möglichen Nutzen und die Risiken einer Behandlung mit Rixathon® aufgeklärt werden.

Die Patienten müssen während der Anwendung von Rixathon® in einer Umgebung, in der sofort eine vollständig ausgerüstete Reanimationseinrichtung verfügbar ist, engmaschig überwacht werden.

Die Anwendung von Rixathon® kann mit einem erhöhten Risiko für Infektionen oder eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) einhergehen.

Alle Patienten, die mit Rixathon® gegen RA, GPA/MPA und PV behandelt werden, müssen bei jeder Infusion den Patientenpass von Rixathon® erhalten. Der Patientenpass beinhaltet wichtige Informationen zur Sicherheit in Bezug auf das potenziell erhöhte Infektionsrisiko, inklusive PML.

## **PML**

### **Informationen über PML**

PML ist eine seltene, progressive, demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die zu schwerer Behinderung führen oder tödlich sein kann. Eine PML wird durch Aktivierung des JC(John Cunningham)-Virus ausgelöst, einem Polyomavirus, das latent bei bis zu 70 % der gesunden erwachsenen Bevölkerung vorliegt.<sup>1</sup> Das JC-Virus verursacht normalerweise nur bei immungeschwächten Patienten eine PML.<sup>2</sup> Die Faktoren, die zur Aktivierung der latenten Infektion führen, sind nicht vollständig bekannt.

### **Rituximab und PML bei nicht-onkologischen Erkrankungen**

Weltweit wurde eine geringe Anzahl bestätigter, davon einiger tödlicher PML-Fälle bei Patienten berichtet, die mit Rituximab gegen nicht-onkologische Erkrankungen behandelt wurden. Diese Patienten hatten vor oder während ihrer Behandlung mit Rituximab eine immunsuppressive Therapie erhalten. Die meisten PML-Fälle wurden innerhalb von 1 Jahr nach der letzten Infusion von Rituximab diagnostiziert, jedoch sollten die Patienten im Anschluss an die Behandlung für bis zu 2 Jahre nachbeobachtet werden.

Bisher ist ungeklärt, inwieweit Rituximab zur Entwicklung von PML beiträgt, jedoch legen die bisherigen Informationen nahe, dass einige Patienten unter einer Therapie mit Rituximab eine PML entwickeln können.

### **Was Sie Ihren Patienten mitteilen sollten**

- Bei einigen Patienten, die Rituximab zur Behandlung einer RA, GPA oder MPA erhalten haben, trat eine schwere Gehirninfection namens PML auf, die in einigen Fällen tödlich verlief.
- Die Patienten sollten den Patientenpass zu Rixathon<sup>®</sup> immer bei sich tragen. Bei jeder Infusion erhalten die Patienten den Patientenpass zu Rixathon<sup>®</sup>.
- Sie sollen Pflegepersonen oder Verwandten erklären, auf welche Symptome diese achten sollen.
- **Patienten müssen sich umgehend mit ihrem Arzt in Verbindung setzen, wenn bei ihnen eines der folgenden Anzeichen oder Symptome einer PML auftritt**
  - Verwirrtheit, Gedächtnisverlust oder Denkschwierigkeiten
  - Gleichgewichtsstörungen oder Veränderung in der Art, wie sie gehen oder sprechen
  - verringerte Körperkraft oder Schwäche auf einer Körperseite
  - verschwommenes Sehen oder Abnahme der Sehkraft

### **Überwachung der Patienten**

Die Patienten müssen während der Behandlung mit Rixathon<sup>®</sup> und für bis zu 2 Jahre danach auf jegliche neu auftretenden oder sich verschlechternden neurologischen Symptome oder auf Anzeichen, die auf eine PML hindeuten, überwacht werden. Insbesondere sollten Sie auf Symptome und Anzeichen achten, die auf eine PML hinweisen, die der Patient aber möglicherweise nicht selber bemerkt (z. B. kognitive, neurologische oder psychiatrische Symptome).

Unterziehen Sie den Patienten sofort einer ärztlichen Untersuchung, um zu entscheiden, ob die Symptome auf eine neurologische Dysfunktion hinweisen und ob diese möglicherweise auf eine PML hindeuten können.

### **Bei Verdacht auf PML**

Stellen Sie die weitere Anwendung von Rixathon® ein, bis eine PML ausgeschlossen worden ist.

