

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MABTHERA 1400 mg/11,7 ml S.C. Enjeksiyon İçin Çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 11,7 mL'lik çözelti içinde 1400 mg rituximab içerir.

Çözeltinin her 1 mL'sinde 120 mg rituximab bulunur.

Rituximab insan IgG1 sabit bölgeleri ve sırasıyla değişken mürin hafif zincir ve ağır zincir içeren bir glikozile immunoglobulin sunan, genetik mühendisliği ile üretilen kimerik fare/insan monoklonal antikordur. Antikor, memelilerin (Çin hamster over hücresi) hücre süspansiyon kültüründe üretilir ve viral aktivasyon ve çıkarma prosedürlerini içerecek şekilde afinite kromatografisi ve iyon değiştirme ile saflaştırılır.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Subkütan enjeksiyon için çözelti içeren flakon.

Çözelti berrak ila opalesan renksiz ila sarımsı bir sıvıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Hodgkin-dışı Lenfoma (NHL)

MABTHERA'nın,

- Daha önce tedavi edilmemiş evre III-IV foliküler lenfomalı hastalarda kemoterapi ile kombinasyon halinde
- İndüksiyon tedavisine yanıt veren foliküler lenfomalı hastalarda idame tedavisi olarak
- CD20 pozitif, difüz büyük B hücreli lenfomada CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon) kemoterapi şemasına ek olarak kullanımı endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

MABTHERA subkütan formülasyon yalnızca, deneyimli bir sağlık mesleği mensubunun yakın gözetimi altında ve tüm resüsitasyon olanaklarının eksiksiz olarak hazır bulunduğu bir ortamda uygulanmalıdır.

Erişkin hastalarda kullanılan MABTHERA subkütan formülasyon için önerilen dozaj, hastanın vücut yüzey alanından bağımsız olarak 1400 mg sabit dozda subkütan enjeksiyondur.

Önerilen rejim:

Tüm hastalar ilk MABTHERA dozunu, MABTHERA intravenöz formülasyon kullanarak daima intravenöz infüzyon yoluyla almalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

MABTHERA subkütan formülasyonuna geçmeden önce MABTHERA intravenöz infüzyon dozunun tamamını alamayan hastalar, bir tam intravenöz doz uygulanıncaya kadar devam eden uygulamaları MABTHERA intravenöz formülasyonla almaya devam etmelidir. Dolayısıyla MABTHERA subkütan formülasyona, yalnızca tedavinin ikinci veya sonraki kürlerinde geçilebilir.

Hastaya, reçete edildiği gibi doğru formülasyonun (intravenöz veya subkütan formülasyon) ve dozun verildiğinden emin olmak için tıbbi ürün etiketlerinin kontrol edilmesi önemlidir.

MABTHERA subkütan formülasyon, intravenöz uygulamaya yönelik değildir ve yalnızca subkütan enjeksiyon yoluyla verilmelidir. 1400 mg dozu yalnızca NHL’de subkütan kullanıma yöneliktir.

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Foliküler Hodgkin dışı lenfoma

Kombinasyon tedavisi

Foliküler lenfoma olan, daha önce tedavi uygulanmamış veya nüks etmiş/refrakter hastaların indüksiyon tedavisi için kemoterapi ile kombinasyon halinde MABTHERA’nın önerilen dozu: 375 mg/m² vücut yüzey alanı şeklinde MABTHERA intravenöz formülasyon ile ilk kür ve ardından sonraki kürlerde, kür başına 1400 mg sabit dozda enjekte edilen, toplamda 8 kür kadar MABTHERA subkütan formülasyon şeklindedir.

Eğer uygulanabilirse, MABTHERA, kemoterapinin glukokortikoid bileşeninin verilmesinden sonra her bir kemoterapi kürünün ilk gününde uygulanmalıdır.

İdame tedavi

Önceden tedavi uygulanmamış foliküler lenfoma

Daha önce tedavi uygulanmamış foliküler lenfoma olan, indüksiyon tedavisine yanıt vermiş hastalar için idame tedavi olarak kullanılan MABTHERA subkütan formülasyonunun önerilen dozu: Hastalık progresyonuna kadar veya maksimum iki yıl boyunca, 2 ayda bir (indüksiyon tedavisinin son dozundan 2 ay sonra başlayarak) bir kez 1400 mg’dır (toplamda 12 uygulama).

Nüks eden/refrakter foliküler lenfoma

Nüks eden/refrakter foliküler lenfoma olan, indüksiyon tedavisine yanıt vermiş hastalar için idame tedavi olarak kullanılan MABTHERA subkütan formülasyonunun önerilen dozu: Hastalık progresyonuna kadar veya maksimum iki yıl boyunca, 3 ayda bir (indüksiyon

tedavisinin son dozundan 3 ay sonra başlayarak) bir kez 1400 mg'dir (toplamda 8 uygulama).

Difüz büyük B hücreli Hodgkin-dışı lenfoma

MABTHERA, CHOP kemoterapisi ile kombinasyon şeklinde kullanılmalıdır. Önerilen MABTHERA dozu: 1. siklus MABTHERA i.v. formülasyon: 375 mg/m² vücut yüzey alanı, devam eden sikluslarda MABTHERA subkütan formülasyon her siklus için 1400 mg'lık fiks dozunun enjeksiyonu ile devam edilir. Toplamda: 8 siklus.

MABTHERA, her kemoterapi siklusunun 1. Gününde CHOP rejiminin glukokortikoid bileşeni i.v. yoldan uygulandıktan sonra verilir.

Difüz büyük B hücreli Hodgkin-dışı lenfomada diğer kemoterapilerle kombinasyon halinde MABTHERA'nın güvenliliği ve etkinliği belirlenmemiştir.

Tedavi sırasında doz ayarlamaları

MABTHERA dozunda herhangi bir azaltım önerilmemektedir. MABTHERA, kemoterapi ile kombine halde uygulandığında, kemoterapötik ilaçlar için geçerli standart doz azaltımları yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Uygulama şekli:

Her MABTHERA uygulamasından önce, bir antipiretik ve bir antihistaminik ilaçtan, örn. parasetamol ve difenhidramin, oluşan bir premedikasyon her zaman yapılmalıdır.

MABTHERA'nın, glukokortikoid içeren kemoterapi ile kombinasyon halinde verilmediği durumlarda, glukokortikoidlerle premedikasyon dikkate alınmalıdır.

Subkütan enjeksiyonlar:

MABTHERA 1400 mg subkütan formülasyon yalnızca, yaklaşık 5 dakika boyunca subkütan enjeksiyon olarak uygulanmalıdır. Hipodermik enjeksiyon iğnesi, iğnenin tıkanma olasılığını önlemek için enjektöre yalnızca uygulamadan hemen önce takılmalıdır.

Enjeksiyonlar karın duvarı içine yapılmalıdır. Her enjeksiyon farklı bir bölgeye uygulanmalı ve derinin kızarık, bereli, hassas, sert olduğu bölgelere veya benlerin ya da skarların olduğu bölgelere asla uygulanmamalıdır.

Vücudun farklı bölgelerine enjeksiyon yapılmasına ilişkin bir data mevcut değildir. Bu sebeple enjeksiyonlar karın duvarı bölgesine uygulanmalıdır.

MABTHERA subkütan formülasyonla tedavi seyri boyunca, subkütan uygulamaya yönelik diğer ilaçlar tercihen farklı bölgelere uygulanmalıdır.

Bir enjeksiyonun uygulaması sırasında ara verilmesi durumunda, bu enjeksiyon yeniden aynı bölgede başlatılabilir veya uygunsa, başka bir bölge kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Böbrek/ karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel bir kullanım söz konusu değildir.

Pediyatrik popülasyon :

MABTHERA'nın subkütan formülasyonunun 18 yaşın altındaki çocuklar üzerinde güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzerindeki hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya mürin proteinlerine, hiyalüronidaza veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık olması,
- Aktif, ciddi enfeksiyonlar (bkz. Bölüm 4.4),
- İmmün sistemi ciddi şekilde baskılanmış hastalar.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bölüm 4.4.'de verilen bilgiler MABTHERA subkütan formülasyonunun onaylı endikasyonu olan *Hodgkin-dışı lenfomanın tedavisinde (1400 mg dozu)* kullanımına aittir. Diğer endikasyonlar için, lütfen MABTHERA intravenöz formülasyonunun kısa ürün bilgilerine bakınız.

Haftada bir subkütan uygulamanın güvenliliği belirlenmediğinden, kemoterapiye dirençli olan veya kemoterapi ardından ikinci veya daha fazla kez nükseden evre III-IV foliküler lenfoma hastalarında monoterapi şeklinde MABTHERA subkütan formülasyonunun kullanımı önerilmemektedir.

UYARILAR

Ölümçül İnfüzyon Reaksiyonları

MABTHERA infüzyonları ciddi, ölümçül olabilen infüzyon reaksiyonları ile sonuçlanabilir. MABTHERA infüzyonu sonrasında 24 saat içinde ölüm vakaları görülmüştür. Ölümçül infüzyon reaksiyonlarının yaklaşık % 80'i ilk infüzyonla ilişkili olarak görülmüştür. İnfüzyon sırasında hastaları dikkatlice gözlemleyiniz. Evre 3 veya 4 infüzyon reaksiyonları gelişirse MABTHERA infüzyonunu kesiniz ve tıbbi tedavi uygulayınız (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 4.8 İstenmeyen etkiler).

Tümör Lizis Sendromu (TLS)

NHL hastalarının MABTHERA tedavisi sonrasında, TLS sonucu, diyaliz gerektiren ve ölümlle sonuçlanan akut renal yetmezlik görülebilir.

Ciddi Mukokütanöz Reaksiyonlar

MABTHERA kullanan hastalarda ölümçül olabilen, ciddi mukokütanöz reaksiyonlar meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 4.8 İstenmeyen etkiler).

PML

MABTHERA kullanan hastalarda PML ile sonuçlanan JC virüsü aktivasyonu ve ölüm meydana gelebilir.

HBV Reaktivasyonu

MABTHERA ile tedavi edilen hastalarda fulminan hepatit, hepatik yetmezlik ve ölümlle sonuçlanabilen hepatit B reaktivasyonu gerçekleşebilir. MABTHERA tedavisine başlamadan önce bütün hastalar HBV enfeksiyonu açısından taranmalı ve tedavi süresince ve sonrasında hastalar izlenmelidir. HBV reaktivasyonu gelişen hastalarda acilen MABTHERA ve birlikte kullanılan kemoterapi ilaçları kesilmelidir.

Progresif multifokal lökoensefalopati

MABTHERA'nın kullanımı, progresif multifokal lökoensefalopati (PML) riskinde artışla ilişkili olabilir. Hastalar, herhangi bir yeni veya kötüleşen nörolojik semptomlar açısından veya PML'yi düşündürebilecek belirtiler açısından düzenli aralıklarla izlenmelidir. PML'den şüphelenilmesi durumunda, PML dışlanana kadar doz uygulaması askıya alınmalıdır. Klinisyen, semptomların nörolojik disfonksiyonu gösterip göstermediğine ve nörolojik disfonksiyon varsa, bu semptomların PML'yi düşündürüp düşündürmediğine karar vermek için hastayı değerlendirmelidir. Klinik gereklilik nedeniyle, bir nörolog tarafından konsültasyon yapılması da dikkate alınmalıdır.

