

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MABTHERA 100 mg/10 mL IV İnfüzyon İçin Konsantre Çözelti İçeren Flakon

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 10 mL'lik çözelti içinde 100 mg rituximab içerir.
Çözeltinin her mL'sinde 10 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 spesifik viral inaktivasyon ve çıkarma prosedürlerini içerecek şekilde afinite kromatografisi ve iyon değiştirme ile saflaştırılır.

Yardımcı maddeler:

1 mL konsantre çözelti' de

- Sodyum sitrat dihidrat: 7,35 mg/mL
- Sodyum klorür : 9 mg/ mL
- Sodyum hidroksit : pH ayarı için y.m.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti içeren flakon.

Çözelti, pH değeri 6,2 - 6,8; osmolaritesi 324 - 396 mOsmol/kg olan, berrak, renksiz bir sıvıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Hodgkin-dışı Lenfoma (NHL)

- Daha önce tedavi edilmemiş evre III-IV foliküler lenfomalı yetişkin hastalarda kemoterapi ile kombinasyon halinde

- İndüksiyon tedavisine yanıt veren foliküler lenfomalı yetişkin hastalarda idame tedavisi olarak
- Kemoterapiye dirençli veya kemoterapiden sonra ikinci kez veya daha fazla nüks oluşan evre III-IV foliküler lenfomalı yetişkin hastalarda monoterapi olarak
- CD20 pozitif, difüz büyük B hücreli lenfomalı yetişkin hastalarda CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon) kemoterapi şemasına ek olarak
- Daha önce tedavi edilmemiş ileri evre CD20 pozitif difüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), Burkitt lenfoma (BL) / Burkitt lösemi (olgun B hücreli akut lösemi) (BAL), Burkitt-like lenfoması (BLL) olan pediyatrik hastaların (yaşı 6 aydan 18 yıla kadar olan hastalar) tedavisinde kemoterapi ile birlikte kullanılması endikedir.

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)

MABTHERA daha önce tedavi edilmemiş ve relaps/refrakter yetişkin KLL hastalarının tedavisinde kemoterapi ile kombinasyon halinde endikedir. Daha önce MABTHERA dahil monoklonal antikorlarla tedavi edilen hastalar veya önceki MABTHERA ile kombine kemoterapi tedavisine dirençli hastalar için etkililik ve güvenlik konusunda yalnızca kısıtlı veri mevcuttur.

Daha fazla bilgi için Bölüm 5.1'e bakınız.

Granulamatoz Polianjiitis (GPA) ve Mikroskopik Polianjiitis (MPA)

Siklofosfamide dirençli veya siklofosfamid tedavisi verilemeyen ciddi, aktif granulamatoz polianjiitis (GPA, Wegener granülomatozu olarak da bilinir) ve mikroskopik polianjiitis (MPA)'i olan yetişkin hastaların tedavisinde glukokortikoidlerle kombine olarak MABTHERA kullanılır.

Ciddi, aktif GPA (Wegener) ve MPA'sı olan pediyatrik hastalarda (2 yaşından 18 yaşına kadar olan hastalar) remisyon indüksiyonu için glukokortikoidlerle kombinasyon halinde endikedir.

Pemfigus Vulgaris

Orta ila şiddetli Pemfigus Vulgarisli (PV) yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

MABTHERA, acil uygulama için tüm resüsitasyon olanaklarının bulunduğu bir ortamda deneyimli bir sağlık mesleği mensubunun yakın gözetimi altında uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Premedikasyon ve profilaksi:

Tüm endikasyonlar

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

*Hodgkin dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemi*Hodgkin dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemili (KLL) yetişkin hastalarda, MABTHERA glukortikoid içeren kemoterapiyle kombinasyon halinde verilmiyorsa, glukokortikoidlerle premedikasyon göz önünde bulundurulmalıdır.

Hodgkin dışı lenfomalı pediyatrik hastalarda, parasetamol ve H1 antihistaminik (difenhidramin veya eşdeğeri) ile premedikasyon, MABTHERA infüzyonunun başlamasından 30 ila 60 dakika önce uygulanmalıdır. Ayrıca Tablo 1' de belirtildiği şekilde prednizon verilmelidir.

KLL hastaları için, tümör lizis sendromu (TLS) riskini azaltmak amacıyla tedavi başlangıcından 48 saat öncesinde yeterli hidrasyon ve ürikostatik uygulanmaya başlanması ile profilaksi önerilmektedir. Lenfosit sayıları $> 25 \times 10^9/L$ olan tüm KLL hastalarında akut infüzyon reaksiyonları ve/veya sitokin salınım sendromunun oranını ve ciddiyetini azaltmak amacıyla, MABTHERA infüzyonundan kısa bir süre önce 100 mg i.v. prednizon/prednizolon uygulanması önerilmektedir.

*Granulamatoz polianjiitis (GPA) ve mikroskopik polianjiitis (MPA) ve pemfigus vulgaris*GPA veya MPA hastaları veya pemfigus vulgaris hastalarında infüzyonla ilişkili reaksiyonların görülme sıklığını ve şiddetini azaltmak için her MABTHERA infüzyonundan 30 dakika önce tamamlanacak şekilde 100 mg i.v. metilprednizolon uygulanmalıdır.

Yetişkin GPA veya MPA hastalarında MABTHERA'nın ilk infüzyonundan önce 1 ila 3 günlük 1.000 mg i.v./gün metilprednizolon uygulanması önerilmektedir (metilprednizolonun son dozu MABTHERA'nın ilk infüzyonu ile aynı günde verilebilir). Ardından 4 haftalık MABTHERA indüksiyon tedavisi sırasında ve sonrasında oral prednizon 1 mg/kg/gün (en fazla 80 mg/gün ve daha sonra klinik duruma göre mümkün olduğunca hızlı bir şekilde azaltılır) uygulanmalıdır.

Uygun görülürse, yetişkin ve pediyatrik GPA/MPA hastalarına veya yetişkin PV hastalarına MABTHERA tedavisi sırasında ve sonrasında Pnömosistis jiroveci pnömoni (PJP) profilaksisi önerilmektedir.

GPA veya MPA'sı olan pediyatrik hastalarda, ilk MABTHERA IV infüzyonundan önce, şiddetli vaskülit semptomlarını tedavi etmek için metilprednizolon üç gün süreyle 30 mg/kg/gün (1 g/gün'ü geçmemek üzere) IV yolla verilmelidir.

I.v. metilprednizolon uygulamasının tamamlanmasının ardından, pediyatrik hastalar oral prednizon 1 mg/kg/gün (60 mg/gün'ü geçmemek üzere) almalı ve klinik ihtiyaca göre mümkün olduğunca hızlı bir şekilde doz azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Hastaya reçete edilen uygun formülasyonun (intravenöz veya subkutan formülasyon) verildiğinden emin olmak için tıbbi ürünün etiketleri kontrol edilmelidir.

Tedavi sırasında doz ayarlamaları

MABTHERA dozunda herhangi bir azaltma önerilmemektedir. MABTHERA, kemoterapi ile kombine halde uygulandığında, kemoterapötik ilaçlar için geçerli standart doz azaltmaları yapılmalıdır.

Hodgkin-dışı lenfoma

Foliküler Hodgkin-dışı lenfoma:

Kombinasyon tedavisi:

Daha önce tedavi edilmemiş veya relaps/refrakter foliküler lenfoma hastaları için herhangi bir kemoterapi ile kombinasyon halinde önerilen MABTHERA dozu, 8 küre kadar her kürede 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır.

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

İdame tedavisi:

Daha önce tedavi edilmemiş foliküler lenfoma

Daha önce tedavi edilmemiş ve indüksiyon tedavisine yanıt vermiş foliküler lenfomalı hastalarda idame tedavisi olarak önerilen MABTHERA dozu: hastalık progresyonuna kadar 2 ayda bir (son doz indüksiyon tedavisinden 2 ay sonra başlayarak) veya maksimum iki yıllık bir süre boyunca (toplam 12 infüzyon) 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır.

Relaps/Refrakter (Nükseden/Dirençli) foliküler lenfoma

İndüksiyon tedavisine yanıt vermiş olan relaps/refrakter foliküler lenfomalı hastalarda idame tedavisi olarak önerilen MABTHERA dozu: hastalık ilerleyene kadar ya da maksimum iki yıl süresince (en çok 8 kür olarak), üç ayda bir (son doz indüksiyon tedavisinden 3 ay sonra başlayarak) 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır.

Monoterapi:

Relaps/Refrakter (Nükseden/Dirençli) foliküler lenfoma

Evre III-IV foliküler lenfoma olan, kemoterapiye dirençli veya kemoterapiden sonra ikinci kez veya daha fazla nüks oluşan yetişkin hastalar için indüksiyon tedavisi olarak kullanılan MABTHERA monoterapisinin önerilen dozu: 4 hafta süreyle haftada bir kere i.v. infüzyon yoluyla verilen 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır.

Relaps/refrakter foliküler lenfoma için MABTHERA monoterapisi ile geçmiş tedaviye yanıt veren hastalarda MABTHERA monoterapisiyle yeniden tedavi için önerilen doz: 4 hafta süreyle haftada bir kere i.v. infüzyon yoluyla verilen 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Yetişkin Difüz büyük B hücreli Hodgkin-dışı lenfoma

MABTHERA, CHOP kemoterapisi ile kombinasyon şeklinde kullanılmalıdır. Önerilen MABTHERA dozu, her kemoterapi kürünün 1. gününde, 8 kür için, CHOP rejiminin glukokortikoid bileşeni i.v. yoldan uygulandıktan sonra verilmek üzere, 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır. Difüz büyük B hücreli Hodgkin-dışı lenfoma olgularında MABTHERA'nın diğer kemoterapilerle kombinasyon halinde kullanımının güvenliliği ve etkililiğine ait veri yoktur.

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)

Daha önce tedavi edilmemiş ve relaps/refrakter hastalar için kemoterapiyle kombinasyon halinde önerilen MABTHERA dozu, toplam 6 kür olmak üzere, ilk tedavi kürünün 0. gününde uygulanan 375 mg/m² vücut yüzey alanı ve sonrasındaki her kürün 1. gününde uygulanan 500 mg/m² vücut yüzey alanıdır. Kemoterapi, MABTHERA infüzyonundan sonra verilmelidir.

Granulamatoz polianjiitis (Wegener) (GPA) ve Mikroskobik polianjiitis (MPA)

Yetişkin remisyon indüksiyonu

GPA ve MPA'sı olan yetişkin hastalarda remisyon tedavisinin başlatılması için önerilen MABTHERA dozu, 4 hafta boyunca haftada bir intravenöz infüzyon olarak uygulanan 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır (toplam 4 infüzyon).

Yetişkin idame tedavisi

MABTHERA ile remisyon indüksiyonunu takiben, GPA ve MPA'sı olan yetişkin hastalarda idame tedavisine son MABTHERA infüzyonundan en geç 16 hafta sonra başlanmalıdır.

Diğer standart bakım immunosupresanları ile remisyon indüksiyonunu takiben, hastalık remisyonunu takip eden 4 haftalık dönemde MABTHERA idame tedavisine başlanmalıdır.

MABTHERA, iki hafta arayla iki 500 mg i.v. infüzyonu olarak uygulanmalı ve ardından her 6 ayda bir 500 mg i.v. infüzyonu olarak uygulanmalıdır. Hastalar, remisyon sağlandıktan (klinik belirti ve semptomların olmaması) sonra en az 24 ay boyunca MABTHERA almalıdır. Nüks açısından daha yüksek risk altında olabilecek hastalar için, doktorlar 5 yıla kadar daha uzun bir MABTHERA idame tedavisini düşünmelidir.

Pemfigus Vulgaris

Pemfigus vulgaris tedavisi için önerilen MABTHERA dozu 1000 mg'dır, i.v. infüzyon olarak uygulanır, ardından iki hafta sonra glukokortikoidlerin giderek azaltılması ile kombinasyon halinde ikinci bir 1000 mg i.v. infüzyonu yapılır.

İdame tedavisi

500 mg i.v. idame infüzyonu 12. ve 18. aylarda ve daha sonra gerekirse klinik değerlendirmeye göre 6 ayda bir uygulanmalıdır.