Zur Bestätigung der Diagnose werden das Hinzuziehen eines Neurologen sowie weitergehende Untersuchungen einschließlich einer MRT-Untersuchung (vorzugsweise kontrastverstärkt), eines Liquortests auf DNA des JC-Virus und wiederholte neurologische Kontrolluntersuchungen empfohlen.

### **Bestätigte Diagnose PML**

Rixathon® muss dauerhaft abgesetzt werden.

Bei immungeschwächten Patienten mit PML wurde eine Stabilisierung oder eine Verbesserung des Krankheitsverlaufs beobachtet, nachdem sich das Immunsystem wieder erholt hatte.

Es ist nicht bekannt, ob durch die frühzeitige Erkennung einer PML und die Beendigung der Behandlung mit Rixathon® eine ähnliche Stabilisierung oder Verbesserung auch bei mit Rixathon® behandelten Patienten erreicht werden kann.

### **Infektionen**

**Bitten Sie die Patienten, sich umgehend an ihren Arzt zu wenden, wenn bei ihnen eines der folgenden Anzeichen einer möglichen Infektion auftritt**

- Fieber
- anhaltender Husten
- Gewichtsverlust
- Schmerzen, ohne dass eine Verletzung vorliegt
- allgemeines Unwohlsein, Müdigkeit oder Antriebslosigkeit
- brennende Schmerzen beim Wasserlassen

Bei Patienten, die im Anschluss an eine Behandlung mit Rixathon® von Anzeichen einer Infektion berichten, sollten diese rasch abgeklärt und die Patienten entsprechend behandelt werden. Vor einem weiteren Behandlungszyklus mit Rixathon® sind die Patienten erneut auf ein mögliches Infektionsrisiko zu untersuchen. Siehe hierzu die Kapitelüberschriften: „**Rixathon® darf nicht bei Patienten angewendet werden, die ...**“ und „**Vorsicht ist bei der Anwendung von Rixathon® bei Patienten geboten, die ...**“.

**Rixathon® darf nicht bei Patienten angewendet werden, die**

- allergisch gegen Rituximab oder einen der sonstigen Bestandteile sind
- allergisch gegen Maus-Proteine sind
- eine aktive, schwere Infektion wie eine Tuberkulose, Sepsis, Hepatitis oder eine opportunistische Infektion haben
- schwerwiegend immunsupprimiert sind, z. B. bei sehr niedrigen CD4- oder CD8-Zellzahlen.

**Vorsicht ist bei der Anwendung von Rixathon® bei Patienten geboten, die**

- Anzeichen einer Infektion haben, wie z. B. Fieber, Husten, Kopfschmerzen oder allgemeines Unwohlsein
- eine aktive Infektion haben bzw. wegen einer Infektion behandelt werden
- rezidivierende, chronische oder schwere Infekte in der Anamnese aufweisen
- eine virale Hepatitis oder eine andere Form einer Lebererkrankung haben oder jemals hatten
- Arzneimittel anwenden/einnehmen oder in der Vergangenheit angewendet/eingenommen haben, die das Immunsystem beeinflussen können, wie Chemotherapeutika oder Immunsuppressiva
- zurzeit andere Arzneimittel anwenden/einnehmen oder in der Vergangenheit angewendet/eingenommen haben (auch Arzneimittel, die er/sie in einer Apotheke, im Supermarkt, Reformhaus oder Biolebensmittelmarkt gekauft hat)
- vor Kurzem eine Impfung erhalten haben oder planen, sich impfen zu lassen
- Arzneimittel gegen Bluthochdruck einnehmen
- schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder stillen
- eine Herzerkrankung haben oder eine kardiotoxische Chemotherapie erhalten haben
- Atembeschwerden haben
- an einer Grunderkrankung leiden, die sie für schwerwiegende Infektionen anfällig macht (wie z. B. Hypogammaglobulinämie)

**Weitere Informationen**

Beachten Sie die Fachinformation, bevor Sie Rixathon® verschreiben, zubereiten oder verabreichen.

## **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, OSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: [www.basg.gv.at](http://www.basg.gv.at)

## **Referenzen**

1. Calabrese LH, Molloy ES, Huang D & Ransohoff RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: evolving clinical and pathologic patterns of disease. *Arthritis Rheum* 2007;56:2116-2128
2. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis* 2009;199:837-846

AT2010136280, Stand Oktober 2020