Herhangi bir şüphe olması durumunda tercihen kontrastlı MRG, John Cunningham (JC) Viral DNA için BOS testi ve tekrarlı nörolojik değerlendirmeler dahil detaylı muayene dikkate alınmalıdır.

Hekim, özellikle hastanın fark etmeyebileceği PML semptomları (örn. bilişsel, nörolojik veya psikiyatrik semptomlar) açısından dikkatli olmalıdır. Hastaların farkında olmadıkları

semptomları fark edebilmeleri için, hastaların ayrıca eşleri ve hastaya bakanlar da tedavi konusunda bilgilendirilmelidirler.

Eğer bir hastada PML gelişirse, dozlama kalıcı şekilde durdurulmalıdır.

PML olan bağışıklığı zayıflamış hastalarda immün sistemin yeniden düzenlenmesi ardından, stabilizasyon veya sonuçlarda iyileşme olduğu görülmüştür. PML'nin erken saptanmasının ve MABTHERA tedavisinin askıya alınmasının benzer stabilizasyon veya sonuçlarda iyileşme sağlayıp sağlamayacağı bilinmemektedir.

İnfüzyon/Uygulama ile ilişkili reaksiyonlar

MABTHERA, sitokinlerin ve/veya diğer kimyasal mediyatörlerin salıverilmesine bağlı olabilen infüzyonla/uygulamayla ilgili reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Sitokin salıverilme sendromu, klinik açıdan akut aşırı duyarlılık reaksiyonlarından ayırt edilemeyebilir.

Sitokin salıverme sendromu, tümör lizis sendromu ve anafilaktik reaksiyonlar ile aşırı duyarlılık reaksiyonlarını içeren bu reaksiyonlar aşağıda açıklanmaktadır. Bu reaksiyonlar özel olarak MABTHERA'nın uygulanma şekliyle ilişkili değildir ve her iki formülasyonla da gözlenebilir.

MABTHERA intravenöz formülasyonunun pazarlama sonrası kullanımı sırasında ölümcül sonuçlanan şiddetli infüzyonla ilişkili reaksiyonlar bildirilmiş, bu reaksiyonlar ilk MABTHERA IV infüzyonuna başladıktan sonra 30 dakika ila 2 saat içinde başlamıştır. Bu reaksiyonlarda tipik şekilde pulmoner olaylar gözlenmiş ve ateş, üşüme, rigor, hipotansiyon, ürtiker, anjiyoödem ve diğer semptomlara ek olarak bazı vakalarda hızlı tümör lizisini ve tümör lizis sendromunun özelliklerini içermiştir (bkz. Bölüm 4.8).

MABTHERA intravenöz formülasyon uygulamasıyla ilişkili **şiddetli sitokin salıverilme sendromu**; ateş, titreme, kasılma, ürtiker ve anjiyoödeme ek olarak sıklıkla bronkospazm ve hipoksinin eşlik ettiği şiddetli dispne ile karakterizedir. Bu sendrom **tümör lizis sendromunun** hiperürisemi, hiperkalemi, hipokalemi, hiperfosfatemi, akut böbrek yetmezliği, laktat dehidrojenaz (LDH) artışı gibi bazı özellikleriyle ilişkili olabilir ve akut solunum yetmezliğine ve ölüme yol açabilir. Akut solunum yetmezliğine, göğüs röntgeninde görünebilen pulmoner interstisyel infiltrasyon veya ödem gibi olaylar eşlik edebilir. Sendrom, genellikle ilk infüzyonun başlatılmasından sonraki bir ya da iki saat içinde kendini gösterir. Geçmişte pulmoner yetmezliği olan hastalar veya pulmoner tümör infiltrasyonu bulunan hastalar daha kötü sonuç verme riski altında olabilirler ve bu hastalar daha dikkatli tedavi edilmelidirler. Şiddetli sitokin salıverilme sendromu gelişen hastaların infüzyonu derhal kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2) ve bu hastalara agresif semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Klinik semptomlarda başta görülen iyileşmenin ardından kötüleşme olabileceğinden, bu hastalar tümör lizis sendromu ve pulmoner infiltrasyon geçene kadar veya dışlanana kadar yakından izlenmelidir. Belirtilerin ve semptomların tamamen ortadan kalkması ardından hastalara uygulanan tedavi, nadiren şiddetli sitokin salıverilme sendromunun tekrarlamasıyla sonuçlanmıştır.

Özellikle şiddetli sitokin salıverilme sendromu açısından yüksek risk altında olabilecek, yüksek tümör yükü veya dolaşımda yüksek sayıda malign hücresi ($\geq 25 \times 10^9/L$) olan hastalar aşırı dikkatle tedavi edilmelidir. Bu hastalar ilk infüzyonun başından sonuna kadar çok yakından gözlemlenmelidir. Bu hastalarda, ilk infüzyon sırasında düşük bir infüzyon

hızının kullanılması veya ilk kür sırasında ve lenfosit sayısının hala $>25 \times 10^9/L$ olması durumunda takip eden kürlerde dozun iki güne bölünerek verilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastalara intravenöz yolla protein verilmesinden sonra anafilaktik reaksiyonlar veya diğer aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Sitokin salıverilme sendromunun tersine, gerçek aşırı duyarlılık reaksiyonları tipik şekilde infüzyona başlanmasından sonra dakikalar içinde oluşur. MABTHERA uygulaması sırasında alerjik reaksiyon olgularında acil kullanım için, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tedavisine yönelik tedaviler örn. epinefrin (adrenalin), antihistaminikler ve glukokortikoidler kullanıma hazır bulundurulmalıdır. Anafilaksin klinik belirtileri, sitokin salıverilme sendromunun klinik belirtilerine (yukarıda tanımlanmıştır) benzer görünebilir. Aşırı duyarlılığa bağlı reaksiyonlar, sitokin salıverilmesine bağlı reaksiyonlardan daha az sıklıkta bildirilmiştir.

Bazı vakalarda bildirilen diğer reaksiyonlar miyokard enfarktüsü, atriyal fibrilasyon, pulmoner ödem ve akut geri döndürülebilir trombositopeni olmuştur.

MABTHERA uygulaması sırasında hipotansiyon oluşabileceğinden, MABTHERA verilmeden önceki 12 saatlik süre boyunca herhangi bir antihipertansif ilacın alınmamış olmasına dikkat edilmelidir.

İnfüzyonla ilişkili tüm advers reaksiyon tipleri, MABTHERA intravenöz formülasyonla tedavi uygulanan hastaların %77'sinde gözlenmiştir (hastaların %10'unda hipotansiyon ve bronkospazmın eşlik ettiği sitokin salıverilme sendromu dahil, bkz. Bölüm 4.8). Bu semptomlar genellikle MABTHERA infüzyonunun kesilmesiyle ve bir anti-piretik, bir antihistaminik ve bazı durumlarda oksijen, intravenöz serum fizyolojik veya bronkodilatörlerin ve gerektiğinde glukokortikoidlerin uygulanmasıyla geri döndürülebilir olmuştur. Şiddetli reaksiyonlar için yukarıda yer alan sitokin salıverilme sendromuna bakınız.

Uygulamayla ilişkili reaksiyonlar, klinik çalışmalarda MABTHERA subkütan formülasyonu uygulanan hastaların yaklaşık %50'sinde gözlenmiştir. Subkütan enjeksiyon ardından 24 saat içinde meydana gelen reaksiyonlar başlıca eritema pruritus, döküntü ve ağrı, şişme ve kızarıklık gibi enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarından oluşmuş ve genellikle hafif veya orta şiddette (derece 1 veya 2) ve geçici olmuştur (bkz. Bölüm 4.8).

Klinik çalışmalarda MABTHERA subkütan kullanan hastalarda lokal kütanöz reaksiyonlar çok yaygın görülmüştür. Semptomlar; ağrı, şişme, sertlik, kanama, eritem, kaşıntı ve döküntüyü içermiştir (bkz. Bölüm 4.8.). Bazı lokal kütanöz reaksiyonlar, MABTHERA subkütan uygulamasından 24 saatten fazla zaman sonra oluşur. MABTHERA subkütan formülasyonunun uygulanmasından sonra görülen lokal kütanöz reaksiyonların büyük çoğunluğu hafif ila orta düzeyde olmuştur ve herhangi özel bir tedavi olmadan çözülmüştür.

MABTHERA subkütan enjeksiyona başlamadan önce, tüm hastalar her zaman ilk olarak MABTHERA intravenöz formülasyonu kullanarak bir tam doz MABTHERA intravenöz infüzyonu almalıdır. Uygulamaya bağlı reaksiyonlarının yaşanma riski genellikle 1. siklusta en yüksektir. Tedaviye MABTHERA intravenöz infüzyon ile başlamak, intravenöz infüzyonu yavaşlatma ya da durdurma yoluyla uygulama reaksiyonlarının daha iyi ele alınmasını sağlar.

MABTHERA intravenöz infüzyon dozunun tamamını alamayan hastalar, sonraki kürleri intravenöz MABTHERA dozlarıyla almaya devam etmelidir.

MABTHERA intravenöz infüzyon dozunun tamamını alabilen hastalarda, sonraki kürler MABTHERA subkütan formülasyon kullanılarak subkütan yolla verilebilir (bkz. Bölüm 2.2).

İntravenöz formülasyonda olduğu gibi, MABTHERA subkütan formülasyon tüm resüsitasyon olanaklarının eksiksiz olarak hazır bulunduğu bir ortamda ve deneyimli bir sağlık mesleği mensubunun yakın gözetimi altında uygulanmalıdır. Her MABTHERA subkütan formülasyon dozundan önce her zaman, bir analjezik/antipiretikten ve bir antihistaminik ilaçtan oluşan premedikasyon uygulanmalıdır. Glukokortikoidlerle premedikasyon da dikkate alınmalıdır.

Hastalar MABTHERA subkütan uygulamasını takiben en az 15 dakika boyunca gözlemlenmelidir. Yüksek aşırı duyarlılık riski altında olan hastaları daha uzun süre gözlemlemek gerekebilir.

Geliştirme programı sırasında subkütan uygulamadan sonra şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonlarını veya sitokin salıverilme sendromunu düşündüren olayların gözlenmemiş olmasına karşın, hastalara semptomların oluşması halinde derhal tedavi uygulayan hekimle iletişime geçmeleri söylenmelidir.

Kardiyak hastalıklar

MABTHERA ile tedavi edilen hastalarda anjina pectoris, atriyal flutter ve fibrilasyon gibi kardiyak aritmiler, kalp yetmezliği ve/veya miyokard enfarktüsü meydana gelmiştir. Bu nedenle kardiyak hastalık ve/veya kardiyotoksik kemoterapi öyküsü olan hastalar yakından izlenmelidir.

Hematolojik toksisiteler

Monoterapi şeklinde uygulanan MABTHERA mielosupresif olmadığı halde, nötrofil sayısı $<1,5 \times 10^9/L$ ve/veya trombosit sayısı $<75 \times 10^9/L$ olan hastalar MABTHERA ile tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır, çünkü bu tip hastalarla ilgili klinik deneyimler sınırlıdır. MABTHERA, otolog kemik iliği transplantasyonu olan 21 hastada ve miyelotoksisite indüklenmediği halde kemik iliği fonksiyonlarında azalma olan diğer risk gruplarında kullanılmıştır.

MABTHERA tedavisi sırasında düzenli olarak nötrofil ve trombosit sayımı dahil, kan hücrelerinin sayımı yapılmalıdır.