Nüks tedavisi

Nüks durumunda hastalara 1000 mg i.v. verilebilir. Hekim, klinik değerlendirmeye dayanarak hastanın glukokortikoid dozunu sürdürmeyi veya artırmayı da düşünmelidir.

Sonraki infüzyonlar, önceki infüzyonu takip eden 16 haftadan daha erken olmamak kaydıyla uygulanabilir.

Uygulama şekli:

Tüm endikasyonlar

MABTHERA sadece ona ayrılmış damar yoluyla, tek başına intravenöz infüzyonla, tüm resüsitasyon olanaklarının eksiksiz olarak hazır bulunduğu bir ortamda ve uzman bir hekimin yakın gözetimi altında uygulanmalıdır.

Hazırlanmış infüzyon çözeltilerini i.v. puşe veya bolus yoluyla uygulamayınız (bkz. Bölüm 6.6).

Hastalar, sitokin salınım sendromu başlangıcı açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Özellikle şiddetli dispne, bronkospazm veya hipoksi şeklinde şiddetli reaksiyon belirtileri gelişen hastalarda infüzyon derhal kesilmelidir. Hodgkin-dışı lenfomalı hastalar daha sonra, uygun laboratuvar testleri ile tümör lizis sendromu belirtileri açısından ve göğüs röntgeni ile pulmoner infiltrasyon açısından değerlendirilmelidir. Tüm hastalarda semptomlar tamamen düzelene kadar ve laboratuvar değerleriyle göğüs röntgeni bulguları normalleşene dek infüzyona tekrar başlanmamalıdır. Ayrıca infüzyona başlangıç olarak daha önce uygulananın en fazla yarısı kadar bir hızda yeniden başlanmalıdır. Aynı şiddetli advers reaksiyonlar ikinci kez meydana gelirse tedavinin durdurulması yönünde bir karar vaka bazında ciddi olarak düşünülmelidir.

Hafif veya orta dereceli infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (İİR) (Bölüm 4.8), genelde infüzyon hızının azaltılmasına yanıt vermektedir. Semptomlar düzeldikten sonra infüzyon hızı arttırılabilir.

Yetişkin Hodgkin-dışı lenfoma, kronik lenfositik lösemi, pemfigus vulgaris, yetişkin ve pediyatrik granulatamatoz polianjiitis (GPA) ve mikroskobik polianjiitis (MPA)

İlk infüzyon

Önerilen ilk infüzyon hızı 50 mg/saat'tir; ilk 30 dakikadan sonra, 30 dakikada bir 50 mg/saat'lik artışlarla hız maksimum 400 mg/saat'e çıkarılabilir.

İzleyen infüzyonlar

Sonraki MABTHERA infüzyonlarına 100 mg/saat hızıyla başlanabilir ve daha sonra her 30 dakikada bir 100 mg/saat'lik artışlarla oran maksimum 400 mg/saat'e çıkarılabilir.

Hodgkin-dışı Lenfoma - Pediyatrik hastalar

İlk infüzyon

Önerilen ilk infüzyon hızı 0,5 mg/kg/saat'tir (maksimum 50 mg/saat); ilk 30 dakikadan sonra, eğer aşırı duyarlılık veya infüzyonla ilişkili reaksiyon gözlenmezse 30 dakikada bir 0,5 mg/kg/saat'lik artışlarla hız maksimum 400 mg/saat'e çıkarılabilir.

İzleyen infüzyonlar

Sonraki MABTHERA infüzyonlarına 1 mg/kg/saat hızıyla başlanabilir (maksimum 50 mg/saat) ve daha sonra her 30 dakikada bir 1 mg/kg/saat'lik artışlarla oran maksimum 400 mg/saat'e çıkarılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Hodgkin-dışı lenfoma

Daha önce tedavi görmemiş, ileri evre CD20 pozitif DBBHL/BL/BAL/BLL olan pediyatrik hastalarda (yaşı 6 aydan 18 yıla kadar olan hastalar), MABTHERA sistemik Lenfom Malin B (LMB) kemoterapisi ile kombinasyon halinde kullanılmalıdır (bkz. Tablo 1 ve 2). Önerilen MABTHERA dozu, i.v. infüzyon olarak uygulanan 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır. Vücut yüzey alanı dışında MABTHERA doz ayarlaması gerekli değildir.

MABTHERA'nın pediyatrik hastalarda (yaşı 6 aydan 18 yıla kadar olan hastalar) güvenliliği ve etkililiği için daha önce tedavi edilmemiş ileri evre CD20 pozitif DBBHL/BL/BAL/BLL dışındaki endikasyonlarda veri bulunmamaktadır. Yalnızca 3 yaşın altındaki hastalar için kısıtlı veri mevcuttur (bkz. Bölüm 5.1).

MABTHERA 6 aydan küçük CD20 pozitif difüz büyük B hücreli lenfomalı pediyatrik hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Tablo 1 Hodgkin-dışı lenfomalı pediyatrik hastalarda MABTHERA pozolojisi

Kür	Tedavi günü	Uygulama detayları
Ön faz (COP)	MABTHERA verilmez	-
İndüksiyon kürü (COPDAM1)	2. gün (ön fazın 6. gününe karşılık gelir) 1. MABTHERA infüzyonu	1. indüksiyon kürü sırasında, prednizon kemoterapi kürünün bir parçası olarak verilir ve MABTHERA'dan önce uygulanmalıdır.
	1.gün 2. MABTHERA infüzyonu	MABTHERA, ilk MABTHERA

		infüzyonundan 48 saat sonra verilecektir.
İndüksiyon kürü 2 (COPDAM2)	2. gün 3. MABTHERA infüzyonu	2. indüksiyon küründe, MABTHERA uygulaması sırasında prednizon verilmez.
	1. gün 4. MABTHERA infüzyonu	Üçüncü MABTHERA infüzyonundan 48 saat sonra MABTHERA verilecektir.
Konsolidasyon kürü 1 (CYM/CYVE)	1. gün 5. MABTHERA infüzyonu	MABTHERA uygulaması sırasında prednizon verilmez.
Konsolidasyon kürü 2 (CYM/CYVE)	1. gün 6. MABTHERA infüzyonu	MABTHERA uygulaması sırasında prednizon verilmez.
İdame kürü 1 (M1)	Konsolidasyon kürü 2'nin (CYVE) 25 ila 28. günleri MABTHERA verilmez.	Konsolidasyon kürü 2 (CYVE) den sonra periferik değerler $MNS > 1 \times 10^9/L$ ve trombositler $> 100 \times 10^9/L$ olduğunda idame kürü 1 e başlanabilir.
İdame kürü 2 (M2)	İdame kürünün 1'in (M1) 28. Günü MABTHERA verilmez.	-
MNS = Mutlak Nötrofil Sayısı; COP = Siklofosfamid, Vinkristin, Prednizon; COPDAM = Siklofosfamid, Vinkristin, Prednizolon, Doksorubisin, Metotreksat; CYM = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), Metotreksat; CYVE = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VEposide (VP16)		

Tablo 2 Hodgkin-dışı lenfomalı pediyatrik hastalar için tedavi planı: MABTHERA ile Eşzamanlı Kemoterapi

Tedavi planı	Hasta evrelemesi	Uygulama detayları
Grup B	LDH düzeyi yüksek ($>N \times 2$) Evre III, Evre IV MS negatif	Ön faz ve takiben 4 kür: $3g/m^2$ HDMTX ile 2 indüksiyon kürü ve 2 konsolidasyon kürü
Grup C	Grup C1: B-AL MS negatif, Evre IV ve BAL MS pozitif ve BOS negatif	Ön faz ve takiben 6 kür: $8g/m^2$ HDMTX ile indüksiyon kürü (COPADM), 2 konsolidasyon kürü (CYVE) ve 2 idame kürü (M1 ve M2)
	Grup C3: BAL BOS pozitif, Evre IV BOS pozitif	
28 gün aralıklarla verilen idame kürleri dışında, kan sayımı düzeliş hastanın durumu izin verir vermez ardışık kürler verilmelidir.		

BAL = Burkitt lösemi (olgun B hücreli akut lösemi); BOS = Beyin Omurilik Sıvısı; MS = Merkezi Sinir Sistemi; HDMTX = Yüksek doz Metotreksat; LDH = Laktik Asit Dehidrojenaz

Granulamatoz polianjiitis (Wegener) (GPA) ve Mikroskobik polianjiitis (MPA)

Remisyon indüksiyonu

Şiddetli, aktif GPA veya MPA'sı olan pediatrik hastalarda remisyon tedavisinin başlatılması için önerilen MABTHERA dozu, 4 hafta boyunca haftada bir i.v. infüzyon olarak uygulanan 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır.

Pediatrik hastalarda (2 yaşından 18 yaşına kadar olan hastalar) MABTHERA'nın güvenliliği ve etkililiği, şiddetli, aktif GPA veya MPA dışındaki endikasyonlarda belirlenmemiştir.

Yaygın, aşı ile önlenabilir çocukluk çağı hastalıkları (örn. kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve çocuk felci) aşılarına karşı yetersiz bir bağışıklık yanıtı olasılığı bulunduğundan, şiddetli, aktif GPA veya MPA'sı olan 2 yaşından küçük pediatrik hastalarda MABTHERA kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya ürünün içindeki herhangi bir maddeye veya mürin proteinlerine aşırı duyarlılık olması durumunda.

Aktif, ciddi enfeksiyonlarda (bkz. Bölüm 4.4).

İmmün sistemi ciddi şekilde baskılanmış hastalarda.

Yalnızca granulamatoz polianjiitis, mikroskobik polianjiitis ve pemfigus vulgariste kullanımı için; ciddi kalp yetmezliğinde (New York Kalp Birliği sınıflandırılmasında Sınıf IV) veya ciddi, kontrol edilemeyen kalp hastalığında (diğer kardiyovasküler hastalıklar için bkz. Bölüm 4.4).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UYARILAR

Ölümcül İnfüzyon Reaksiyonları

MABTHERA infüzyonları ciddi, ölümcül olabilen infüzyon reaksiyonları ile sonuçlanabilir. MABTHERA infüzyonu sonrasındaki 24 saat içinde ölüm vakaları görülmüştür. Ölümcül infüzyon reaksiyonlarının yaklaşık % 80'i ilk infüzyonla ilişkili olarak görülmüştür. İnfüzyon sırasında hastaları dikkatlice gözlemleyiniz. Derece 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)

Hodgkin dışı lenfoma (NHL) hastalarının MABTHERA tedavisi sonrasında, TLS sonucu, diyaliz gerektiren ve ölümle sonuçlanan akut renal yetmezlik görülebilir.

Ciddi Mukokütanöz Reaksiyonlar

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

Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML)

MABTHERA kullanan hastalarda PML ile sonuçlanan John Cunningham (JC) virüsü aktivasyonu ve ölüm meydana gelebilir.

Hepatit B Virüs (HBV) Reaktivasyonu

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

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)

MABTHERA'nın romatoid artrit ve otoimmün hastalıkların (sistemik lupus eritematozus (SLE) ve vaskülit dahil) tedavisi için kullanımı sonrasında ve (hastaların çoğunun MABTHERA'yı kemoterapi ile kombinasyon şeklinde veya hematopoietik kök hücre naklinin bir parçası olarak kullandığı) NHL ve KLL'de MABTHERA'nın kullanımı sırasında çok seyrek ölümcül PML vakaları bildirilmiştir. Hastalar, herhangi yeni veya kötüleşen nörolojik semptomlar açısından veya PML'yi düşündürebilecek belirtiler açısından düzenli aralıklarla izlenmelidir. PML'den şüphelenilmesi durumunda, PML olasılığı 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, JC Viral DNA için beyin omurilik sıvısı (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. Hastanın farkında olmadığı

semptomları fark edebilmeleri nedeniyle, hastaların ayrıca eşleri ve hastaya bakanlar 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.