Enfeksiyonlar

MABTHERA tedavisi sırasında ölümcül, ciddi enfeksiyonlar meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.8). MABTHERA aktif, şiddetli enfeksiyonu (örn. tüberküloz, sepsis ve fırsatçı enfeksiyonlar, bkz. Bölüm 4.3) bulunan hastalara uygulanmamalıdır.

Doktorlar, tekrarlayan veya kronik enfeksiyon öyküsü bulunan veya hastayı ciddi enfeksiyonlara eğilimli hale getirecek şekilde altta yatan koşullara sahip hastalarda kullanırken dikkatli olmalıdırlar (bkz. Bölüm 4.8).

MABTHERA intravenöz formülasyon tedavisi alan bazı hastalarda şiddetli hepatit, hepatik yetmezlik ve fulminan hepatit gelişmiş ve bazıları ölümle sonuçlanmıştır. Bu vakaların büyük çoğunluğu ayrıca sitotoksik kemoterapiye maruz kalmıştır. MABTHERA tedavisine başlamadan önce tüm hastalar (sadece Hepatit B Virüs (HBV) enfeksiyon riski olanlar değil) hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve hepatit B kor antikor (anti-HBc) ölçümleri yapılarak HBV enfeksiyonu açısından gözlenmelidir.

Aktif hepatit B hastalığı olan hastalar MabThera ile tedavi edilmemelidir. Hepatit B serolojisi (HBsAg veya HBcAb) pozitif olan hastalar, tedaviye başlamadan önce karaciğer hastalığı uzmanlarına danışmalı ve hepatit B reaktivasyonunu önlemek için yerel tıbbi standartlar izlenerek izlenmeli ve yönetilmelidir.

NHL’de MABTHERA intravenöz formülasyonun pazarlama sonrası kullanımı sırasında çok seyrek PML vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastaların büyük çoğunluğu rituximabı kemoterapi ile birlikte veya hematopoetik kök hücre transplantasyonunun bir parçası olarak almışlardır.

Rituximab kullanımını takiben ölüm dahil enteroviral meningoensefalit vakaları bildirilmiştir.

Enfeksiyonlar için yanlış negatif serolojik testler

Enfeksiyonlar için yanlış negatif serolojik test riskleri nedeniyle, Batı Nil virüsü ve nöroborelyoz gibi nadir enfeksiyon hastalıklarını işaret eden semptomlar gösteren hastalar olması durumunda alternatif tanı yöntemleri değerlendirilmelidir.

Aşılama / İmmünizasyon

NHL hastalarında, MABTHERA tedavisini takiben canlı viral aşılarla yapılan immünizasyonun güvenliliği üzerinde çalışma yapılmamıştır ve canlı virüs aşılarıyla aşılama yapılması önerilmemektedir. MABTHERA ile tedavi edilen hastalar canlı olmayan aşılarla aşılanabilirler. Ancak canlı olmayan aşılarla yanıt oranları düşebilir. Randomize olmayan bir çalışmada monoterapi olarak MABTHERA intravenöz formülasyon alan relaps, düşük evreli NHL hastaları ile sağlıklı, tedavi görmemiş kontrol vakaları karşılaştırıldığında, tetanoz hatırlatıcı antijenine (%16’ya karşılık %81) ve Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) neoantijenine (antikor titrelerinde >2 katı artışa göre değerlendirildiğinde %4’e karşılık %69) düşük oranda yanıt gerçekleşmiştir.

Bir grup antijene karşı (Streptokokus pnömoni, influenza A, kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeği) ortalama tedavi öncesi antikor titreleri MABTHERA tedavisi sonrasında en az 6 ay süreyle korunmuştur.

Deri reaksiyonları

Bazıları ölümcül sonuçlar içeren, toksik epidermal nekroliz (Lyell Sendromu) ve Stevens-Johnson sendromu gibi ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu tür olayların, MABTHERA ile ilişkili olduğu şüphesi varsa, tedavi kalıcı olarak bırakılmalıdır.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliği

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

MABTHERA ile olası ilaç etkileşimleri konusunda sınırlı veri vardır.

MABTHERA ile birlikte uygulamanın, fludarabin veya siklofosfamidin farmakokinetiği üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür. Ek olarak, fludarabin ve siklofosfamidin, MABTHERA'nın farmakokinetiğine görünen bir etkisi olmamıştır.

İnsan anti-fare antikoru (HAMA) veya anti ilaç antikor (AİA) titrelerine sahip hastalar tanı veya tedavi amacıyla başka monoklonal antikorlarla tedavi edildiklerinde alerjik reaksiyonlar veya aşırı duyarlılık reaksiyonları geliştirebilirler.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

MABTHERA ile herhangi bir farmakokinetik ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

MABTHERA ile pediyatrik popülasyonda herhangi bir farmakokinetik ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

B hücre depleksyonu olan hastalarda rituximabın uzun retansiyon süresi nedeniyle, üreme çağındaki kadınlar MABTHERA tedavisi sırasında ve bu tedaviyi takip eden 12 ay boyunca etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

IgG immünoglobulinlerinin plasenta engelini geçtiği bilinmektedir.

MABTHERA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Anne vasıtasıyla MABTHERA'ya maruz kalan insan yenidoğanındaki B hücre seviyeleri klinik çalışmalarla araştırılmamıştır. Gebe kadınlarda yapılmış çalışmalarda yeterli ve kontrollü veri elde edilememiştir, ancak gebelik süresince anneleri rituximaba maruz kalmış olan bazı yenidoğanlarda geçici B hücre depleksyonu ve lenfositopeni bildirilmiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda benzer etkiler gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bu sebeplerle MABTHERA, potansiyel faydalar riskten fazla olmadığı sürece gebe kadınlarda uygulanmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Rituximabın anne sütüne geçip geçmediğine dair sınırlı veriler süte çok düşük rituximab konstrasyonlarının (göreceli bebek dozu %0,4'ten az) olduğunu göstermektedir. Anne sütü ile beslenen bebeklerin takip edildiği az sayıda vaka, 2 yıla kadar normal büyüme ve gelişmeyi tamamlamıştır. Ancak bu veriler sınırlı olduğundan ve emzirilen bebeklerin uzun vadeli sonuçları bilinmediğinden MABTHERA tedavisi sırasında ve bu tedaviden 6 ay sonrasına kadar emzirme önerilmez.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Hayvan çalışmaları, rituximab veya rekombinant insan hiyalüronidaz (rHuPH20)'ın üreme organları üzerine zararlı etkileri olduğunu göstermemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MABTHERA'nın araç veya makine kullanma becerisine etkisini belirleyecek çalışmalar yapılmamıştır, ancak farmakolojik aktivite ve bugüne kadar bildirilen yan etkiler, MABTHERA'nın araç ve makine kullanımı üzerine hiç etkisinin olmadığını ya da ihmal edilebilir etkisinin olduğunu öngörmektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Geliştirme programı sırasında, MABTHERA subkütan formülasyonun güvenlik profili, lokal kütanöz reaksiyonları dışında intravenöz formülasyonun profiliyle benzer olmuştur.

MABTHERA subkütan formülasyon alan hastalarda enjeksiyon yeri reaksiyonları dahil olmak üzere lokal kütanöz reaksiyonlar çok yaygındır. Faz 3 SABRINA çalışmasında (BO22334), subkütan MABTHERA alan hastaların %20'sinde lokal kütanöz reaksiyonlar bildirilmiştir. Subkütan MABTHERA kolundaki en yaygın lokal kütan reaksiyonlar enjeksiyon eritemi (%13), enjeksiyon ağrısı (%7) ve enjeksiyon bölgesi ödemidir (%4). Subkütan uygulamadan sonra görülen olaylar hafif veya orta seviyeli olmuştur, yalnızca bir hastada MABTHERA'nın subkütan olarak ilk kez uygulanmasının (2. Kür) ardından evre 3 yoğunlukta lokal kütanöz reaksiyon (enjeksiyon bölgesinde döküntü) bildirilmiştir. Subkütan MABTHERA kolunda tüm derecelerdeki lokal kütanöz reaksiyonlar en yaygın olarak ilk subkütan kür (2. Kür) sırasında ve sonra 2. Kür sırasında görülmüştür ve sonraki enjeksiyonlarda insidans azalmıştır.

MABTHERA subkütan formülasyon kullanımında bildirilen advers reaksiyonlar

MABTHERA subkütan formülasyonu ile ilişkili akut uygulama ile ilişkili reaksiyonların riski, indüksiyon ve idame sırasında (SABRINA BO22334) ve yalnızca idame sırasında (SparkThera BP22333) foliküler lenfoma olan hastaları içeren açık etiketli iki çalışmada değerlendirilmiştir.

SABRINA'da, MABTHERA subkütan formülasyonun uygulanması ardından iki hastada (%2) uygulamayla ilişkili şiddetli reaksiyonlar (evre ≥ 3) bildirilmiştir. Bu olaylar evre 3 enjeksiyon bölgesi döküntüsü ve ağız kurumasıdır. SparkThera'da, uygulamayla ilişkili şiddetli reaksiyon bildirilmemiştir.

MABTHERA intravenöz formülasyon kullanımında bildirilen advers reaksiyonlar

Hodgkin dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemide MABTHERA'nın genel güvenlik profili, klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası gözetimde yer alan hastalardan gelen verilere dayanmaktadır. Bu hastalar MABTHERA monoterapisiyle (indüksiyon tedavisi şeklinde veya indüksiyon tedavisini takiben idame tedavi şeklinde) veya kemoterapi ile kombinasyonu ile tedavi edilmiştir.

MABTHERA alan hastalarda en sık gözlenen advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler), hastaların çoğunluğunda ilk infüzyon sırasında oluşan infüzyonla ilişkili reaksiyonlar olmuştur. İnfüzyonla ilişkili semptomların insidansı, sonraki infüzyonlarla belirgin şekilde azalmıştır ve sekiz kür MABTHERA'dan sonra %1'den düşük olmuştur.

Enfeksiyöz olaylar (ağırlıklı şekilde bakteriyel ve viral), yapılan klinik çalışmalar sırasında NHL olan hastalarda yaklaşık hastaların %30-55'inde meydana gelmiştir.

En sık bildirilen veya gözlenen ciddi advers ilaç reaksiyonları:

- İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar (sitokin salıverilme sendromu, tümör lizis sendromu dahil), bkz. Bölüm 4.4
 - Enfeksiyonlar, bkz. Bölüm 4.4
 - Kardiyovasküler olaylar, bkz. Bölüm 4.4
- olmuştur.

Bildirilen diğer ciddi AİR'ler hepatit B reaktivasyonunu ve PML'yi içermektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Tek başına veya kemoterapiyle kombinasyon halinde MABTHERA ile bildirilen AİR'lerin sıklıkları aşağıdaki tabloda özetlenmektedir. Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasında gösterilmiştir. Görülme sıklığı çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki veriler ile tahmin edilemiyor) olarak belirtilmiştir. Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasında gösterilmiştir.

Yalnızca pazarlama sonrası gözetim sırasında belirlenen ve sıklıkları tahmin edilemeyen AİR'ler, "bilinmiyor" şeklinde listelenmektedir. Dipnotlara bakınız.