Kardiyak rahatsızlıklar

MABTHERA ile tedavi edilen hastalarda göğüs ağrısı, atriyal çarpıntı ve fibrilasyon gibi kardiyak aritmiler, kalp yetmezliği ve/veya miyokard enfarktüsü görülmüştür. Bu nedenle, bir kardiyak hastalık ve/veya kardiyotoksik kemoterapi geçmişi olan hastalar yakından takip edilmelidir (aşağıdaki infüzyonla ilişkili reaksiyonlar kısmına bakınız).

Enfeksiyonlar

MABTHERA'nın etki mekanizması ve normal immün yanıtın sağlanmasında B hücrelerinin önemli rol oynadığı bilgisine dayanarak, MABTHERA tedavisi sonrasında hastalarda artmış enfeksiyon riski vardır (bkz. Bölüm 5.1). MABTHERA tedavisi ile ölümcül, ciddi enfeksiyonlar meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.8). MABTHERA aktif, şiddetli enfeksiyonu (örn. tüberküloz, sepsis ve fırsatçı enfeksiyonlar, bkz. Bölüm 4.3) bulunan veya bağışıklığı ciddi derecede zayıflamış hastalara (örneğin, CD4 veya CD8 seviyelerinin çok düşük olduğu hastalar) uygulanmamalıdır. Doktorlar, tekrarlayan veya kronik enfeksiyon öyküsü bulunan veya hastayı ciddi enfeksiyonlara eğilimli hale getirecek şekilde altta yatan koşullara (örneğin, hipogamaglobulinemi) sahip hastalarda kullanırken dikkatli olmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). MABTHERA tedavisi başlatılmadan önce immünoglobülin düzeylerinin tespit edilmesi önerilmektedir.

MABTHERA tedavisini takiben enfeksiyon bulguları ve semptomları gösteren hastalar derhal değerlendirilmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. MABTHERA tedavisinin sonraki kürü verilmeden önce hastalar olası enfeksiyon riskleri açısından tekrar değerlendirilmelidir.

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML) hakkında bilgi için yukarıdaki PML başlığına bakınız.

Rituximab kullanımını takiben ölüm dahil enteroviral meningoensefalit vakaları bildirilmiştir.

Hepatit B enfeksiyonları

MABTHERA tedavisi alan hastalarda, ölümle sonuçlananlar da dahil olmak üzere hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir. Bu hastaların çoğu ayrıca sitotoksik kemoterapiye maruz kalmıştır. Relaps/refrakter KLL hastalarında yapılan bir çalışmadan sağlanan kısıtlı veriler, MABTHERA tedavisinin ayrıca primer hepatit B enfeksiyonlarının sonucunu kötüleştirebildiğini göstermektedir.

MABTHERA ile tedaviye başlanmadan önce bütün hastalar hepatit B virüsü (HBV) açısından taramalıdır. Bu ölçümler en azından hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) durumu ve hepatit B çekirdek antikoru (HBcAb) durumunu içermelidir. Bunlar yerel kılavuzlara

göre diğer uygun markörler ile tamamlanabilir. Aktif hepatit B hastalığı olan hastalar MABTHERA ile tedavi edilmemelidir. Pozitif hepatit B serolojisi olan hastalar (HBsAg veya HBcAb) tedavi başlangıcından önce karaciğer hastalıkları uzmanına danışmalıdır ve bu hastalar hepatit B reaktivasyonunun önlenmesi için yerel tıbbi standartlara göre takip edilmeli ve yönetilmelidir.

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.

Deri reaksiyonları

Toksik Epidermal Nekroliz (Lyell Sendromu) ve Stevens-Johnson Sendromu gibi bazılarının ölümcül sonuçları olabilen ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). MABTHERA ile ilişkili olmasından şüphelenilen bu gibi durumlarda tedavi kalıcı olarak durdurulmalıdır.

Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemi

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

MABTHERA sitokinler ve/veya diğer kimyasal araçların salınımı ile ilişkili olabilen infüzyona bağlı reaksiyonlar ile ilişkilendirilmektedir. Sitokin salınım sendromu klinik olarak akut aşırı duyarlılık reaksiyonlarından ayırt edilemeyebilir.

Sitokin salınım sendromu, tümör lizis sendromu ve anafilaktik ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarını içeren bu reaksiyon dizisi aşağıda tanımlanmaktadır.

MABTHERA'nın intravenöz formülasyonunun pazarlama sonrası kullanımı sırasında ilk intravenöz MABTHERA infüzyonunun başlangıcından sonra 30 dakika ila 2 saat arasında değişen sürelerde başlayan, ölümcül sonucu olan şiddetli infüzyona bağlı reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar pulmoner olaylar ile karakterizedir ve bazı durumlarda hızlı tümör lizis sendromunu ve ateş, üşüme, sertlik, hipotansiyon, ürtiker, anjiyoödem ve diğer semptomlara ek olarak tümör lizis sendromu özelliklerini içermiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Şiddetli sitokin salınım sendromu ateş, titreme, kasılma, ürtiker ve anjiyoödem 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 fazla risk altında olabilirler ve bu hastalar daha dikkatli tedavi edilmelidirler. Şiddetli sitokin salınım 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 salınım sendromunun tekrarlamasıyla sonuçlanmıştır.

Özellikle şiddetli sitokin salınım sendromu açısından yüksek risk altında olabilecek, KLL'si olan hastalar gibi yüksek tümör yükü veya dolaşımında 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.

İnfüzyonla ilişkili tüm advers reaksiyon tipleri, tedavi uygulanan hastaların %77'sinde gözlenmiştir (hastaların %10'unda hipotansiyon ve bronkospazmın eşlik ettiği sitokin salınım sendromu dahil, bkz. Bölüm 4.8). Bu semptomlar genellikle MABTHERA infüzyonunun kesilmesiyle ve bir antipiretik, 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 salınım sendromuna bakınız.

Hastalara intravenöz yolla protein verilmesinden sonra anafilaktik reaksiyonlar veya diğer aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Sitokin salınım sendromunun tersine, gerçek aşırı duyarlılık reaksiyonları tipik şekilde infüzyona başlanmasından sonra dakikalar içinde oluşur. MABTHERA uygulaması sırasındaki 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 salınım sendromunun klinik belirtilerine (yukarıda tanımlanmıştır) benzer görünebilir. Aşırı duyarlılığa bağlı reaksiyonlar, sitokin salınımına bağlı reaksiyonlardan daha az sıklıkta bildirilmiştir.

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

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

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.

İmmünizasyonlar

NHL ve KLL 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 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 %76) düşük oranda yanıt gerçekleşmiştir. Her iki hastalık arasındaki benzerlikler dikkate alındığında, KLL olan hastalar için benzer bulgular öngörülebilir fakat klinik çalışmalarda incelenmemiştir.

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.

Pediyatrik popülasyon

3 yaşının altındaki hastalar için kısıtlı veri mevcuttur. Daha fazla bilgi için Bölüm 5.1'e bakınız.

Granulamatoz Polianjiitis (Wegener) (GPA), Mikroskobik Polianjiitis (MPA) ve Pemfigus Vulgaris

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

MABTHERA, sitokinlerin ve/veya diğer kimyasal mediyatörlerin salıverilmesine bağlı olabilen infüzyonla ilişkili reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir.

Pazarlama sonrası koşullarda, romatoid artrit olan hastalarda ölümcül sonuçlara neden olabilen infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlar bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda romatoid artrit hastalarında bildirilen infüzyona bağlı olguların çoğu hafif ve orta ciddiyette olmuştur. En yaygın semptomlar baş ağrısı, kaşıntı, boğazda tahriş, kızarıklık, döküntü, ürtiker, hipertansiyon ve pireksidir. Genel olarak, herhangi bir tedavi kürünün birinci infüzyonunun ardından herhangi bir infüzyon reaksiyonu yaşayan hastaların oranı, ikinci infüzyonun ardından görülene oranla daha yüksek olmuştur. İİR insidansı sonraki kürlerle azalmıştır (bkz. Bölüm 4.8). Bildirilen reaksiyonlar MABTHERA infüzyonunun hızının azaltılması ya da kesilmesine ve bir antipiretik, antihistaminik ve seyrek olarak oksijen, intravenöz serum fizyolojik veya bronkodilatörün ve gerektiğinde glukokortikoidlerin uygulanmasına bağlı olarak genellikle geri dönüşümlü olmuştur. Önceden kalp sorunları bulunan ve önceden kardiyopulmoner advers reaksiyon yaşamış olan hastalar dikkatlice izlenmelidir. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonun ciddiyetine göre ve gereken müdahaleye göre, MABTHERA kullanımı geçici veya kalıcı olarak bırakılmalıdır. Olguların çoğunda, semptomlar tamamen giderildiğinde, infüzyon hızı %50 oranında (örn. 100 mg/saatten 50 mg/saat hızına) azaltılarak infüzyona devam edilebilir.

MABTHERA uygulaması sırasındaki alerjik reaksiyon olgularında acil kullanım için, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tedavisine yönelik tedaviler örn. epinefrin (adrenalin), antihistaminikler ve glukokortikoidler kullanıma hazır bulundurulmalıdır.

Orta şiddette kalp yetmezliği (NYHA sınıf III) veya ciddi, kontrol altına alınmamış kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda MABTHERA kullanımıyla ilgili güvenlik verisi bulunmamaktadır. MABTHERA ile tedavi edilen hastalarda, atriyal fibrilasyon ve flutter ile anjina pectoris gibi önceden mevcut olan iskemik kardiyak koşulların belirti verdiği gözlemlenmiştir. Bu sebeple, MABTHERA tedavisinden önce, bilinen bir kardiyak öyküsü olan ve önceden kardiyopulmoner advers reaksiyon yaşamış olan hastalarda, infüzyon reaksiyonlarından kaynaklanan kardiyovasküler komplikasyonların riski dikkate alınmalı

ve hastalar uygulama sırasında dikkatle gözlenmelidir. MABTHERA infüzyonu sırasında hipotansiyon oluşabileceğinden, MABTHERA infüzyonu öncesindeki 12 saatlik süre boyunca herhangi bir antihipertansif ilacın alınmamış olmasına dikkat edilmelidir.

GPA ve MPave pemfigus vulgarisi olan hastalarda infüzyonla ilgili reaksiyonlar, klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde Romatoid artrit hastalarında görülenlere benzer olmuştur (bkz. Bölüm 4.8).

Geç nütropeni

Her MABTHERA küründen önce ve tedavinin sonlandırılması ardından 6 aya kadar düzenli olarak ve enfeksiyon belirti veya semptomlarının görülmesi üzerine, kan nötrofil ölçümü yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

İmmünizasyon

Hekimler, MABTHERA tedavisinden önce hastanın aşılama durumunu değerlendirmelidir. Hastaların MABTHERA tedavisine başlamadan önce güncel aşılama kılavuzlarına uygun olarak aşılama önerilmektedir. Aşılama, ilk MABTHERA uygulamasından en az 4 hafta önce tamamlanmış olmalıdır.

MABTHERA tedavisini takiben canlı viral aşılarda yapılan immünizasyonun güvenliliği üzerinde çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle MABTHERA tedavisi sırasında veya periferik B hücre depresyonu varken, canlı virüs aşılılarıyla aşılama yapılması önerilmemektedir.

MABTHERA ile tedavi edilen hastalar canlı olmayan aşılarda aşılabilirler ancak canlı olmayan aşılarda yanıt oranları düşebilir. Randomize bir çalışmada, MABTHERA ve metotreksat ile tedavi edilen RA hastaları ile yalnızca metotreksat alan hastalar MABTHERA kullanımından en az 6 ay sonra aşılandıklarında, tetanoz hatırlatıcı antijenine karşı benzer yanıt oranı (%39'a karşılık %42), pnömokokkal polisakkarid aşısı (en az 2 pnömokokkal antikor serotipine karşı %43'e karşılık %82) ve KLH neoantijenine (%47'ye karşılık %93) karşı ise azalmış yanıt oranı göstermişlerdir. MABTHERA tedavisi sırasında canlı olmayan aşılama gerekli olursa, bunlar sonraki MABTHERA kürüne başlanmadan en az 4 hafta önce tamamlanmalıdır.

Malignite

İmmunomodülatör ilaçlar malignite riskini arttırabilir. Bununla birlikte, mevcut veriler, otoimmün endikasyonlarda kullanılan rituximab için, altta yatan otoimmün durumla halihazırda ilişkili olan malignite riskinin ötesinde, artan bir malignite riskini işaret etmemektedir.

Yardımcı maddeler

MABTHERA, flakon başına 11,5 mmol (263,2 mg) sodyum ihtiva eder. Sodyum miktarı 1 mmol'den (23 mg) fazladır. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

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.

KLL hastalarında, MABTHERA ile kombine kullanımın fludarabin veya siklofosfamidin farmakokinetiği üzerine bir etkisinin olmadığı, bununla birlikte fludarabin veya siklofosfamidin de MABTHERA farmakokinetiği üzerine görünür bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

B hücre depresyonu 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 immunoglobulinlerinin 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 yenidoğandaki 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 depresyonu ve lenfositopeni bildirilmiştir. Benzer etkiler hayvan çalışmalarında da gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bu sebeplerle MABTHERA, potansiyel fayda riskten fazla olmadığı sürece gebe kadınlarda uygulanmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Rituximabın anne sütüne geçip geçmediğine dair sınırlı veriler sütte çok düşük rituximab konsantrasyonlarının (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, rituximabın 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 bu etkinin beklenmesi gerektiğini göstermez.

4.8 İstenmeyen etkiler

Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemi hastalarından edinilen deneyimler

Güvenlilik profilinin özeti

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 kombinasyonuyla tedavi edilmiştir.

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

Enfeksiyöz olaylar (ağırlıklı şekilde bakteriyel ve viral), yapılan klinik çalışmalar sırasında NHL hastalarının yaklaşık %30-55'inde ve KLL hastalarının %30-50'sinde meydana gelmiştir.

En sık bildirilen veya gözlenen ciddi advers reaksiyonlar:

- Infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (sitokin salınım 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).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Tek başına veya kemoterapiyle kombinasyon halinde MABTHERA ile bildirilen AİR'lerin sıklıkları aşağıdaki tabloda özetlenmektedir. 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 verilerden hareketle 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 3 NHL ve KLL 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 Pnömositosis 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 salınım 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			
Sinir sistemi hastalıkları		parestezi, hipostezi, ajitasyon, insomnia, vazodilatasyon, baş dönmesi, anksiyete	disgözi		periferik nöropati, fasiyal sinir felci ⁶	kraniyal nöropati, diğer duyarların 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 bozukluklar ^{5 ve 7}	kalp yetmezliği ^{5 ve 7}	
Vasküler hastalıklar		hipertansiyon, ortostatik hipotansiyon, hipotansiyon			vaskülit (ağırıklı 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
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, +alopesi	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 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, kızarıklık, kırıklık, soğuk algınlığı sendromu, +yorgunluk, +nöbet titremesi, +çoklu organ yetmezliği ⁵	infüzyon yeri ağrısı			

Laboratuvar bulguları	azalmış IgG düzeyleri					
Her bir istenmeyen etki için görülme sıklığı, sadece ciddi (derece ≥ 3 Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) yaygın toksisite kriterleri) reaksiyonların dayandırıldığı “+” ile işaretlenmiş terimler haricinde, her dereceden (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 gözlemde 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.						

Aşağıdaki istenmeyen reaksiyonlar, klinik çalışmalar sırasında advers olaylar olarak rapor edilmiştir, bununla birlikte, kontrol kollarına kıyasla MABTHERA kollarında benzer ya da daha düşük oranda rapor edilmiştir: hematotoksisite, nötropenik enfeksiyon, üriner sistem enfeksiyonu, duyuşal bozukluk, pireksi.

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, rinit, 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 pectoris veya konjestif kalp yetmezliği veya şiddetli kardiyak bozukluklar (kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, atriyal fibrilasyon) gibi önceden var olan kardiyak hastalıkların, pulmoner ödemin, çoklu organ yetmezliğinin, tümör lizis sendromunun, sitokin salınım sendromunun, böbrek yetmezliğinin ve solunum yetmezliğinin şiddetlenmesi çok az veya bilinmeyen bir sıklıkta bildirilmiştir. Infüzyon ile ilgili semptomların insidansı, sonraki infüzyonlarla önemli ölçüde azalmış ve MABTHERA (içeren) tedavinin sekizinci kürüyle %1’den daha aza inmiştir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

Enfeksiyonlar

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

Randomize çalışmaların MABTHERA içeren kolunda Herpes zoster'in yanı sıra lokalize olmuş kandida enfeksiyonları daha yüksek bir insidansla bildirilmiştir. MABTHERA monoterapisi ile tedavi edilen hastaların %4'ünde şiddetli enfeksiyonlar raporlanmıştır. Gözlem grubu ile karşılaştırıldığında, MABTHERA ile 2 yıla kadarki idame tedavisi sırasında derece 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 ölümlerle 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. Hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir, bu vakaların çoğunluğu sitotoksik kemoterapi ile birlikte MABTHERA alan hastalarda görülmüştür. Relaps/refrakter KLL hastalarında, derece 3/4 hepatit B enfeksiyonunun (reaktivasyon ve primer enfeksiyon) insidansı R-FC'de %2'ye karşı FC'de %0 olmuştur. 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 (derece 3/4), %1,1'inde anemi ve %1,7'sinde trombositopeni bildirilmiştir. MABTHERA ile yapılan 2 yıla kadarki idame tedavisi sırasında, gözlem ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir insidansla lökopeni (%2'ye karşı %5, derece 3/4) ve nötropeni (%4'e karşı %10, derece 3/4) bildirilmiştir. Trombositopeni insidansı düşüktür (<1, derece 3/4) ve tedavi kolları arasında farklı değildir. MABTHERA'nın kemoterapi ile birlikte kullanıldığı çalışmalarda tek başına kemoterapi ile karşılaştırıldığında derece 3/4 lökopeni (%79 CHOP'a karşı %88 R-CHOP, %12 FC karşı %23 R-FC), nötropeni (%14 CVP'ye karşı %24 R-CVP, %88 CHOP'a karşı %97 R-CHOP, daha önce tedavi edilmemiş KLL'de %19 FC'ye karşı %30 R-FC) , pansitopeni (daha önce tedavi edilmemiş KLL'de %1 FC'ye karşılık %3 R-FC) 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. Daha önce tedavi uygulanmamış ve relaps/refrakter KLL'de yapılan çalışmalar, MABTHERA artı FC tedavisini takiben, R-FC ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %25'inde nötropenin (son dozun ardından 24. ve 42. gün arasında nötrofil sayısının $1 \times 10^9/L$ altında olması şeklinde tanımlanmıştır) uzun sürdüğünü veya geç başlangıçlı (daha önce uzun süreli nötropeni olmayan veya 42. günden önce iyileşmiş hastalarda, son dozdan >42 gün sonra nötrofil sayısının $1 \times 10^9/L$ altında olması şeklinde tanımlanmıştır) olduğunu göstermiştir. Anemi insidansı için bildirilmiş herhangi bir farklılık yoktur. MABTHERA'nın son infüzyonundan sonra dört haftadan uzun süren bazı geç nötropeni vakaları bildirilmiştir. KLL birinci basamak çalışmasında, Binet C evresindeki hastalarda FC kolu ile karşılaştırıldığında (%71 FC'ye karşı %83 R-FC) R-FC kolunda daha fazla advers olay yaşanmıştır. Relaps/refrakter KLL çalışmasında, FC

grubundaki hastaların %9'una karşılık R-FC grubunda hastaların %11'inde derece 3/4 trombositopeni bildirilmiştir.

Waldenström makroglobulinemi hastalarında MABTHERA ile yapılan çalışmalarda, tedavi başladıktan sonra serum IgM düzeylerinde hiperviskozite ve ilgili semptomlarla ilişkili olabilecek geçici artışlar gözlenmiştir. Bu geçici IgM artışları genellikle 4 ay içinde en azından başlangıç düzeyine 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 derece 3 veya 4 aritmi (ventriküler ve supraventriküler taşikardi dahil) ve anjina pectoris bildirilmiştir. İdame tedavisi sırasında, derece 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 reaksiyon (atriyal fibrilasyon, miyokard enfarktüsü, sol ventrikül yetersizliği, miyokardiyal iskemi dahil) olarak kardiyak olaylar bildirilmiştir. Kemoterapi ile birlikte MABTHERA'nın değerlendirildiği çalışmalarda derece 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 derece 3 ve 4 kardiyak olayların insidansında hiçbir farklılık gözlenmemiştir. KLL'de, birinci basamak çalışma (%4 R-FC, %3 FC) ve relaps/refrakter çalışmanın (%4 R-FC, %4 FC) her ikisinde de derece 3 veya 4 toplam kardiyak bozukluk insidansı düşüktür.

Solunum sistemi

Bazıları ölümle sonuçlanabilen interstisyel akciğer hastalığı vakaları bildirilmiştir.

Nörolojik bozukluklar

Tedavi periyodu sırasında (en çok sekiz kür boyunca R-CHOP'tan 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. KLL'de, birinci basamak çalışması (%4 R-FC, %4 FC) ve relaps/refrakter çalışmanın (%3 R-FC, %3 FC) her ikisinde de derece 3 veya 4 toplam sinir sistemi bozukluğu insidansı düşüktür.

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, immunosupresif tedavi ve/veya kemoterapi dahil PRES/RPLS için bilinen risk faktörleridir.

Gastrointestinal hastalıklar

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

IgG düzeyleri

Relaps/refrakter foliküler lenfomada MABTHERA idame tedavisinin değerlendirildiği klinik bir çalışmada, medyan IgG seviyeleri hem gözlem grubunda hem de MABTHERA grubunda indüksiyon tedavisinden sonra normal değerin 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 periyodunun başından sonuna kadar MABTHERA grubunda yaklaşık %60 olmuştur.

MABTHERA ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda hipogammaglobulinemi gözlemlenmiştir. Bazı vakalar şiddetlidir ve uzun-vadeli immunoglobulin ikame tedavisi gerekmiştir. Pediyatrik hastalarda uzun vadeli B hücresi eksikliğinin sonuçları bilinmemektedir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Toksik Epidermal Nekroliz (Lyell Sendromu) ve Stevens-Johnson Sendromu gibi bazılarının ölümcül sonuçları olabilen ciddi cilt reaksiyonları çok nadir olarak bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

MABTHERA monoterapisi

Geriatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri)

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

Büyük hacimli (bulky) hastalık (tutulan lenf nodunun çok büyük olması):

Büyük hacimli hastalığı olan kişilerde, derece 3/4 AİR görülme insidansı, büyük hacimli hastalığı olmayanlardan daha yüksektir (%15,4'e karşı %25,6). Herhangi bir derecede 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 derecede AİR ve derece 3/4 AİR)

MABTHERA kombinasyon tedavisi

Geriatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri)

Daha önce tedavi uygulanmamış veya relaps/refrakter KLL olan yaşlı hastalarda derece 3/4 kan ve lenf sistemi advers olaylarının insidansı, daha genç (65 yaşın altında) hastalar ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur.

Pediyatrik DBBHL/BL/BAL/BLL deneyimleri

Güvenlilik profilinin özeti

Daha önce tedavi edilmemiş ileri evre CD20 pozitif DBBHL/BL/BAL/BLL 'li pediyatrik hastalarda (yaşı 6 aydan 18 yıla kadar olan hastalar) MabThera ile birlikte veya tek başına Lenfom Malin B kemoterapisinin (LMB) çok merkezli, açık etiketli bir randomize çalışması yapılmıştır.

Toplam 309 pediyatrik hastaya MABTHERA verilmiş ve güvenlik analizi popülasyonuna dahil edilmiştir. MABTHERA ile LMB kemoterapi koluna randomize edilen veya çalışmanın tek kol kısmına kaydedilen pediyatrik hastalara 375 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda MABTHERA verilerek ve toplam altı MABTHERA i.v. infüzyonu uygulanmıştır (iki başlangıç kürünün her birinde iki tane ve LMB planının iki konsolidasyon kürünün her birinde bir tane).