Tablo 1 NHL hastalığı olan, monoterapi/idame şeklinde veya kemoterapiyle kombinasyon halinde MABTHERA ile tedavi uygulanan hastalarda klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası gözetim sırasında bildirilen AİR'ler

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Çok Seyrek	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	bakteriyel enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar, +bronşit	sepsis, +pnömoni, +febril enfeksiyon, +herpes zoster, +solunum yolu enfeksiyonu, mantar enfeksiyonları, etiyolojisi bilinmeyen enfeksiyonlar, +akut bronşit, +sinüzit, hepatit B ¹		ciddi viral enfeksiyon ² Pnömonitis jiroveci	PML	enteroviral meningoensefalit ^{2, 3}
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	nötropeni, lökopeni, +febril nötropeni, +trombositopeni	anemi, +pansitopeni, +granülositopeni	pıhtılaşma bozuklukları, aplastik anemi, hemolitik anemi, lenfadenopati		serum IgM düzeylerinde geçici artış ⁴	geç nötropeni ⁴
Bağışıklık sistemi hastalıkları	infüzyonla ilişkili reaksiyonlar ⁵ , anjiyoödem	aşırı duyarlılık		anafilaksi	tümör lizis sendromu, sitokin salıverilme sendromu ⁵ , serum hastalığı	infüzyonla ilişkili akut geri döndürülebilir trombositopeni ⁵
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		hiperglisemi, kilo kaybı, periferik ödem, yüz ödemi, LDH artışı, hipokalsemi				
Psikiyatrik hastalıklar			depresyon, sinirlilik			

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Çok Seyrek	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları		parestezi, hipostezi, ajitasyon, insomnia, vazodilatasyon, baş dönmesi, anksiyete	disguzi		periferik nöropati, fasiyal sinir felci ⁶	kraniyal nöropati, diğer duyu kaybı ⁶
Göz hastalıkları		lakrimasyon bozukluğu, konjonktivit			şiddetli görme kaybı ⁶	
Kulak ve iç kulak hastalıkları		kulak çınlaması, kulak ağrısı				işitme kaybı ⁶
Kardiyak hastalıklar		⁺ miyokard enfarktüsü ⁵ ve ⁷ , aritmi, ⁺ atriyal fibrilasyon, taşikardi, ⁺ kardiyak bozukluk	⁺ sol ventrikül yetmezliği, ⁺ supraventriküler taşikardi, ⁺ ventriküler taşikardi, ⁺ anjina, ⁺ miyokardiyal iskemi, bradikardi	şiddetli kardiyak olaylar ⁵ ve ⁷	kalp yetmezliği ⁵ ve ⁷	
Vasküler hastalıklar		hipertansiyon, ortostatik hipotansiyon, hipotansiyon			vaskülit (ağır olarak kütanöz), lökositoklastik vaskülit	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		bronkospazm ⁵ , solunum hastalığı, göğüs ağrısı, dispne, öksürükte artış, rinit	astım, bronşiyolit obliterans, akciğer hastalığı, hipoksi	interstisyel akciğer hastalığı ⁸	solunum yetmezliği ⁵	akciğer infiltrasyonu

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Çok Seyrek	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	bulantı	kusma, diyare, karın ağrısı, disfaji, stomatit, konstipasyon, dispepsi, anoreksi, boğaz iritasyonu	karın genişlemesi		gastrointestinal perforasyon ⁸	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	kaşıntı, döküntü, +alopeci	ürtiker, terleme, gece terlemeleri, +deri hastalığı			şiddetli bullöz deri reaksiyonları, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu) ⁸	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		hipertoni, miyalji, artralji, sırt ağrısı, boyun ağrısı, ağrı				
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları					böbrek yetmezliği ⁵	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	ateş, titreme, asteni, baş ağrısı	tümör ağrısı, kızarma, kırıklık, soğuk algınlığı sendromu, +yorgunluk, +nöbet titremesi, +çoklu organ yetmezliği ⁵	infüzyon yeri ağrısı			
Laboratuvar bulguları	azalmış IgG düzeyleri					

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Çok Seyrek	Bilinmiyor
Her bir istenmeyen etkiler için görülme sıklığı, sadece ciddi (evre ≥ 3 Ulusal Kansер Enstitüsü (NCI) yaygın toksisite kriterleri) reaksiyonların dayandırıldığı “+” ile işaretlenmiş terimler haricinde, her evreden (hafif şiddetten ciddiye kadar) reaksiyona dayandırılmıştır. Sadece çalışmalarda gözlenen en yüksek sıklık rapor edilmektedir. ¹ reaktivasyonu ve primer enfeksiyonları içerir; sıklık, nüks eden/refrakter KLL’de R-FC rejimine dayanmaktadır. ² ayrıca aşağıdaki enfeksiyon bölümüne bakınız. ³ Pazarlama sonrası gözlemlerde görülmüştür. ⁴ ayrıca aşağıdaki hematolojik advers reaksiyonlar bölümüne bakınız ⁵ ayrıca aşağıdaki infüzyonla ilişkili reaksiyonlar bölümüne bakınız. Nadiren ölümcül vakalar bildirilmiştir. ⁶ kraniyal nöropati belirti ve semptomları. MABTHERA tedavisinin tamamlanmasından sonra çeşitli zamanlardan birkaç aya kadar oluşmuştur. ⁷ başlıca geçmiş kardiyak hastalığı olan ve/veya kardiyotoksik kemoterapi almış hastalarda gözlenmiş ve çoğunlukla infüzyonla ilişkili reaksiyonlarla bağlantılı olmuştur. ⁸ ölümcül vakaları içerir						

Hematotoksosite, nötropenik enfeksiyon, üriner sistem enfeksiyonu, duyuşal bozukluk, pireksi yan etkileri; klinik çalışmalar sırasında advers reaksiyonlar olarak rapor edilmiştir. Bununla birlikte, kontrol kollarına kıyasla MABTHERA kollarında benzer ya da daha düşük oranda rapor edilmişlerdir.

MABTHERA ile ilgili klinik çalışmalarda hastaların %50’sinden fazlasında infüzyon ile ilişkili bir reaksiyonu düşündüren belirtiler ve semptomlar bildirilmiş ve bunlar çoğunlukla ilk infüzyon sırasında ve genelde ilk bir iki saat içinde görülmüştür. Bu belirtiler çoğunlukla ateş, titreme ve kasılmadan oluşmaktadır. Diğer semptomlar ise kızarma, anjiyoödem, bronkospazm, kusma, bulantı, ürtiker/döküntü, yorgunluk, baş ağrısı, boğazda tahriş, rinitt, kaşıntı, ağrı, taşikardi, hipertansiyon, hipotansiyon, dispne, dispepsi, asteni ve tümör lizis sendromuna ilişkin belirleyici özelliklerdir. Vakaların %12’sinde infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlar (bronkospazm, hipotansiyon gibi) meydana gelmiştir. Bazı vakalarda bildirilen diğer reaksiyonlar ise miyokard enfarktüsü, atriyal fibrilasyon, pulmoner ödem ve akut reversibl trombositopenidir. Anjina pektoris veya konjestif kalp yetmezliği veya şiddetli kardiyak olaylar (kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, atriyal fibrilasyon) gibi önceden var olan kardiyak hastalıkların, pulmoner ödemin, çoklu organ yetmezliğinin, tümör lizis sendromunun, sitokin salıverilme sendromunun, böbrek yetmezliğinin ve solunum yetmezliğinin şiddetlenmesi çok az veya bilinmeyen bir sıklıkta bildirilmiştir. İnfüzyon ile ilgili semptomların insidansı, sonraki infüzyonlarla önemli ölçüde azalmış ve MABTHERA (içeren) tedavisinin sekizinci kürüyle %1’den daha aza inmiştir.

Seçilen advers reaksiyonlar ile ilgili açıklamalar

Enfeksiyonlar

MABTHERA hastaların %70 ila %80’inde B hücre sayısında düşmeye neden olmuş, ancak hastaların sadece küçük bir kısmında serum immünoglobülinlerinde azalma olmuştur.

Randomize çalışmaların MABTHERA içeren kolunda Herpes zoster’in yanı sıra lokalize olmuş kandida enfeksiyonları daha yüksek bir insidanda bildirilmiştir. MABTHERA monoterapisi ile tedavi edilen hastaların %4’ünde şiddetli enfeksiyonlar raporlanmıştır.

Gözlem grubu ile karşılaştırıldığında, MABTHERA ile 2 yıla kadarki idame tedavisi sırasında evre 3 veya 4 enfeksiyonlar dahil genel enfeksiyon sıklığı daha yüksektir. 2 yıllık tedavi periyodu boyunca rapor edilen enfeksiyonlar bakımından hiçbir kümülatif toksisite bulunmamaktadır. Ek olarak MABTHERA tedavisiyle bir kısmı ölümlü sonuçlanan yeni, reaktif olan veya şiddetlenen diğer ciddi viral enfeksiyonlar rapor edilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu MABTHERA'yı kemoterapi ile birlikte veya hematopoetik kök hücre transplantasyonunun bir parçası olarak almışlardır. Bu çeşitli ciddi viral enfeksiyonlara; herpes virüsleri nedeniyle oluşan enfeksiyonlar (sitomegalovirüs, Varisella zoster virüs ve Herpes simpleks virüs), JC virüs (PML), enterovirüs (meningoensefalit) ve Hepatit C virüsü örnek verilebilir (bkz. Bölüm 4.4). Klinik çalışmalarda hastalık progresyonundan ve tekrar tedaviden sonra ölüme neden olabilen PML vakaları bildirilmiştir. Sitotoksik kemoterapi ile birlikte MABTHERA alan gönüllülerin çoğunda hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir. Önceden Kaposi sarkomu olan ve rituximab kullanan hastalarda Kaposi sarkomu'nda ilerleme gözlenmiştir. Bu vakalar, onaylı olmayan endikasyonlara bağlı kullanım sonucu meydana gelmiştir ve hastaların da çoğu HIV pozitif hastalardır.

Hematolojik advers reaksiyonlar

4 hafta boyunca MABTHERA monoterapisi verilerek yapılan klinik çalışmalarda, hastaların küçük bir kısmında hematolojik anormallikler meydana gelmiştir ve bunlar genelde hafif ve geri dönüşümlüdür. Hastaların %4,2'sinde ciddi nötropeni (evre 3/4), %1,1'inde anemi ve %1,7'sinde trombositopeni bildirilmiştir. MABTHERA ile yapılan 2 yıla kadar süren idame tedavisi sırasında, gözlem ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir insidansla lökopeni (%2'ye karşı %5, evre 3/4) ve nötropeni (%4'e karşı %10, evre 3/4) bildirilmiştir. Trombositopeni insidansı düşüktür (<%1, evre 3/4) ve tedavi kolları arasında farklı değildir. MABTHERA'nın kemoterapi ile birlikte kullanıldığı çalışmalarda tek başına kemoterapi ile karşılaştırıldığında evre 3/4 lökopeni (%79 CHOP'a karşı %88 R-CHOP, nötropeni (%14 CVP (siklofosfamid, vinkristin, prednizolon)'ye karşı %24 R-CVP, %88 CHOP'a karşı %97 R-CHOP) genelde daha yüksek sıklıklarda bildirilmiştir. Ancak MABTHERA ve kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek insidansla görülen nötropeni, tek başına kemoterapi ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek enfeksiyon ve enfestasyon insidansı ile ilişkili değildir. Anemi insidansı için bildirilmiş herhangi bir farklılık yoktur. MABTHERA'nın son infüzyonundan sonra dört haftadan uzun süren bazı geç nötropeni vakaları bildirilmiştir.