MABTHERA'nın daha önce tedavi edilmemiş ileri evre CD20 pozitif DBBHL/BL/BAL/BLL'li pediyatrik hastalarda (yaşı 6 aydan 18 yıla kadar olan hastalar) güvenlik profili, yetişkin NHL ve KLL hastalarında bilinen güvenlik profili ile genel olarak tip, yapı ve şiddet açısından tutarlıdır. MABTHERA'nın kemoterapiye eklenmesi tek başına kemoterapiye kıyasla enfeksiyonlar (sepsis dahil) dahil olmak üzere bazı olayların riskinde artışa neden olmuştur.

Granulatoz Polianjiitis (GPA) ve Mikroskopik Polianjiitis (MPA) deneyimleri

MABTHERA'nın yetişkin ve pediyatrik GPA/MPA hastalarındaki genel güvenlik profili, 3 klinik çalışma ve pazarlama sonrası gözlemlerdeki hastalardan elde edilen verilere dayanmaktadır.

Yetişkin remisyon indüksiyonu (GPA/MPA çalışma 1)

GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 1), 99 hasta MABTHERA (375 mg/m², 4 hafta boyunca haftada bir) ve glukokortikoidler ile GPA/MPA remisyon indüksiyonu için tedavi edilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

“Yaygın” ve “çok yaygın” sıklık kategorisi ile Tablo 4’te listelenen GPA/MPA çalışma 1 advers reaksiyonları, MABTHERA grubunda $\geq$ %5 insidansında ve karşılaştırma grubundan daha yüksek sıklıkta oluşan advers olaylardır.

Yalnızca pazarlama sonrası gözlemlerde tespit edilen ve sıklığı tahmin edilemeyen advers reaksiyonlar “bilinmiyor” altında listelenmektedir. Dipnotlara bakınız.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Tablo 4 GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 1) 6 ay içinde, MABTHERA alan hastaların $\geq 5\%$ 'inde (Rituximab n=99), karşılaştırma grubundan daha yüksek sıklıkta veya pazarlama sonrası gözetim boyunca oluşan advers ilaç reaksiyonları

MedDRA Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		İdrar yolu enfeksiyonları, bronşit, herpes zoster, nazofarenjit	Ciddi viral enfeksiyon ^{1,2} , enteroviral meningoensefalit ¹
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Trombositopeni	
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Sitokin salınım sendromu	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Hiperkalemi	
Psikiyatrik hastalıkları	Uykusuzluk		
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi, titreme		
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon	Kızarıklık	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Öksürük, dispne, epistaksis	Burun tıkanıklığı	
Gastrointestinal hastalıkları	İshal	Dispepsi, konstipasyon	
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Akne	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas spazmları, artralji, sırt ağrısı	Kas zayıflığı, kas-iskelet ağrısı, ekstremitelerde ağrı	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Periferik ödem		
Laboratuvar bulguları		Hemoglobinde azalma	

¹Pazarlama sonrası gözetim boyunca gözlemlenmiştir.
²Ayrıca aşağıdaki enfeksiyonlar bölümüne bakınız.

Yetişkin idame tedavisi (GPA/MPA çalışma 2)

GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 2) şiddetli, aktif GPA ve MPA'sı olan toplam 57 yetişkin hasta, remisyonun sürdürülmesi için MABTHERA ile tedavi edilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Tablo 5 GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 2) MABTHERA alan hastaların $\geq 5\%$ 'inde (Rituximab=57) ve karşılaştırma grubundan daha yüksek sıklıkta veya pazarlama sonrası gözetim boyunca oluşan advers ilaç reaksiyonları

MedDRA sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Bronşit	Rinit	Ciddi viral enfeksiyon ^{1,2} , Enteroviral meningoensefalit ¹
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		Dispne	
Gastrointestinal hastalıkları		İshal	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları		Pireksi, grip benzeri hastalık, periferik ödem	
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürle ilgili komplikasyonlar	İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar ³		

¹Pazarlama sonrası gözetim boyunca gözlemlenmiştir.

²Ayrıca aşağıdaki enfeksiyonlar bölümüne bakınız.

³İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlarla ilgili ayrıntılar, seçilmiş advers reaksiyonlar bölümünde verilmektedir.

Genel güvenlik profili, GPA/MPA dahil olmak üzere onaylanmış otoimmün endikasyonlarda MABTHERA için iyi oluşturulmuş güvenlik profili ile tutarlıdır. Genel olarak, MABTHERA kolundaki hastaların %4'ü tedavinin kesilmesine neden olan advers olaylar yaşamıştır. MABTHERA kolundaki yan etkilerin çoğu hafif veya orta şiddettedir. MABTHERA kolundaki hiçbir hastada ölümcül yan etki görülmemiştir.

Advers olay olarak kabul edilen ve en yaygın olarak bildirilen olaylar, infüzyonla ilgili reaksiyonlar ve enfeksiyonlardır.

Uzun dönem takip (GPA/MPA çalışma 3)

Uzun dönem gözleme dayalı bir güvenlik çalışmasında, 97 GPA/MPA hastası, doktorlarının standart uygulamasına ve takdirine göre 4 yıla kadar MABTHERA (ortalama 8 infüzyon [aralık 1-28]) ile tedavi görmüştür. Genel güvenlik profili, MABTHERA'nın RA ve GPA/MPA'daki yerleşik güvenlik profili ile tutarlıdır ve yeni advers reaksiyon bildirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Ciddi, aktif GPA veya MPA'sı olan 25 pediyatrik hastada açık etiketli, tek kollu bir çalışma yürütülmüştür. Genel çalışma periyodu, toplamda 4,5 yıla kadar en az 18 aylık takip ile 6 aylık bir remisyon indüksiyon aşamasından oluşmaktadır. Takip aşamasında, araştırmacının takdirine bağlı olarak MABTHERA verilmiştir (25 hastadan 17'si ek MABTHERA tedavisi almıştır). Diğer immünosupresif tedavilerle eş zamanlı tedaviye izin verilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Advers ilaç reaksiyonları $\geq$ %10'luk bir insidanda meydana gelen advers olaylar olarak kabul edilmiştir. Bunlara şunlar dahildir: enfeksiyonlar (remisyon indüksiyon aşamasında 17 hasta [%68]; genel çalışma süresinde 23 hasta [%92]), İİR'ler remisyon indüksiyon aşamasında (15 hasta [%60]; 17 hasta [%68] genel çalışma periyodunda) ve bulantı (remisyon indüksiyon fazında 4 hasta [%16]; genel çalışma periyodunda 5 hasta [%20]).

Genel çalışma dönemi boyunca, MABTHERA'nın güvenlik profili, remisyon indüksiyon aşamasında bildirilenle tutarlıdır.

MABTHERA'nın pediyatrik GPA veya MPA hastalarındaki güvenlik profili, yetişkin GPA veya MPA dahil olmak üzere onaylanmış otoimmün endikasyonlarda yetişkin hastalarda bilinen güvenlik profili ile tip, yapı ve şiddet açısından tutarlıdır.

Seçilmiş advers reaksiyonlar

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 1; remisyon indüksiyonu çalışması) infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (İİR'ler), güvenlik popülasyonunda infüzyon sonrası 24 saat içinde oluşan ve araştırmacı tarafından infüzyonla ilgili kabul edilen herhangi bir advers olay olarak tanımlanmıştır. 99 hasta MABTHERA ile tedavi edilmiş ve %12'sinde en az bir İİR oluşmuştur. Tüm İİR'ler, CTC Derece 1 veya 2 olmuştur. En yaygın İİR'ler; sitokin salınım sendromu, kızarıklık, boğaz tahrişi ve titreme olmuştur. MABTHERA, bu olayların insidansını ve şiddetini azaltabilen intravenöz glukokortikoidlerle kombinasyon halinde verilmiştir.

GPA/MPA Çalışması 2'de (yetişkin idame çalışması), MABTHERA kolundaki 7/57 (%12) hasta infüzyonla ilişkili en az bir reaksiyon yaşamıştır. İİR semptomlarının insidansı, ilk infüzyon sırasında veya sonrasında (%9) en yüksektir ve sonraki infüzyonlarla azalmıştır (<%4). Tüm İİR semptomları hafif veya orta derecededir ve çoğu sistem organ sınıflandırmasının Solunum, Göğüs bozuklukları ve Mediastinal bozukluklardan ve Deri ve Deri Altı Doku bozukluğu advers olaylarından rapor edilmiştir.

GPA veya MPA'lı pediyatrik hastalarda yapılan klinik çalışmada, bildirilen İİR'ler ağırlıklı olarak ilk infüzyonda (8 hasta [%32]) görülmüştür ve daha sonra MABTHERA infüzyonlarının sayısıyla zamanla azalmıştır (ikinci infüzyonla %20, üçüncü infüzyonla %12 ve dördüncü infüzyonla %8). Remisyon indüksiyon fazı sırasında bildirilen en yaygın İİR semptomları şunlardır: baş ağrısı, döküntü, burun akıntısı ve ateş (her semptom için %8). İİR'lerin gözlenen semptomları, MABTHERA ile tedavi edilen yetişkin GPA veya MPA hastalarında bilinenlere benzerdir. İİR'lerin çoğunluğu Derece 1 ve Derece 2 idir, ciddi olmayan iki Derece 3 İİR vardır ve herhangi bir Derece 4 veya 5 İİR rapor edilmemiştir. Bir hastada ciddi bir Derece 2 İİR (tedaviyle düzelen genel ödem) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Enfeksiyonlar

GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 1), 99 MABTHERA hastasında genel enfeksiyon oranı, 6 aylık primer sonlanım noktasında 100 hasta yılında yaklaşık 237 olmuştur (%95 GA 197-285). Enfeksiyonlar ağırlıklı olarak hafif ila orta şiddette olmuş ve çoğunlukla üst solunum yolu enfeksiyonları, herpes zoster ve idrar yolu enfeksiyonlarını içermiştir. Ciddi enfeksiyonların oranı 100 hasta yılında yaklaşık 25 olmuştur. MABTHERA grubunda en sık bildirilen ciddi enfeksiyon, sıklık %4 olmak üzere pnömonidir.

GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 2), MABTHERA kolundaki 30/57 (%53) hasta enfeksiyon yaşamıştır. Tüm dereceli enfeksiyonların insidansı kollar arasında benzerdir. Enfeksiyonlar ağırlıklı olarak hafif ila orta şiddettedir. MABTHERA kolundaki en yaygın enfeksiyonlar arasında üst solunum yolu enfeksiyonları, gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonları ve herpes zoster yer almaktadır. Ciddi enfeksiyon insidansı her iki kolda da benzerdir (yaklaşık %12). MABTHERA grubunda en sık bildirilen ciddi enfeksiyon, hafif veya orta derecede bronşittir.

Şiddetli, aktif GPA ve MPA'sı olan pediyatrik hastalarda yapılan klinik çalışmada, bildirilen enfeksiyonların %91'i ciddi değildir ve %90'ı hafif ila orta derecedir.

Genel fazdaki en yaygın enfeksiyonlar şunlardır: üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) (%48), grip (%24), konjonktivit (%20), nazofarenjit (%20), alt solunum yolu enfeksiyonları (%16), sinüzit (%16), viral ÜSYE (%16), kulak enfeksiyonu (%12), gastroenterit (%12), farenjit (%12), idrar yolu enfeksiyonu (%12). 7 hastada (%28) ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir ve en sık bildirilen olaylar olarak grip (2 hasta [%8]) ve alt solunum yolu enfeksiyonu (2 hasta [%8]) dahil edilmiştir.

Pazarlama sonrası deneyimde, MABTHERA ile tedavi edilen GPA/MPA hastalarında ciddi viral enfeksiyonlar bildirilmiştir.

Maligniteler

GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 1), MABTHERA tedavisi uygulanan hastalarda malignite insidansı, çalışmanın ortak kapatılma tarihinde (son hasta takip dönemini tamamladığında) 100 hasta yılında 2 olmuştur. Standardize insidans oranları temelinde malignitelerin insidansı, ANCA ile ilişkili vaskülit olan hastalarda daha önce bildirilene benzer görünmektedir.

Pediyatrik klinik çalışmada, 54 aya kadar takip süresi olan hiçbir malignite bildirilmemiştir.

Kardiyovasküler advers reaksiyonlar

GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 1), kardiyak olaylar, 6 aylık primer sonlanım noktasında 100 hasta yılı başına yaklaşık 273 oranında (%95 GA 149-470) oluşmuştur. Ciddi kardiyak olayların oranı 100 hasta yılı başına 2,1 olmuştur (%95 GA 3-15). En sık bildirilen olaylar taşikardi (%4) ve atriyal fibrilasyon (%3) olmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

Nörolojik olaylar

Otoimmün koşullarda posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES) / Posterior geri dönüşümlü lökoensefalopati sendromu (RPLS) olguları bildirilmiştir. Belirti ve semptomlar ilişkili hipertansiyon ile birlikte veya olmaksızın, görme bozuklukları, baş ağrısı, nöbetler ve mental durum değişikliğini içermiştir. PRES/RPLS tanısı beyin görüntülenmesi ile doğrulama gerektirmektedir. Bildirilen olgularda hastaların altta yatan hastalığı, hipertansiyon, immunosupresif tedavi ve/veya kemoterapi dahil olmak üzere PRES/RPLS açısından bilinen risk faktörleri görülmüştür.

Hepatit B reaktivasyonu

Pazarlama sonrası koşullarda MABTHERA alan Granulamatoz Polianjiitis (GPA) ve Mikroskobik Polianjiitis (MPA) hastalarında, bazıları ölümcül olan az sayıda hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir.

Hipogamaglobulinemi

MABTHERA ile tedavi edilen yetişkin ve pediatrik Granulamatoz Polianjiitis (GPA) ve Mikroskobik Polianjiitis hastalarında hipogamaglobulinemi (IgA, IgG veya IgM düzeylerinin normal alt limitten düşük olması) gözlenmiştir.

GPA/MPA klinik çalışmasının (çalışma 1) 6. ayında; başlangıçta immunoglobulin düzeyleri normal olan MABTHERA grubundaki hastaların %27, %58 ve %51'inde sırasıyla IgA, IgG ve IgM düzeyleri düşük bulunmuş, bu değerler siklofosfamid grubunda sırasıyla %25, %50 ve %46 olmuştur. IgA, IgG ve IgM düzeyleri düşük olan hastalarda genel enfeksiyonların veya ciddi enfeksiyonların oranında artış olmamıştır.

GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 2), deneme boyunca iki tedavi kolu arasında klinik olarak anlamlı farklılıklar veya toplam immunoglobulin, IgG, IgM veya IgA seviyelerinde azalma gözlenmemiştir.

Pediyatrik klinik çalışmada, genel çalışma süresi boyunca, 3/25 (%12) hasta bir hipogamaglobulinemi olayı bildirmiştir, 18 hasta (%72) uzamış (en az 4 ay boyunca normalin alt sınırının altında Ig seviyeleri olarak tanımlanmıştır) düşük IgG seviyeleri (15 hastada ayrıca uzun süreli düşük IgM vardı) gözlenmiştir.

Üç hasta intravenöz immunoglobulin (IV-Ig) ile tedavi görmüştür. Sınırlı verilere dayanarak, uzun süreli düşük IgG ve IgM'nin bu hastalarda ciddi enfeksiyon riskinde artışa yol açıp açmadığı konusunda kesin sonuçlara varılamaz. Pediyatrik hastalarda uzun süreli B hücre tükenmesinin sonuçları bilinmemektedir.

Nötropeni

GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 1), MABTHERA grubundaki hastaların (tek kür) %24'ünde ve siklofosfamid grubundaki hastaların %23'ünde CTC Derece 3 veya daha yüksek nötropeni gelişmiştir. Nötropeni, MABTHERA uygulanan hastalarda ciddi enfeksiyonlarda gözlenen bir artışla ilişkili olmamıştır.

GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 2), tüm dereceli nötropeni insidansı, MABTHERA ile tedavi edilen hastalar için %0 iken, azatioprin ile tedavi edilen hastalar için %5 olmuştur.

Deri ve deri altı hastalıkları

Toksik Epidermal Nekroliz (Lyell Sendromu) ve Stevens-Johnson Sendromu gibi bazılarının ölümcül sonuçları olabilen ciddi cilt reaksiyonları çok nadir olarak bildirilmiştir.

Pemfigus vulgaris (PV) deneyimleri

MABTHERA'nın pemfigus vulgaristeki genel güvenlik profili, 2 klinik çalışma ve pazarlama sonrası gözlemdaki hastalardan elde edilen verilere dayanmaktadır. PV Çalışması 1 (Çalışma ML22196) ve PV Çalışması 2'deki (Çalışma WA29330) güvenlik profilinin özeti

Pemfigus vulgarisli hastaların tedavisinde kısa süreli, düşük dozlu glukokortikoidlerle kombinasyon halinde MABTHERA'nın güvenlik profili, randomize, kontrollü, çok merkezli, açık etiketli MABTHERA grubuna randomize edilmiş 38 pemfigus vulgaris (PV) hastasını içeren Faz 3 çalışmada incelenmiştir (PV Çalışması 1). MABTHERA grubuna randomize edilen hastalara 1. Çalışma Günü'nde ilk 1000 mg i.v. ve 15. Çalışma Günü'nde ikinci 1000 mg i.v. verilmiştir. 500 mg .v. idame dozları 12. ve 18. aylarda uygulandı. Hastalar nüks anında 1000 mg i.v. alabilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

PV Çalışması 2'de, oral kortikosteroid gerektiren orta-şiddetli PV'li hastalarda MABTHERA'nın etkililiğini ve güvenliğini mikofenolat mofetil (MMF) ile karşılaştıran randomize, çift kör, çift plasebo, aktif karşılaştırmalı, çok merkezli bir çalışmada, 67 PV hastası, 52 haftaya kadar MABTHERA (İlk Çalışma Günü 1'de ilk 1000 mg i.v. ve Çalışma Günü 15'te ikinci 1000 mg i.v., 24. ve 26. haftalarda tekrarlandı) ile tedavi gördü (bkz. Bölüm 5.1).

MABTHERA'nın PV'deki güvenlik profili, diğer onaylanmış otoimmün endikasyonlarda yerleşik güvenlik profiliyle tutarlıdır.

PV Çalışmaları 1 ve 2 için veya pazarlama sonrası gözlemden advers reaksiyonların tablo halinde listesi

PV Çalışmaları 1 ve 2'den “yaygın” ve “çok yaygın” sıklık kategorisi ile gelen advers reaksiyonlar Tablo 6'da sunulmaktadır. PV Çalışması 1'de, AİR'ler, 24 aya kadar MABTHERA ile tedavi edilen PV hastaları arasında $\geq$ %5 oranında meydana gelen ve MABTHERA ile tedavi edilen grup ile standart doz prednizon grubu arasında insidans açısından $\geq$ %2 mutlak fark bulunan advers olaylar olarak tanımlanmıştır. Çalışma 1'deki AİR'ler nedeniyle hiçbir hastanın tedavisi kesilmemiştir. PV Çalışması 2'de AİR'ler,

MABTHERA kolundaki hastaların ≥ 5 'inde meydana gelen advers olaylar olarak tanımlanmış ve ilişkili olarak değerlendirilmiştir.

Yalnızca pazarlama sonrası gözlemlerde tespit edilen ve sıklığı tahmin edilemeyen advers reaksiyonlar “bilinmiyor” altında listelenmektedir. Dipnotlara bakınız.

Tablo 6 PV çalışması 1 (24 ay'a kadar) ve PV çalışması 2'de (52 haftaya kadar) veya pazarlama sonrası gözetim boyunca MABTHERA ile tedavi edilen Pemfigus vulgaris hastalarında advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	üst solunum yolu enfeksiyonu	herpes virüsü enfeksiyonu zona oral uçuk konjonktivit nazofarenjit oral kandidiyaz idrar yolu enfeksiyonu	Ciddi viral enfeksiyon ^{1,2} , enteroviral meningoensefalit ¹
Benign, malign ve belirtilmemiş neoplazmlar (kistler ve polipler dahil)		cilt papilloma	
Psikiyatrik hastalıklar	kalıcı depresif bozukluk	majör depresyon sinirlilik	
Sinir sistemi hastalıkları	baş ağrısı	baş dönmesi	
Kardiyak hastalıklar		Taşikardi	
Gastrointestinal hastalıklar		üst karın ağrısı	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Alopesi	kaşıntı ürtiker cilt bozukluğu	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku hastalıkları		kas-iskelet ağrısı artralji sırt ağrısı	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		tükenmişlik asteni ateş	
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürle ilgili komplikasyonlar	İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar ³		

¹Pazarlama sonrası gözetim boyunca gözlemlenmiştir.

²Ayrıca aşağıdaki enfeksiyonlar bölümüne bakınız.

³PV Çalışması 1 için infüzyonla ilişkili reaksiyonlar, her infüzyondan sonraki planlanmış ziyarette toplanan semptomları ve infüzyonun yapıldığı gün veya bir gün sonra meydana gelen advers reaksiyonları içermektedir. En yaygın infüzyonla ilgili reaksiyon semptomları/PV Çalışması 1 için Tercih Edilen Terimler baş ağrısı, titreme, yüksek tansiyon, mide bulantısı, asteni ve ağrıyı içermektedir.

En yaygın infüzyonla ilişkili reaksiyon semptomları/PV Çalışması 2 için Tercih Edilen Terimler dispne, eritem, hiperhidroz, kızarma/sıcak basması, hipotansiyon/düşük kan basıncı ve döküntü/döküntü kaşıntısıdır.

Seçilmiş advers reaksiyonlar

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

PV Çalışması 1'de infüzyonla ilişkili reaksiyonlar yaygındır (%58). Neredeyse tüm infüzyonla ilişkili reaksiyonlar hafif ila orta derecelidir. İnfüzyonla ilişkili reaksiyon yaşayan hastaların oranı sırasıyla birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü infüzyonları takiben %29 (11 hasta), %40 (15 hasta), %13 (5 hasta) ve %10 (4 hasta)'dur. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar nedeniyle hiçbir hastanın tedavisi kesilmemiştir. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonların semptomları, tip ve şiddet olarak RA ve GPA/MPA hastalarında görülenlere benzerdi.

PV Çalışması 2'de, İİR'ler öncelikle ilk infüzyonda meydana gelmiştir ve İİR'lerin sıklığı sonraki infüzyonlarla azalmıştır: hastaların sırasıyla birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü infüzyonlarda %17,9, %4,5, %3 ve %3'ü İİR yaşamıştır. En az bir İİR yaşayan 11/15 hastada İİR'ler Derece 1 veya 2'dir. 4/15 hastada Derece ≥ 3 İİR'ler rapor edilmiş ve MABTHERA tedavisinin kesilmesine yol açmıştır; dört hastadan üçü ciddi (hayatı tehdit eden) İİR'ler yaşamıştır. İlk (2 hasta) veya ikinci (1 hasta) infüzyonda ciddi İİR'ler meydana gelmiştir ve semptomatik tedavi ile düzelmiştir.

Enfeksiyonlar

PV Çalışması 1'de, standart doz prednizon grubundaki 15 hasta (%42) ile karşılaştırıldığında, MABTHERA grubundaki 14 hasta (%37) tedaviye bağlı enfeksiyonlar yaşamıştır. MABTHERA grubunda en sık görülen enfeksiyonlar herpes simpleks ve zoster enfeksiyonları, bronşit, idrar yolu enfeksiyonu, mantar enfeksiyonu ve konjonktivit. MABTHERA grubundaki üç hasta (%8) toplam 5 ciddi enfeksiyon (pneumocystis jirovecii pnömonisi, enfektif tromboz, intervertebral diskite, akciğer enfeksiyonu, stafilokokal sepsis) yaşamıştır ve standart doz prednizon grubunda bir hasta (%3) ciddi enfeksiyon (Pneumocystis jirovecii pnömonisi) yaşamıştır.

PV Çalışması 2'de MABTHERA kolundaki 42 hastada (%62,7) enfeksiyon görülmüştür. MABTHERA grubunda en sık görülen enfeksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, oral kandidiyazis ve idrar yolu enfeksiyonudur MABTHERA kolundaki altı hastada (%9) ciddi enfeksiyonlar görülmüştür.