Waldenström makroglobulinemisi hastaları ile yürütülen MABTHERA çalışmalarında, tedavinin başlangıcından sonra serum IgM düzeylerinde hiperviskozite ve ilgili semptomlar ile ilişkili olabilecek geçici artışlar gözlenmiştir. Geçici IgM artışı genellikle 4 ay içinde en az başlangıç düzeyine geri dönmüştür.

Kardiyovasküler advers reaksiyonlar

MABTHERA monoterapisi ile yapılan klinik çalışmalar sırasında hastaların %18,8'inde en sık bildirilen kardiyovasküler reaksiyonlar hipotansiyon ve hipertansiyondur. İnfüzyon sırasında evre 3 veya 4 aritmi (ventriküler ve supraventriküler taşikardi dahil) ve anjina pectoris bildirilmiştir. İdame tedavisi sırasında, evre 3/4 kardiyak bozukluk insidansı MABTHERA ile tedavi edilen hastalar ve gözlem hastaları arasında karşılaştırılabilir. Gözlem grubunda görülen <%1 değer ile karşılaştırıldığında, MABTHERA ile tedavi edilen hastaların %3'ünde ciddi advers reaksiyonlar (atriyal fibrilasyon, miyokard enfarktüsü, sol ventrikül yetersizliği, miyokardiyal iskemi dahil) olarak kardiyak olaylar bildirilmiştir. Kemoterapi ile birlikte MABTHERA'nın değerlendirildiği çalışmalarda evre 3 ve 4

kardiyak aritmi insidansı, çoğunlukla taşikardi ve atriyal ritim bozukluğu/fibrilasyon gibi supraventriküler aritmiler CHOP grubuna kıyasla (3 hasta, % 1,5) R-CHOP grubunda daha yüksektir (14 hasta, % 6,9). Bu aritmilerin tümü ya bir MABTHERA infüzyonu ile ilişkili olarak meydana gelmiş ya da ateş, enfeksiyon, akut miyokard enfarktüsü veya önceden var olan solunum ve kardiyovasküler hastalık gibi predispozan koşullarla bağlantılıdır. R-CHOP ve CHOP grubu arasında kalp yetmezliği, miyokardiyal hastalık ve koroner arter hastalığı belirtilerini kapsayan diğer evre 3 ve 4 kardiyak olayların insidansında hiçbir farklılık gözlenmemiştir.

Solunum sistemi

Bazıları ölümle sonuçlanabilen interstisyel akciğer hastalığı vakaları bildirilmiştir.

Nörolojik olaylar

Tedavi periyodu sırasında (R-CHOP içeren en fazla 8 kürden oluşan indüksiyon tedavisi aşaması), R-CHOP ile tedavi edilen hepsi kardiyovasküler risk faktörlü dört hastada (%2) ilk tedavi kürü sırasında tromboembolik serebrovasküler olaylar görülmüştür. Diğer tromboembolik olayların insidansında tedavi grupları arasında hiçbir farklılık olmamıştır. Buna karşın CHOP grubunda üç hastanın (%1,5) hepsinde takip döneminde meydana gelen serebrovasküler olaylar olmuştur.

Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) / reversibl posterior lökoensefalopati sendromu (RPLS) bildirilmiştir. Belirti ve semptomlar; hipertansiyon ile ilişkili veya ilişkisiz görme bozukluğu, baş ağrısı, nöbet ve mental durumda değişikliği kapsamaktadır. PRES/RPLS tanısının beyin görüntülemesi ile doğrulanması gerekmektedir. Raporlanan vakalarda, hastanın altta yatan hastalığı, hipertansiyon, immünosüpresif tedavi ve/veya kemoterapi dahil PRES/RPLS için bilinen risk faktörleridir.

Gastrointestinal hastalıklar

NHL tedavisi için MABTHERA alan hastalarda bazı vakalarda ölüme neden olabilen gastrointestinal perforasyon gözlenmiştir. Bu vakaların çoğunda MABTHERA, kemoterapi ile beraber uygulanmıştır.

IgG düzeyleri

Nükseden/refrakter foliküler lenfomada MABTHERA idame tedavisinin değerlendirildiği klinik bir çalışmada, medyan IgG seviyeleri hem gözlem grubunda hem de MABTHERA grubunda indüksiyon tedavisinden sonra normal değer alt limitinin (LLN) (<7 g/L) altındadır. Gözlem grubunda IgG seviyeleri sonradan medyan LLN'nin üzerine kadar artmıştır ancak MABTHERA grubunda sabit kalmıştır. IgG seviyeleri LLN'nin altında olan hastaların oranı gözlem grubunda azalırken (2 yıl sonra %36), 2 yıllık tedavi süresince MABTHERA grubunda yaklaşık %60 olmuştur.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok nadiren, bazıları ölümle sonuçlanan Toksik Epidermal Nekroliz (Lyell Sendromu) ve Steven-Johnson sendromu vakaları bildirilmiştir.

Hasta alt popülasyonları – MABTHERA monoterapisi

Geriatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):

Tüm evrelerde AİR ve evre 3/4 AİR görülme insidansı, daha genç (65 yaşın altında) hastalar ile karşılaştırıldığında yaşlı hastalarda benzer bulunmuştur.

Geniş hacimli (bulky) hastalık:

Geniş hacimli hastalığı olan kişilerde, evre 3/4 AİR görülme insidansı, geniş hacimli hastalığı olmayanlardan daha yüksektir (%15,4'e karşı %25,6). Herhangi bir evrede AİR görülme insidansı bu iki grupta benzerdir.

Tedavinin tekrarlanması

MABTHERA kürleri ile tekrarlanan tedavi sırasında AİR raporlanan hasta yüzdesi, ilk maruziyetten sonra AİR raporlanan hasta yüzdesi ile benzerdir (herhangi bir evrede AİR ve evre 3/4 AİR)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda yapılan klinik çalışmalarda, intravenöz MABTHERA formülasyonunun onaylanmış dozundan yüksek dozlarla deneyimler kısıtlıdır. Bugüne kadar MABTHERA'nın insanlarda test edilen en yüksek intravenöz dozu 5000 mg'dir (2250 mg/m²) ve kronik lenfositik lösemi olan hastalardaki bir doz artırma çalışmasında test edilmiştir. İlave güvenlik belirtileri tespit edilmemiştir.

MABTHERA subkütan formülasyon çalışması SABRINA'da (BO22334) üç hastaya 2780 mg maksimum rituximab dozundaki subkütan formülasyon kazara intravenöz yolla uygulanmıştır ve istenmeyen bir etki görülmemiştir. Doz aşımı olan veya ilaç kullanma hatası olan hastalar yakından izlenmelidir.

Pazarlama sonrası koşullarda rituximab doz aşımına ilişkin beş vaka bildirilmiştir. Üç vaka advers olay rapor etmemiştir. Bildirilen iki advers olay, 1,8 g rituximab dozuyla grip benzeri semptomlar ve 2 g rituximab dozuyla ölümcül solunum yetmezliği olmuştur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikorlar ve antikor-ilaç konjugatları

ATC kodu: L01FA01

Etki mekanizması

MABTHERA subkütan formülasyon, subkütan olarak uygulandığında eş zamanlı uygulanan ilaçların dağılımını ve emilimini arttırmak için kullanılan bir enzim olan rekombinant insan hiyaluronidaz (rHuPH20) içerir.

Rituximab, pre-B ve olgun B lenfositlerinde bulunan bir non-glikozile fosfoprotein olan transmembran antijen CD20'ye spesifik olarak bağlanır. Tüm B hücreli Hodgkin-dışı lenfomaların >%95'inde bu antijene rastlanır.

CD20 hem normal, hem de malign B hücrelerde bulunur fakat hematopoetik kök hücrelerde, pro-B hücrelerde, normal plazma hücrelerinde veya diğer normal dokularda bulunmaz. Antikora bağlandıktan sonra bu antijen hücre içine alınmaz veya hücre membranından çevreye yayılmaz. CD20 plazmada serbest antijen olarak dolaşmaz ve dolayısıyla antikora bağlanmak için yarışmaz.

Rituximabın Fab alanı, B lenfositler üzerindeki CD20 antijenine bağlanır ve Fc alanı, B hücre lizisini düzenlemek için immün efektör fonksiyonlar yürütebilir. Efektör aracılı hücre lizisinin olası mekanizması; C1q bağlanmasından kaynaklanan komplemana bağımlı sitotoksiste (CDC) ve granülositlerin, makrofajların ve NK hücrelerin yüzeylerindeki bir veya daha fazla Fcγ reseptörü yoluyla düzenlenen antikora bağımlı hücrel sitotoksistedir (ADCC). B lenfositleri üzerindeki CD20 antijenine bağlanan rituximabın apoptoz aracılığıyla hücre ölümünü indüklediği gösterilmiştir.

Farmakodinamik etkiler

Periferdeki B hücre sayısı ilk MABTHERA dozundan sonra normalin altına düşer. Hematolojik malignite tedavisi gören hastalarda B hücrelerinin normal düzeyine dönmesi tedavinin 6. ayı içinde başlar, bazı hastalarda daha uzun sürse bile, genellikle tedavi tamamlandıktan sonraki 12 ay içinde de normal düzeylere döner (indüksiyon tedavisi sonrası 23 aya kadar medyan iyileşme zamanı). Romatoid artrit hastalarında, 14 gün arayla ayrılmış 1000 mg'lık iki MABTHERA infüzyonunun ardından periferik kandaki B hücrelerin ani depleksyonu gözlenmiştir. Periferik kan B hücre sayısı 24. haftadan itibaren artmaya başlar ve MABTHERA'nın monoterapi olarak veya metotreksat ile kombinasyon halinde uygulanmasından bağımsız şekilde, sayının geri kazanıldığına ilişkin kanıt hastaların büyük bölümünde 40 hafta itibarıyla gözlenmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlik

Hodgkin dışı lenfomada MABTHERA subkütan formülasyon ile ilgili klinik etkililik ve güvenlik

Hodgkin dışı lenfomada MABTHERA subkütan formülasyon ile klinik etkililik ve güvenlik, foliküler lenfoma (FL) olan hastalarda yapılan bir faz III klinik çalışmadan (SABRINA BO22334) ve FL olan hastalarda yapılan bir faz Ib doz belirleme/doz doğrulama

çalışmasından (SparkThera BP22333) sağlanan verilere dayanmaktadır. Çalışma BP22333'ün bulguları bölüm 5.2'de sunulmaktadır.

Çalışma BO22334 (SABRINA)

Daha önce tedavi uygulanmamış foliküler lenfoma olan hastalarda, CHOP veya CVP ile kombinasyon halinde MABTHERA intravenöz formülasyona karşı CHOP veya CVP ile kombinasyon halinde MABTHERA subkütan formülasyonun etkinliği ve güvenliliği ile birlikte, farmakokinetik profilinin eşit etkinliğini araştırmak üzere iki aşamalı faz III, uluslararası, çok merkezli, randomize, kontrollü, açık etiketli bir çalışma yapılmıştır.

İlk aşamanın amacı; 3 haftada bir indüksiyon tedavisinin parçası olarak verildiğinde MABTHERA intravenöz formülasyona kıyasla benzer MABTHERA subkütan formülasyon serum C_{çukur} düzeyleri sağlayan rituximab subkütan dozunu belirlemek olmuştur (bkz. Bölüm 5.2).