Pazarlama sonrası deneyimde, MABTHERA ile tedavi edilen PV hastalarında ciddi viral enfeksiyonlar bildirilmiştir.

Laboratuvar anormallikleri

PV Çalışması 2, MABTHERA kolunda, periferik T-hücre popülasyonlarındaki azalmanın neden olduğu lenfosit sayısında geçici düşüşler ve ayrıca fosfor seviyesinde geçici bir düşüş infüzyondan sonra çok yaygın olarak gözlenmiştir. Bunların i.v. metilprednizolon premedikasyon infüzyonu ile indüklendiği kabul edilmiştir.

PV Çalışması 2'de düşük IgG seviyeleri yaygın olarak ve düşük IgM seviyeleri çok yaygın olarak gözlemlenmiştir; bununla birlikte, düşük IgG veya IgM'nin gelişmesinden sonra ciddi enfeksiyon riskinde artış olduğuna dair bir kanıt yoktur.

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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlar ile yürütülen klinik çalışmalarda intravenöz MABTHERA formülasyonunun onaylanan dozundan daha yüksek dozlar ile deneyim kısıtlıdır. Bugüne kadar insanlarda test edilen en yüksek intravenöz MABTHERA dozu, KLL hastaları ile yürütülen doz artırma çalışmasında test edilen 5000 mg'dır (2250 mg/m²). Ek bir güvenlik sinyali tespit edilmemiştir.

Doz aşımı görülen hastalarda infüzyon derhal kesilmelidir ve 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 ile ilgilidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

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

ATC kodu: L01FA01

Etki mekanizması

Rituximab spesifik olarak bir nonglikolize fosfoprotein olan CD20 adlı transmembran antijenine bağlanan kimerik fare/insan monoklonal antikorudur. Bu antijen pre-B ve olgun B lenfositlerinde bulunur ancak hematopoetik kök hücrelerde, pro-B hücrelerde, normal plazma hücrelerinde veya diğer normal dokuda bulunmaz. Tüm B hücreli Hodgkin-dışı lenfomaların (NHL) >%95'inde bu antijene rastlanır. Antikora bağlandıktan sonra CD20 hücre içine alınmaz veya hücre membranından çevreye yayılmaz. CD20 plazmada serbest antijen olarak dolaşmaz ve dolayısıyla antikora bağlanmak için yarışmaz.

Rituximabın fab alanı B lenfositlerdeki CD20 antijenine bağlanır ve B hücresinin lizisine yol açan bağışıklık reaksiyonlarını başlatır. Hücre yıkımındaki olası mekanizmalar komplemana bağımlı sitotoksikite (CDC), antikora bağımlı hücrel sitotoksikite (ADCC) ve apoptozun indüklenmesidir. Son olarak, *in vitro* çalışmalar rituximabın ilaca dirençli insan B lenfoma hücre serilerini bazı kemoterapötik ajanların sitotoksik etkilerine karşı duyarlılaştırdığını göstermiştir.

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 (indüksiyon tedavisi sonrası medyan iyileşme zamanı olarak 23 aya kadar), genellikle tedavi tamamlandıktan sonraki 12 ay içinde de normal düzeylere döner (bkz. Bölüm 4.8 Hemato-Onkoloji klinik çalışmaları). Romatoid artrit hastalarında, 14 gün arayla iki 1000 mg MABTHERA infüzyonunun ardından periferik kandaki B hücrelerinin hemen tükendiği gözlenmiştir. Periferik kan B hücre sayıları 24. haftadan itibaren artmaya başlamıştır ve MABTHERA monoterapi olarak veya metotreksat ile kombinasyon halinde uygulanmış olsa bile, hastaların çoğunda 40. haftaya kadar repopülasyon kanıtı gözlenmiştir. Hastaların küçük bir kısmında, son MABTHERA dozundan sonra 2 yıl veya daha fazla süren uzun süreli periferik B hücre tükenmesi görülmüştür. GPA ve MPA hastalarında, iki haftalık 375 mg/m² rituximab infüzyonu sonrasında periferik kan B-hücreleri 10 hücre/mcL'nin altına düşmüştür ve 6 ay boyunca hastaların çoğunda aynı seviyede kalmıştır. Hastaların çoğu (%81), 12. ayda >10 hücre/mcL sayısı ile, 18. ay itibarıyla hastaların % 87'sine çıkarak B hücre geri dönüşü işaretleri göstermiştir

Klinik etkililik ve güvenlik

Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemide klinik etkililik ve güvenlik

Foliküler Lenfoma

Monoterapi

Başlangıç tedavisi, haftada bir uygulama, toplam 4 doz

Ana çalışmada, nüksetmiş veya kemorezistan düşük seviyeli ya da foliküler B hücreli NHL'ye sahip 166 hastaya haftada bir, toplam dört doz olarak i.v. infüzyon halinde 375 mg/m² MABTHERA verilmiştir. ITT popülasyonunda genel yanıt oranı (GYO) %48 (GA₉₅ %41 - %56) olup tam yanıt (TY) oranı %6 ve kısmi yanıt (KY) oranı %42 olarak gerçekleşmiştir. Yanıt veren hastalarda hastalığın ilerlemesine kadar geçen medyan süre (TTP) 13 ay'dır. Yapılan bir alt-grup analizinde GYO, IWF B, C ve D histolojik alt-tiplerinde IWF A alt-tipine kıyasla daha yüksek (%58'e karşılık %12), en büyük lezyonu <5 cm olan hastalarda, >7 cm olan hastalara kıyasla daha yüksek (%53'e karşılık %38) ve kemorezistan nüks grubu ile karşılaştırıldığında kemoduyarlı nüks hastalarında (yanıt süresi <3 ay olarak tanımlanır) daha yüksek (%22'ye karşılık %50) bulunmuştur. Önceden otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) ile tedavi edilmiş hastalarda GYO %78 iken, OKİT tedavisi görmeyenlerde %43 olmuştur. Yaş, cinsiyet, lenfoma derecesi, başlangıçtaki tanı, büyük hacimli hastalık varlığı ya da yokluğu, normal ya da yüksek LDH düzeyleri veya ektranodal hastalık varlığının MABTHERA'ya karşı verilen yanıt üzerinde istatistik olarak anlamlılık (Fischer'in exact testi) taşıyan bir etkisi bulunmamaktadır. Yanıt oranları ile kemik iliği tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı kaydedilmiştir. Kemik iliği tutulumu olan hastaların %40'ı yanıt verirken, kemik iliği tutulumu olmayan hastaların %59'u yanıt vermiştir (p=0,0186). Histolojik tip, başlangıçta bcl-2 pozitifliği, son kemoterapiye karşı direnç ve ağır hastalık faktörlerinin prognostik faktörler olarak tanımlandığı kademeli lojistik regresyon analizi bu bulguyu desteklememiştir.

Başlangıç tedavisi, haftada bir uygulama, toplam 8 doz

Çok merkezli, tek kollu bir çalışmada nüksetmiş veya kemorezistan, düşük dereceli veya foliküler B hücreli NHL'si olan 37 hastaya, toplam sekiz doz olacak şekilde, i.v. infüzyon yoluyla haftada bir kere 375 mg/m² MABTHERA verilmiştir. GYO %57 (GA₉₅ %41–%73; TY %14, KY %43) ve medyan TTP 19,4 ay (aralık 5,3 ila 38,9 ay) bulunmuştur.

Başlangıç tedavisi, büyük hacimli (bulky) hastalık, haftada bir uygulama, toplam 4 doz

Üç çalışmanın bir araya getirilmiş verilerinde, nüksetmiş veya kemorezistan, bulky hastalık (tek lezyon $\geq$ 10 cm çapında) özelliklerini taşıyan düşük dereceli veya foliküler B hücreli NHL'si olan 39 hastaya toplam dört doz, haftada bir kere 375 mg/m² MABTHERA, i.v. infüzyon yoluyla verilmiştir. GYO %36 (GA₉₅ %21–%51; TY %3, KY %33) ve yanıt veren hastalarda medyan TTP 9,6 ay olmuştur (aralık 4,5 ila 26,8 ay).

Tekrarlanan tedavi, haftada bir uygulama, toplam 4 doz

Çok merkezli, tek kollu bir çalışmada, önceki bir MABTHERA küründe objektif klinik yanıt alınan, nüksetmiş veya kemorezistan düşük evreli veya foliküler B hücreli NHL'si olan 58 hasta toplam dört doz, haftada bir kere, i.v. infüzyon yoluyla 375 mg/m² MABTHERA ile yeniden tedavi edilmiştir. Hastaların üçü çalışmaya kaydolmadan önce iki seans MABTHERA tedavisi gördüğünden, bunlara çalışmada üçüncü bir seans uygulanmıştır. Çalışmada iki hasta, iki kez yeniden tedavi edilmiştir. Çalışmadaki 60 yeniden tedavi vakasında, yanıt veren hastalar için GYO %38 (GA₉₅ %26–%51; TY %10, KY %28) ve yanıt veren hastalarda projekte edilen ortalama TTP, 17,8 ay (aralık 5,4 ila 26,6 ay) olmuştur. Bu değerler, önceki MABTHERA küründe elde edilen sonuçlar (12,4 ay) ile olumlu yönde karşılaştırılabilir niteliktedir.

Kemoterapi ile kombinasyon halinde başlangıç tedavisi

Randomize, açık tasarımlı bir çalışmada, daha önce tedavi görmemiş foliküler lenfoması olan 322 hasta, 8 kür, her 3 haftada bir CVP kemoterapisi (siklofosfamid 750 mg/m², 1. gün maksimum 2 mg doza kadar, vinkristin 1,4 mg/m² ve 1-5. gün arasında prednizolon 40 mg/m²/gün) ya da CVP ile kombinasyon halinde MABTHERA 375 mg/m² (R-CVP) alacak şekilde randomize edilmiştir. MABTHERA her tedavi kürünün ilk gününde uygulanmıştır. Toplam 321 hasta (162 R-CVP, 159 CVP) tedavi görmüş ve etkililik bakımından analiz edilmiştir. Hastaların medyan takip süresi 53 aydır. R-CVP, primer sonlanma noktası olan tedavi başarısızlığına kadar geçen süre açısından CVP'ye göre önemli bir üstünlük sağlamıştır (27 aya karşılık 6,6 ay, $p < 0,0001$, log-sıra testi). Tümör cevabı bulunan hastaların oranı (TY, TYo, KY), R-CVP grubunda (%80,9) CVP grubundan (%57,2) önemli oranda daha yüksek olmuştur ($p < 0,0001$, Ki-Kare testi). R-CVP ile yapılan tedavi, hastalık ilerlemesi veya ölüme kadar geçen süreyi belirgin bir şekilde artırmıştır (33,6 ay ve 14,7 ay) ($p < 0,0001$, log-sıra testi). R-CVP grubunda medyan yanıt süresi 37,7 ayken, CVP grubunda bu süre 13,5 ay olarak bulunmuştur ($p < 0,0001$, log-sıra testi).

Genel sağkalım açısından tedavi grupları arasındaki farklılık güçlü bir klinik yarar göstermiştir ($p=0,029$, log-sıra testi): 53. aydaki sağkalım oranları R-CVP grubunda %80,9 iken, CVP grubunda %71,1'dir.

CVP dışındaki kemoterapi rejimleriyle (CHOP, MCP, CHVP/İnterferon- α) yapılan diğer 3 çalışmadan elde edilen sonuçlar yanıt oranlarında ve zamana bağlı parametrelerde olduğu gibi genel sağkalımda da belirgin iyileşmeler göstermiştir. Bu dört çalışmadan elde edilen anahtar sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmektedir.