Aşama 1'e daha önce tedavi edilmemiş, CD20 pozitif, evre 1, 2 veya 3a Foliküler Lenfoma (FL) hastaları (n=127) kaydedilmiştir.

2. Aşamanın amacı 1. aşamada belirlenmiş 1400 mg subkütan doz kullanılarak intravenöz rituximaba kıyasla subkütan rituximaba ait ek etkililik ve güvenlilik verilerinin elde edilmesidir. Daha önce tedavi edilmemiş, CD20 pozitif Derece 1, 2 veya 3a Foliküler Lenfoma hastaları (n=283) 2. aşamaya kaydedilmiştir.

Genel çalışma tasarımı iki aşamada da aynıdır ve hastalar aşağıdaki iki tedavi grubuna randomize edilmiştir:

- MABTHERA subkütan formülasyon (n=205): 3 haftada bir 8 küre kadar uygulanan CHOP veya CVP kemoterapisiyle kombinasyon halinde, ilk kürde MABTHERA intravenöz formülasyon artı 7 kür MABTHERA subkütan formülasyon. MABTHERA intravenöz formülasyon 375 mg/m² vücut yüzey alanı şeklinde standart dozda kullanılmıştır. MABTHERA subkütan formülasyon 1400 mg sabit dozda verilmiştir. En azından kısmi yanıt (PR) elde eden hastalar, 24 ay boyunca 8 haftada bir, bir kez olmak üzere MABTHERA subkütan formülasyon idame tedaviye geçmiştir.
- MABTHERA intravenöz formülasyon (n=205): 3 haftada bir 8 küre kadar uygulanan CHOP veya CVP kemoterapisiyle kombinasyon halinde, 8 kür MABTHERA intravenöz formülasyon. MABTHERA intravenöz formülasyon 375 mg/m² standart dozunda kullanılmıştır. En az PR elde eden hastalar, 24 ay boyunca 8 haftada bir, bir kez olmak üzere MABTHERA intravenöz formülasyon idame tedaviye geçmiştir.

SABRINA 1. ve 2. aşamalarındaki 410 hastanın birleştirilmiş analizine ait etkililik sonuçları Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. SABRINA (BO22334) Etkililik Sonuçları (Tedavi Amacına Yönelik Popülasyon)

	Birleştirilmiş 1. ve 2. Aşama N = 410
--	--

		Rituximab intravenöz formülasyon (N=205)	Rituximab subkütan formülasyon (N=205)
ORR^a	Nokta tahmini	%84,9 (n=174)	%84,4 (n=173)
	%95 GA	[%79,2 ,%89,5]	[%78,7 ,%89,1]
CRR	Nokta tahmini	%31,7 (n=65)	%32,2 (n=66)
	%95 GA	[%25,4 ,%38,6]	[%25,9 ,%39,1]
PFS^b	PFS olayı ile oran	34,6% (n = 71)	31,7% (n = 65)
	Risk Oranı (%95 GA)	0,9 [0,64%, 1,26%]	

ORR - Genel Yanıt Oranı

CRR – Tam Yanıt Oranı

PFS – Progresyonsuz Sağkalım (olayla orantılı, hastalık progresyonu/relaps veya herhangi bir sebepten ölüm)

^a indüksiyon sonunda

^b final analiz esnasında (medyan takip süresi 58 ay)

Keşfedici analizler BSA, kemoterapi ve cinsiyet alt gruplarındaki yanıt oranlarının ITT popülasyondan belirgin şekilde farklı olmadığını göstermiştir.

İmmünojenisite

MABTHERA subkütan formülasyonunun geliştirme programından sağlanan veriler, subkütan uygulama ardından anti-rituximab antikorların oluşumunun intravenöz uygulama sonrası gözlenene benzer olduğunu göstermektedir. SABRINA çalışmasında (BO22334), tedavinin indüklediği/artırdığı anti-rituximab antikorların insidansı düşüktür ve intravenöz ve subkütan gruplarda benzerdir (sırasıyla %1,9'a kıyasla %2). Tedavinin indüklediği/artırdığı anti-rHuPH20 antikorların insidansı intravenöz grubunda %8 ve subkütan grubunda %15'tir ve anti-rHuPH20 antikorlar açısından pozitif sonuç gösteren hastaların hiçbirisi nötralize edici antikorlar açısından pozitif sonuç göstermemiştir.

Anti-rHuPH20 antikorları olan hastaların genel oranının, her iki kohortta takip süresince genel olarak sabit kaldığı belirlenmiştir. MABTHERA subkütan formülasyon ile tedavinin ardından anti-rituximab antikorların veya anti-rHuPH20 antikorların gelişmesinin klinik ilişkisi bilinmemektedir.

Anti-rituximab ve anti-rHuPH20 antikorların varlığının güvenlik ve etkililik üzerinde belirgin bir etkisi görülmemiştir.

Non-Hodgkin lenfomada MABTHERA infüzyonluk çözelti konsantresi ile klinik etkililik ve güvenlik

Foliküler lenfoma

Kemoterapi ile kombinasyon halinde başlangıç tedavisi

Açık etiketli bir randomize çalışmada, daha önce tedavi uygulanmamış foliküler lenfoma olan toplam 322 hasta 8 döngü boyunca 3 haftada bir CVP kemoterapisi (750 mg/m² siklofosfamid, 1. gün maksimum 2 mg'ye kadar 1,4 mg/m² vinkristin ve 1-5. günlerde 40 mg/m²/gün prednizolon) veya CVP ile kombinasyon halinde 375 mg/m² MABTHERA (R-CVP) almak üzere randomize edilmiştir. MABTHERA, her tedavi döngüsünün birinci gününde uygulanmıştır. Toplam 321 hasta (162 R-CVP, 159 CVP) tedavi almış ve etkililik açısından analiz edilmiştir. Hastalar medyan 53 ay takip edilmiştir. R-CVP, primer sonlanım noktası olan tedavi başarısızlığına kadar geçen süre açısından CVP'ye göre anlamlı yarar sağlamıştır (27 aya karşı 6,6 ay, p<0,0001, log sıra testi). Tümör yanıtı (CR, CRu, PR) olan hastaların oranı CVP grubuna (%57,2) kıyasla R-CVP grubunda (%80,9) anlamlı şekilde yüksek olmuştur (p<0,0001 Ki Kare testi). R-CVP ile tedavi, hastalık progresyonu veya ölüme kadar geçen süreyi CVP'ye kıyasla sırasıyla 33,6 ay ve 14,7. ay olmak üzere anlamlı şekilde uzatmıştır (p<0,0001, log sıra testi). Medyan yanıt süresi R-CVP grubunda 37,7 ay ve CVP grubunda 13,5 ay olmuştur (p<0,0001, log sıra testi).

Genel sağkalım açısından tedavi grupları arasındaki fark anlamlı bir klinik farklılık (p=0,029, merkeze göre tabakalandırılmış log sıra testi) göstermiştir: 53 ayda sağkalım oranları R-CVP grubundaki hastalar için %80,9 ve CVP grubundaki hastalar için %71,1 olmuştur.

CVP dışındaki kemoterapi rejimleriyle (CHOP, MCP, CHVP/İnterferon-α) kombinasyon halinde MABTHERA kullanılan diğer üç randomize çalışmanın bulguları da yanıt oranları, zamana bağımlı parametreler yanı sıra genel sağkalım açısından anlamlı iyileşmeler olduğunu göstermiştir. Dört çalışmanın tamamına ait önemli bulgular Tablo 3'te özetlenmektedir.

Tablo 3. Foliküler lenfomada farklı kemoterapi rejimleri ile MABTHERA'nın yararını değerlendiren dört faz III randomize çalışmanın önemli bulgularına ilişkin özet

Çalışma	Tedavi, N	Medyan FU, ay	ORR, %	CR, %	Medyan TTF/PFS/EFS ay	OS oranları, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Medyan TTP: 14,7 33,6 p<0,0001	53 ay 71,1 80,9 p=0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Medyan TTF: 2,6 yıl Elde edilmemiştir p < 0,001	18 ay 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Medyan PFS: 28,8 Elde edilmemiştir p < 0,0001	48 ay 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Medyan EFS: 36 Elde edilmemiştir p < 0,0001	42 ay 84 91 p = 0,029

EFS – Olaysız Sağkalım

TTP – Progresyon veya ölüme kadar geçen süre

PFS – Progresyonsuz Sağkalım

TTF – Tedavi Başarısızlığına Kadar Geçen Süre

OS oranları – Analizler sırasında sağkalım oranları

İdame tedavisi

Daha önce tedavi uygulanmamış foliküler lenfoma

Prospektif, açık etiketli, uluslararası, çok merkezli bir faz III çalışmada daha önce tedavi uygulanmamış ilerlemiş foliküler lenfoma olan 1193 hastaya, araştırmacının tercihinine göre R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) veya R-FCM (n=44) ile indüksiyon tedavisi uygulanmıştır. Toplam 1078 hasta indüksiyon tedavisine yanıt vermiş, bu hastalardan 1018'i MABTHERA idame tedavisine (n=505) veya gözleme (n=513) randomize edilmiştir. İki tedavi grubu, başlangıçtaki özellikler ve hastalık durumu açısından iyi dengelenmiştir. MABTHERA idame tedavisi, hastalık progresyonuna kadar veya maksimum iki yıl boyunca 2 ayda bir 375 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda tek MABTHERA infüzyonundan oluşmuştur.

Önceden belirlenmiş bir primer analiz sırasında, randomizasyondan itibaren 25 aylık medyan gözlem süresi ardından MABTHERA idame tedavisi, daha önce tedavi uygulanmamış foliküler lenfoma olan hastalarda gözlem yapılmasına kıyasla, araştırmacı tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PFS) primer sonlanım noktası açısından klinik önemli ve istatistiksel anlamlı iyileşme sağlamıştır (Tablo 4).

Primer analizde MABTHERA ile idame tedaviden elde edilen anlamlı yarar ayrıca olaysız sağkalım (EFS), sonraki anti-lenfoma tedavisine kadar geçen süre (TNLT), sonraki kemoterapiye kadar geçen süre (TNCT) ve genel yanıt oranı (ORR) şeklindeki sekonder sonlanım noktalarında da görülmüştür (Tablo 4).

Çalışmadaki hastaların uzatılmış takip verileri (9 yıllık medyan takip süresi), MABTHERA'nın idame tedavisinde uzun süreli faydasını PFS, EFS, TNLT ve TNCT bakımından doğrulamıştır (Tablo 4).

Tablo 4. MABTHERA idame tedavisine karşı protokolle belirtilmiş primer analizde ve 9 yıllık medyan takibi (sonuç analizi) sonrasında etkililik sonuçlarına genel bakış

	Primer analiz (medyan takip: 25 ay)		Sonuç analizi (medyan takip: 9 yıl)	
	Gözlem MABTHERA N=513	N=505	Gözlem N=513	MABTHERA N=505
Primer etkililik Progresyonsuz sağkalım (medyan) log- sıra p değeri risk oranı (%95 GA) risk azalması	NR	NR	4,06 yıl	10,49 yıl
		<0,0001 0,5 (0,39; 0,64) %50		<0,0001 0,61 (0,52; 0,73) %39
Sekonder etkililik Genel sağkalım (medyan) log- sıra p değeri risk oranı (%95 GA) risk azalması	NR	NR	NR	NR
		0,7246 0,89 (0,45; 1,74) %11		0,7948 1,04 (0,77; 1,40) %-6
Olaysız geçen sağkalım (medyan) log- sıra p değeri risk oranı (%95 GA) risk azalması	38 ay	NR	4,04 yıl	9,25 yıl
		<0,0001 0,54 (0,43; 0,69) %46		<0,0001 0,64 (0,54; 0,76) %36
TNLT (medyan) log- sıra p değeri risk oranı (%95 GA) risk azalması	NR	NR	6,11 yıl	NR
		0,0003 0,61 (0,46; 0,8) %39		<0,0001 0,66 (0,55; 0,78) %34
TNCT (medyan) log- sıra p değeri risk oranı (%95 GA) risk azalması	NR	NR	9,32 yıl	NR
		0,0011 0,6 (0,44; 0,82) %40		0,0004 0,71 (0,59; 0,86) %39
Genel yanıt oranı*	%55	%74	%61	%79

chi-kare test p değeri olasılık oranı (%95 GA)	<0,0001 2,33 (1,73; 3,15)	<0,0001 2,43 (1,84; 3,22)
Tam yanıt (CR/Cru) oranı*	%48	%67
chi-kare test p değeri olasılık oranı (%95 GA)	<0,0001 2,21 (1,65; 2,94)	<0,0001 2,43 (1,8; 3,03)

*İdame/gözlemin sonunda; 73 aylık medyan takibine dayanan son analiz sonuçları.

FU:Takip; NR: klinik veri kesimi zamanında ulaşılammıştır, TNCT: bir sonraki kemoterapiye kadar geçen süre; TNL: bir sonraki anti-lenfoma tedavisine kadar geçen süre;

MABTHERA idame tedavisi, önceden tanımlanmış tüm test edilen alt gruplarda tutarlı yarar sağlamıştır: cinsiyet (erkek, kadın), yaş (<60, ≥60), FLIPI skoru (≤1, 2 veya ≥3), indüksiyon tedavisi (R-CHOP, R-CVP veya R-FCM) ve indüksiyon tedavisine verilen yanıtın niteliğinden (CR/CRu veya PR) bağımsızdır. İdame tedavinin yararına ilişkin eksploratuar analizler, yaşlı hastalarda (>70 yaş) etkinin daha az belirgin olduğunu göstermiştir ancak örneklem boyutları küçüktür.

Relapslı / Refrakter foliküler lenfoma

Prospektif, açık etiketli, uluslararası, çok merkezli bir faz III çalışmada relapslı/refrakter foliküler lenfoma olan 465 hasta CHOP (n=231) veya MABTHERA artı CHOP (R-CHOP; n=234) ile indüksiyon tedavisi almak üzere birinci basamağa randomize edilmiştir. İki tedavi grubu, başlangıçtaki özellikler ve hastalık durumu açısından iyi dengelenmiştir. İndüksiyon tedavisi ardından tam veya kısmi remisyon elde eden toplam 334 hasta, MABTHERA idame tedavisi (n=167) veya gözlem (n=167) şeklinde ikinci basamağa randomize edilmiştir. MABTHERA idame tedavisi, hastalık progresyonuna kadar veya maksimum iki yıl boyunca 3 ayda bir 375 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda tek MABTHERA infüzyonundan oluşmuştur.

Son etkililik analizi, çalışmanın her iki kısmına randomize edilen tüm hastaları içermiştir. İndüksiyon fazına randomize edilen hastalar için 31 aylık medyan gözlem süresinden sonra R-CHOP, CHOP'ye kıyasla relapslı/refrakter foliküler lenfoma olan hastalarda sonucu anlamlı şekilde iyileştirmiştir (bkz. Tablo 5).

Tablo 5. İndüksiyon fazı: R-CHOP'ye karşı CHOP için etkililik bulgularının genel özeti (31 aylık medyan gözlem süresi)

	CHOP	R-CHOP	p-değeri	Risk Azalması ¹⁾
Primer Etkililik				
ORR ²⁾	%74	%87	0,0003	Na
CR ²⁾	%16	%29	0,0005	Na
PR ²⁾	%58	%58	0,9449	Na

¹⁾ Değerler tehlike oranlarıyla hesaplanmıştır

²⁾ Araştırmacı tarafından değerlendirilen son tümör yanıtı. “Yanıt” için “primer” istatistiksel test, CR vs PR vs yanıt olmamasına ilişkin eğilim testidir (p<0,0001)

Kısaltmalar: NA, mevcut değil; ORR: genel yanıt oranı; CR: tam yanıt; PR: kısmi yanıt

Çalışmanın idame fazına randomize edilen hastalarda medyan gözlem süresi, idame randomizasyonundan itibaren 28 ay olmuştur. MABTHERA ile idame tedavi, tek başına gözleme kıyasla primer sonlanım noktası PFS (idame randomizasyonundan relapsa, hastalık progresyonuna veya ölüme kadar geçen süre) açısından klinik önemli ve istatistiksel anlamlı

iyileşme sağlamıştır ($p<0,0001$ log-sıra testi). Medyan PFS MABTHERA idame kolunda 42,2 aya karşı gözlem kolunda 14,3 ay olmuştur. Cox regresyon analizi kullanıldığında, progresif hastalık veya ölüm oluşma riski gözleme kıyasla MABTHERA idame tedavisiyle %61 azalmıştır (%95 GA; %45-%72). Kaplan-Meier ile hesaplanan 12 aydaki progresyonsuz oranlar MABTHERA idame grubunda %78 ve gözlem grubunda %57 olmuştur. Genel sağkalım konusunda yapılan bir analiz, gözleme kıyasla MABTHERA idamesinin anlamlı yarar gösterdiğini doğrulamıştır ($p=0,0039$ log-sıra testi). MABTHERA idame tedavisi ölüm riskini %56 azaltmıştır (%95 GA; %22-%75).

Tablo 6. İdame fazı: Gözleme karşı MABTHERA etkililik bulgularının genel özeti (28 aylık medyan gözlem süresi)

Etkililik Parametresi	Olaya Kadar Geçen Medyan Süre (Ay) için Kaplan-Meier Tahmini			Risk Azalması
	Gözlem (N = 167)	MABTHERA (N=167)	Log-Sıra p değeri	
Progresyonsuz Sağkalım (PFS)	14,3	42,2	<0,0001	%61
Genel Sağkalım	NR	NR	0,0039	%56
Yeni lenfoma tedavisine kadar geçen süre	20,1	38,8	<0,0001	%50
Hastalıksız sağkalım ^a	16,5	53,7	0,0003	%67
Alt Grup Analizi				
PFS				
CHOP	11,6	37,5	<0,0001	%71
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	%46
CR	14,3	52,8	0,0008	%64
PR	14,3	37,8	<0,0001	%54
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	%55
R-CHOP	NR	NR	0,0482	%56

NR: elde edilmemiş; ^a: yalnızca CR elde eden hastalar için geçerli

MABTHERA idame tedavisinin yararı, indüksiyon rejiminden (CHOP veya R-CHOP) veya indüksiyon tedavisine verilen yanıtın niteliğinden (CR veya PR) bağımsız şekilde, analiz edilen tüm alt gruplarda doğrulanmıştır (Tablo 6). MABTHERA idame tedavisi, CHOP indüksiyon tedavisine yanıt veren hastalarda (medyan PFS 37,5 ay vs 11,6 ay, $p<0,0001$) yanısıra R-CHOP indüksiyonuna yanıt verenlerde (medyan PFS 51,9 ay vs 22,1 ay, $p=0,0071$), medyan PFS'yi anlamlı şekilde uzatmıştır. Alt grupların küçük olmasına karşın MABTHERA idame tedavisi hem CHOP'ye yanıt veren, hem de R-CHOP'ye yanıt veren hastalarda genel sağkalım açısından anlamlı yarar sağlamıştır ancak bu gözlemin doğrulanması için daha uzun takip yapılmalıdır.

Difüz büyük B hücreli non-Hodgkin lenfoma

Randomize, açık etiketli bir çalışmada difüz büyük B hücreli lenfoma olan daha önce tedavi uygulanmamış toplam 399 yaşlı (60 ila 80 yaş) hasta, sekiz döngü boyunca 3 haftada bir standart CHOP kemoterapisi (750 mg/m² siklofosfamid, 50 mg/m² doksorubisin, 1. gün maksimum 2 mg olmak üzere 1,4 mg/m² vinkristin ve 1-5. günler 40 mg/m²/gün prednizolon) veya 375 mg/m² MABTHERA artı CHOP (R-CHOP) almıştır. MABTHERA, tedavi döngüsünün birinci günü uygulanmıştır.

Son etkililik analizinde tüm randomize hastalar (197 CHOP, 202 R-CHOP) yer almıştır ve medyan takip süresi yaklaşık 31 ay olmuştur. İki tedavi grubu, başlangıçtaki özellikler ve hastalık durumu açısından iyi dengelenmiştir. Son analiz, R-CHOP tedavisinin olaysız sağkalım süresi (primer etkililik parametresi; olaylar ölüm, lenfoma relapsı veya progresyonu ya da yeni bir anti-lenfoma tedavisine başlanması) açısından klinik önemli ve istatistiksel anlamlı iyileşmeyle ilişkili olduğunu doğrulamıştır (p=0,0001). Olaysız sağkalımın medyan süresine ilişkin Kaplan-Meier tahminleri, R-CHOP kolunda 35 aya karşı CHOP kolunda 13 ay olmuş, bu değerler %41 risk azalması olduğunu göstermiştir. 24 ayda, genel sağkalıma ilişkin tahminler R-CHOP kolunda %68,2'ye karşı CHOP kolunda %57,4 olmuştur. Genel sağkalım süresi konusunda 60 aylık medyan takip süresiyle yapılan sonraki bir analizde CHOP tedavisine göre R-CHOP tedavisinin yararı doğrulanmış (p=0,0071), risk azalması %32 bulunmuştur.

Sekonder parametrelerin (yanıt oranları, progresyonsuz sağkalım, hastalıksız sağkalım, yanıt süresi) analizi, CHOP'ye kıyasla R-CHOP'nin tedavi etkisini doğrulamıştır. 8. döngüden sonra tam yanıt oranı R-CHOP grubunda %76,2 ve CHOP grubunda %62,4 olmuştur (p=0,0028). Hastalık progresyonu riskinde %46 ve relaps riskinde %51 azalma olmuştur.

Tüm hasta alt gruplarında (cinsiyet, yaş, yaşa ayarlanmış IPI, Ann Arbor evresi, ECOG, β 2 mikroglobulin, LDH, albümin, B semptomları, bulk hastalık, ektranodal bölgeler, kemik iliği tutulumu) olaysız sağkalım ve genel sağkalım için risk oranları (CHOP'ye kıyasla R-CHOP) sırasıyla 0,95 ve 0,83'ten düşük olmuştur. R-CHOP, yaşa ayarlanmış IPI açısından hem yüksek, hem de düşük riskli hastalarda sonuçlarda iyileşmeler ile ilişkili olmuştur.

Klinik laboratuvar bulguları

HAMA açısından değerlendirilen 67 hastada yanıt belirlenmemiştir. ADA açısından değerlendirilen 356 hastanın %1,1'i (4 hasta) pozitif olmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Subkütan 375 mg/m², 625 mg/m² ve 800 mg/m² MABTHERA tek doz uygulaması ardından rituximabın farmakokinetik özellikleri, FL hastalarında intravenöz 375 mg/m² MABTHERA ile karşılaştırılmıştır. Subkütan uygulama ardından, rituximabın emilimi yavaştır ve maksimum konsantrasyonlar uygulamadan yaklaşık 3 gün sonra elde edilir. popPK analizi temelinde, mutlak biyoyararlanım %71 olarak tahmin edilmiştir. Rituximab maruziyeti, 375 mg/m² ila 800 mg/m² subkütan doz aralığında dozla orantısal olarak artmıştır. Klirens, dağılım hacmi ve eliminasyon yarılanma ömrü gibi farmakokinetik parametreler her iki formülasyonda benzer olmuştur.
Çalışma BP22333 (SparkThera)

İdame tedavinin parçası olarak, foliküler lenfoma (FL) olan hastalarda MABTHERA subkütan formülasyonun farmakokinetiğini, güvenliğini ve tolerabilitesini incelemek üzere yapılan iki aşamalı faz Ib çalışmadır.

Aşama 2’de 1400 mg sabit dozda MABTHERA subkütan formülasyon, indüksiyonda MABTHERA intravenöz formülasyona önceden yanıt vermiş FL hastalarına en az bir kür MABTHERA intravenöz formülasyon ardından, idame tedavi sırasında subkütan enjeksiyon olarak uygulanmıştır.

MABTHERA subkütan formülasyon ve MABTHERA intravenöz formülasyon için öngörülen medyan C_{maks} verileri Tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. BP22333 Çalışması (SparkThera): Emilim – MABTHERA IV’ye kıyasla MABTHERA SC’nin farmakokinetik parametreleri

	MABTHERA subkütan	MABTHERA intravenöz
Öngörülen medyan C_{maks} (q2m) $\mu\text{g/mL}$	201	209
Öngörülen medyan C_{maks} (q3m) $\mu\text{g/mL}$	189	184

Medyan T_{maks} , MABTHERA subkütan formülasyonda yaklaşık 3 gün olmuş, buna karşı intravenöz formülasyon için infüzyon sırasında veya infüzyonun sonlanmasına yakın oluşmuştur.

Çalışma BO22334 (SABRINA)

Daha önce tedavi uygulanmamış FL hastalarında, kemoterapiyle kombinasyon halinde ilk kür MABTHERA intravenöz formülasyonun ardından 3 haftalık aralıklarla indüksiyon boyunca 6 kür için subkütan yolla 1400 mg sabit dozda MABTHERA subkütan formülasyon uygulanmıştır. 7. kürde serum rituximab C_{maks} değeri iki tedavi kolu arasında benzer olmuş, intravenöz (İV) ve subkütan (SC) formülasyonlar için geometrik ortalama (%CV) değerleri sırasıyla 250,63 (19,01) $\mu\text{g/mL}$ ve 236,82 (29,41) $\mu\text{g/mL}$ ve elde edilen geometrik ortalama oran ($C_{maks,SC}/C_{maks,IV}$) 0,941 (%90 GA: 0,872, 1,015) bulunmuştur.

Dağılım/Eliminasyon:

BPP22333 ve BO22334 çalışmalarından geometrik ortalama $C_{çukur}$ ve geometrik ortalama EAA_{τ} değerleri Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo8. Dağılım/Eliminasyon – MABTHERA intravenöze kıyasla MABTHERA subkütanın farmakokinetik parametreleri

BP22333 Çalışması (SparkThera)				
	Geometrik ortalama $C_{çukur}$ (q2m) $\mu\text{g/mL}$	Geometrik ortalama $C_{çukur}$ (q3m) $\mu\text{g/mL}$	Geometrik ortalama $EAA\tau_{döngü 2}$ (q2m) $\mu\text{g.gün/mL}$	Geometrik ortalama $EAA\tau_{döngü 2}$ (q3m) $\mu\text{g.gün/mL}$
MABTHERA subkütan formülasyon	32,2	12,1	5430	5320
MABTHERA intravenöz formülasyon	25,9	10,9	4012	3947
BO22334 Çalışması (SABRINA)				
	Geometrik ortalama 8. döngüde doz öncesi $C_{çukur}$ değerleri $\mu\text{g/mL}$		Geometrik ortalama 7. döngüde EAA değerleri $\mu\text{g.gün/mL}$	
MABTHERA subkütan formülasyon	134,6		3778	
MABTHERA intravenöz formülasyon	83,1		2734	

Tek ajan olarak veya kemoterapiyle kombinasyon halinde MABTHERA tek veya çoklu infüzyonları, subkütan ve/veya intravenöz MABTHERA alan 403 foliküler lenfoma hastalarında yapılan bir popülasyon farmakokinetiği analizinde, spesifik olmayan klerens (CL_1), B hücrelerin veya tümör yükünün katılımda bulunduğu ilk spesifik klerens (CL_2) ve santral kompartman dağılım hacmi (V_1) sırasıyla 0,194 L/gün, 0,535 L/gün ve 4,37 L/gün olmuştur. MABTHERA subkütan formülasyonun tahmini medyan terminal eliminasyon yarılanma ömrü 29,7 gün olmuştur (aralık 9,9-91,2 gün).

Analiz veri kümesi, çalışma BP22333'ten (277 hastadan 3736 numune) ve BO22334'ten (126 hastadan 2267 numune) subkütan ve/veya intravenöz MABTHERA uygulanmış 403 hastaya ait toplam 6003 ölçülebilir numune içermektedir. 29 (% 0,48) doz sonrası gözlem (hepsi BP22333 çalışmasından) tayin limitinin altında çıkmıştır. Başlangıç B hücre sayısı dışında eksik bir kovaryant değer bulunmamaktadır. Başlangıç tümör yükü ile ilgili veriler yalnızca çalışma BO22334'teki hastalar için mevcuttur.

Özel popülasyonlar

Klinik çalışma BO22334'te, düşük, orta ve yüksek vücut yüzey alanı (BSA) (düşük $BSA \leq 1,7 \text{ m}^2$; $1,7 \text{ m}^2 < \text{orta } BSA < 1,9 \text{ m}^2$; yüksek $BSA \geq 1,9 \text{ m}^2$) olan hastalarda sırasıyla 2,29, 1,31 ve 1,41 $C_{çukur}$ oranı ile birlikte rituximab subkütan formülasyon 1400 mg q3w ve rituximab intravenöz formülasyon 375 mg/m² q3w arasında, 7. kürde raporlanan, vücut boyutu ve maruziyet oranları arasında bir etki gözlenmiştir. Karşılık gelen $EAA\tau$ oranları 1,66, 1,17 ve 1,32'dir.

Rituximab farmakokinetiğinin yaş ve cinsiyete klinik olarak anlamlı bir bağımlılığı bulunmamaktadır.

Anti-ilac antikorları yalnızca 13 hastada saptanmıştır ve klerenste herhangi bir klinik önemli artışa neden olmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Rituximabın B hücreler üzerindeki CD20'ye yüksek düzeyde spesifik olduğu gösterilmiştir. Sinomolgüs maymunlarında yapılan toksisite çalışmaları, periferik kandaki ve lenfoid dokudaki B hücrelerin beklenen farmakolojik deplesyonu dışında bir etki göstermemiştir.

Sinomolgüs maymunlarında 100 mg/kg'ye kadar dozlarda (gestasyonun 20-50.günlerinde tedavi) gelişim toksisitesi çalışmaları yapılmıştır ve rituximab nedeniyle fetüs üzerinde toksisite kanıtı göstermemiştir. Bununla birlikte, fetüslerin lenfoid organlarındaki B hücrelerin doza bağımlı farmakolojik deplesyonu olduğu, postnatal devam ettiği ve etkilenmiş yenidoğanlarda IgG seviyesinde bir azalmanın eşlik ettiği gözlenmiştir. Bu hayvanlarda B hücre sayıları doğumdan sonra 6 ay içinde normale dönmüş ve immünizasyona reaksiyonu kısıtlandırmamıştır.

Mutajenisiteyi incelemek üzere standart testler yapılmamıştır çünkü bu tip testler bu molekül ile alakalı değildir. Rituximabın karsinojenik potansiyelini belirlemek amacıyla uzun dönem hayvan çalışmaları yapılmamıştır. Rituximab veya rHuPH20'nin fertilite üzerine etkilerinin belirlenmesi üzerine spesifik çalışmalar yapılmamıştır. Genel olarak, sinomolgüs maymunlarıyla yürütülen toksisite çalışmalarında, erkek veya kadın üreme organlarında zararlı etki görülmemiştir. Ek olarak, rHuPH20'nin sperm kalitesi üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür.

Farelerdeki embriyofetal gelişim çalışmalarında, insan terapötik maruziyetini aşmaya yeterli düzeyde sistemik maruziyetlerde rHuPH20'nin fetüs ağırlığında ve implantasyonlarda azalmalara yol açtığı görülmüştür. rHuPH20'ye sistemik maruziyete bağlı dismorfogenez (yani teratogenez) kanıtı bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Rekombinant insan hiyaluronidaz (rHuPH20)
L-histidin
L-histidin hidroklorür monohidrat
alfa,alfa-trehaloz dihidrat
L-metiyonin
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

MABTHERA subkütan formülasyon ile polipropilen veya polikarbonat enjektör gereçleri veya paslanmaz çelik transfer ve enjeksiyon iğneleri ve polietilen Luer konitipalar arasında geçimsizlik gözlenmemiştir.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon:

36 ay.

İlk açıldıktan sonra:

Flakondan enjektöre aktarıldıktan sonra, MABTHERA subkütan formülasyon çözeltisi fiziksel ve kimyasal olarak 2°C-8°C’de 48 saat boyunca ve ardından, diffüz gün ışığında 30°C’de 8 saat boyunca stabildir.

Mikrobiyolojik açıdan bu ürünün hemen kullanılması gerekir. Hemen kullanılmazsa, hazırlama işlemi kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullar altında gerçekleştirilmelidir. Kullanım sırasındaki saklama süreleri ve kullanım öncesindeki koşullar kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2°C-8°C’de) saklayınız. Dondurmayınız. Güneş ışığından korumak için flakonun dış ambalajında saklayınız.

Tıbbi ürünün ilk açıldıktan sonraki saklama koşulları için bölüm 6.3’e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum üst kapağı ve plastik döndür-aç diski olan bütill kauçuk tıpalı renksiz 15 mL’lik Tip I cam flakon.

Bir flakon, 11,7 mL çözeltide 1400 mg rituximab içerir (1400 mg/11,7 mL).

1 flakon içeren ambalajlarda.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

MABTHERA steril, koruyucu maddeler içermeyen, , tek dozluk flakonlarda bulunur. Flakonların üzerine, doz, uygulama yolu ve endikasyonun belirtildiği, soyularak çıkan etiketler yapıştırılmıştır. Bu etiketler flakondan çıkartılarak kullanmadan önce enjektöre yapıştırılmalıdır. Enjektörlerin ve diğer tıbbi kesici aletlerin kullanımı ve imhası konusunda aşağıdaki noktalara sıkı şekilde uyulmalıdır:

- İğneler ve enjektörler asla tekrar kullanılmamalıdır
- Kullanılan tüm iğneler ve enjektörler kesici kabına (delinmeye dayanıklı çöp kutusu) atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’ne” uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi
Uniq İstanbul,
Ayazağa Cad. No:4, D/101
Maslak 34396, Sarıyer- İstanbul
Tel: (0 212) 366 90 00

Faks: (0 212) 285 22 00

8. RUHSAT NUMARASI

2015/455

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.05.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