Tablo 7 MABTHERA'nın foliküler lenfomada farklı kemoterapi rejimleriyle yararlarının değerlendirildiği dört faz III randomize çalışmadan elde edilen sonuçların özetleri

Çalışma	Tedavi, n	Medyan takip süresi, Ay	GYO, %	TY, %	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 Ulaşılamamıştır 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 Ulaşılamamıştır 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 Ulaşılamamıştır p<0,0001	42 ay 84 91 p=0,029

Kısaltmalar:

EFS: Olaysız sağkalım

TTP: Progresyona veya ölüme kadar geçen süre

PFS: Progresyonsuz sağkalım

TTF: Tedavinin başarısızlığına kadar geçen süre

OS oranları: Analiz zamanlarında genel sağkalım oranları

İdame tedavisi

Önceden tedavi edilmemiş foliküler lenfoma

Prospektif, açık etiketli, uluslararası, çok merkezli bir faz III çalışmada 1193 daha önce tedavi edilmemiş ileri seviye foliküler lenfoma hastası, R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) veya R-FCM (n=44) ile indüksiyon tedavisi almıştır. 1018'i MABTHERA idame tedavisine (n=505) veya gözleme (n=513) randomize edilmiş olan toplam 1.078 hasta indüksiyon tedavisine yanıt vermiştir. İki tedavi grubu, başlangıç karakteristiklerine ve hastalık durumuna göre iyi dengelenmiştir. MABTHERA idame tedavisi, maksimum iki sene

süresince ya da hastalık ilerleyene kadar, iki ayda bir 375 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda verilen tek MABTHERA uygulamasından ibarettir.

Randomizasyondan 25 aylık bir medyan gözlem süresinde yapılan, önceden belirlenmiş bir primer analiz sırasında, önceden tedavi edilmemiş foliküler lenfoma hastalarında gözleme kıyasla MABTHERA ile idame tedavisi araştırmacı tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PFS) primer sonlanım noktasında klinik olarak anlamlı ve istatistiksel olarak dikkate değer bir gelişme ile sonuçlanmıştır (Bkz. Tablo 7).

Primer analizde MABTHERA ile idame tedavisiyle, sekonder sonlanım noktaları olan olaysız sağkalım (EFS), bir sonraki anti-lenfoma tedavisine kadar geçen süre (TNLT), bir sonraki kemoterapiye kadar geçen süre (TNCT) ve toplam yanıt oranında (ORR) dikkate değer yarar sağlanmıştır (Tablo 8).

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 8).

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

risk oranı (%95 GA) risk azalması	0,60 (0,44; 0,82) %40		0,71 (0,59; 0,86) %39	
Genel yanıt oranı*	%55	%74	%61	%79
ki-kare test p değeri	<0,0001		<0,0001	
olasılık oranı (%95 GA)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Tam yanıt (TY/TYo) oranı*	%48	%67	%53	%72
ki-kare test p değeri	<0,0001		<0,0001	
Olasılık oranı (%95 GA)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 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; TNLT: bir sonraki anti-lenfoma tedavisine kadar geçen süre;

MABTHERA idame tedavisi, test edilen bütün önceden belirlenmiş alt gruplarda; cinsiyet (erkek, kadın), yaş (<60 yaş, ≥60 yaş), FLIPI skoru (≤1, 2 ya da ≥3), indüksiyon terapisi (R-CHOP, R-CVP veya R-FCM), ve indüksiyon tedavisine yanıtın kalitesinden bağımsız olarak (TY/TYo ya da KY) devamlı yarar sağlamıştır. İdame tedavisinin sağladığı yarara ilişkin keşif analizleri, yaşlı hastalarda (>70 yaş) daha az belirgin etki gözlemlendiğini göstermiştir, bununla birlikte örneklem sayısı azdır.

Relaps/Refrakter Foliküler Lenfoma

Prospektif, açık etiketli, uluslararası, çok merkezli bir faz III çalışmada 465 relaps/refrakter foliküler NHL hastası, CHOP (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon; n=231) veya MABTHERA + CHOP (R-CHOP, n=234) ile yapılan indüksiyon tedavisine ilk basamakta randomize edilmiştir. İki tedavi grubu, başlangıç karakteristiklerine ve hastalık durumuna göre iyi dengelenmiştir. İndüksiyon tedavisinden sonra tam ya da kısmi remisyon sağlanan toplam 334 hasta, ikinci aşamada MABTHERA idame tedavisi (n=167) veya gözlem koluna (n=167) randomize edilmiştir. MABTHERA idame tedavisi, maksimum iki sene süresince ya da hastalık ilerleyene kadar, üç ayda bir 375 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda verilen tek MABTHERA uygulamasından ibarettir.

Son etkililik analizi, çalışmanın her iki bölümüne randomize edilen tüm hastaları içerir. İndüksiyon fazına randomize edilen hastaların 31 aylık medyan gözlem süresi sonunda, R-CHOP'ın, CHOP ile kıyaslandığında relaps/refrakter foliküler NHL hastalarının klinik sonuçlarını belirgin olarak iyileştirdiği görülmüştür (Bkz. Tablo 9).

Tablo 9 İndüksiyon fazı: CHOP ile R-CHOP'ın karşılaştırmalı etkililik sonuçlarına genel bakış (31 aylık medyan gözlem süresi)

	CHOP	R-CHOP	p değeri	Risk Azaltımı ¹⁾
Primer Etkililik				
GYO ²⁾	%74	%87	0,0003	Yok
TY ²⁾	%16	%29	0,0005	Yok
KY ²⁾	%58	%58	0,9449	Yok

1) Tahminler, risk oranlarına göre hesaplanmıştır.

2) Araştırmacı tarafından değerlendirilen son tümör yanıtı. “Yanıt” için yapılan “primer” istatistiksel test, tam yanıt, kısmi yanıt ve hiç yanıt olmaması durumlarını karşılaştıran bir eğilim testidir ($p < 0,0001$)

Kısaltmalar: NR: ulaşılamamıştır; GYO: genel yanıt oranı; TY: tam yanıt; KY: kısmi yanıt; OS: genel sağkalım; PFS: progresyonsuz sağkalım

Çalışmanın idame fazına randomize edilen hastalar için medyan gözlem süresi, idame randomizasyonundan itibaren 28 aydır. MABTHERA ile idame tedavisi, sadece gözlem koluna kıyasla, primer sonlanma noktası olan PFS’de (idame randomizasyonundan nükse, hastalık ilerlemesine ya da ölüme kadar olan süre) klinik olarak anlamlı ve istatistiksel olarak belirgin düzelme ile sonuçlanmıştır ($p < 0,0001$, log-sıra testi). Medyan PFS, MABTHERA idame kolunda 42,2 ayken gözlem kolunda 14,3 aydır. Cox regresyon analizi kullanıldığında, hastalık ilerlemesi ya da ölüm riski, MABTHERA idame tedavisi ile gözleme göre %61 oranında azalmıştır (GA_{95} ; %45-%72). 12 ayda Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanan progresyonsuz oranlar, MABTHERA idame grubunda %78 iken gözlem grubunda %57’dir. Genel sağkalım analizi, MABTHERA idamesinin, gözleme göre belirgin fayda sağladığını kanıtlamıştır. MABTHERA idame tedavisi, ölüm riskini %56 azaltmıştır (GA_{95} ; %22-%75).

Tablo 10 İdame fazı: MABTHERA ile gözlem gruplarının karşılaştırmalı etkililik sonuçlarına genel bakış (28 aylık medyan gözlem süresi)

Etkililik Parametresi	Olaya Kadar Medyan Sürenin (ay) Kaplan-Meier Yöntemiyle Hesaplanması			Risk Azaltımı
	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
TY	14,3	52,8	0,0008	%64
KY	14,3	37,8	<0,0001	%54
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	%55
R-CHOP	NR	NR	0,0482	%56

NR: ulaşılamamıştır; a: sadece TY’ye ulaşan hastalar için

MABTHERA idame tedavisinin faydası, indüksiyon rejimi (CHOP ya da R-CHOP) ya da indüksiyon tedavisine verilen yanıtların niteliğiyle (TY ya da KY) ilgili olmaksızın tüm alt

gruplarda analiz edilmiştir (Tablo 10). MABTHERA idame tedavisi, CHOP indüksiyon tedavisine yanıt veren hastalarda (medyan PFS 37,5 aya karşılık 11,6 ay; $p<0,0001$) olduğu kadar R-CHOP indüksiyon tedavisine yanıt veren hastalarda da (medyan PFS 51,9 aya karşılık 22,1 ay; $p=0,0071$) medyan PFS'yi önemli ölçüde uzatmıştır. MABTHERA idame tedavisi ayrıca, çalışmanın indüksiyon fazında toplam sağkalım açısından CHOP'a yanıt veren hastalarda ve R-CHOP'a yanıt veren hastalarda klinik açıdan anlamlı fayda sağlamıştır.

Yetişkin Difüz büyük B hücreli Hodgkin-dışı lenfoma (DBBHL)

Randomize, açık tasarımlı bir çalışmada, difüz büyük B hücreli lenfoması olan önceden tedavi görmemiş, yaşları 60 ile 80 arası değişen 399 hastaya, sekiz kür boyunca her üç haftada bir standart CHOP kemoterapisi (1. günde siklofosfamid 750 mg/m^2 , doksorubisin 50 mg/m^2 , vinkristin $1,4 \text{ mg/m}^2$ ile maksimum 2 mg'a kadar ve 1-5. günlerde prednizolon $40 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$) veya 375 mg/m^2 MABTHERA + CHOP (R-CHOP) verilmiştir. MABTHERA tedavi kürünün birinci gününde uygulanmıştır.

Nihai etkililik analizi randomize edilen tüm hastaları (197 CHOP, 202 R-CHOP) kapsamıştır ve ortalama izleme süresi yaklaşık 31 aydır. İki tedavi grubu, başlangıç düzeyi özellikleri ve hastalık durumu bakımından iyi dengelenmiştir. Nihai analiz, R-CHOP tedavisinin olaysız geçen sağkalım süresini (primer etkililik parametresi, buradaki olaylar ölüm, nüks veya lenfoma ilerlemesi ya da yeni bir anti-lenfoma tedavisinin tesis edilmesidir) önemli oranda uzattığını doğrulamıştır ($p=0,0001$). Medyan olaysız sağkalım süresine ilişkin Kaplan-Meier tahminlerine göre, CHOP kolundaki 13 ay ile, R-CHOP kolunda 35 ayın karşılaştırılması riskin %41 azaldığını göstermektedir. 24. ayda, genel sağkalıma ilişkin tahminler CHOP kolundaki %57,4'lük orana kıyasla R-CHOP kolunda %68,2 olarak bulunmuştur. Medyan 60 aylık izleme süresi ile gerçekleştirilen daha sonraki bir genel sağkalım süresi analizi, R-CHOP tedavisinin CHOP tedavisinden daha yararlı olduğunu doğrulamış ($p=0,0071$) ve riskin %32 azaldığını göstermiştir.

Tüm sekonder parametrelerin analizi (yanıt oranları, progresyonsuz sağkalım, hastalıksız sağkalım, yanıt süresi), CHOP ile karşılaştırıldığında R-CHOP tedavisinin etkisini doğrulamıştır. 8. kürden sonra tam yanıt oranı, R-CHOP grubunda %76,2 ve CHOP grubunda %62,4 bulunmuştur ($p=0,0028$). Hastalığın ilerleme riski %46 ve nüks riski %51 oranında azaltılmıştır. Tüm hasta alt gruplarında (cinsiyet, yaş, yaşa göre ayarlanmış IPI, Ann Arbor evresi, ECOG, Beta 2 Mikroglobulin, LDH, Albümin, B-semptomları, büyük hacimli hastalık, ektranodal hastalık, kemik iliği tutulumu), olaysız sağkalım ve genel sağkalıma ilişkin risk oranları (R-CHOP'ye karşılık CHOP) sırasıyla 0,83 ve 0,95'den daha az bulunmuştur. Yaşa göre ayarlanmış IPI'ye göre R-CHOP, hem yüksek hem de düşük risk taşıyan hastalarda, sonuçta ulaşılan iyileşme düzeyiyle ilişkili bulunmuştur.

Klinik laboratuvar bulguları

İnsan anti-fare antikoru (HAMA) açısından değerlendirilen 67 hastanın hiçbirisi için yanıt bildirilmemiştir. Anti-ilâç antikoru (ADA) açısından değerlendirilen 356 hastanın %1,1'i (4 hasta) pozitif çıkmıştır.

Kronik lenfositik lösemi

Açık etiketli randomize iki çalışmada, daha önce tedavi görmemiş toplam 817 KLL hastası ve 552 relaps/refrakter KLL hastası, 6 kür için 4 haftada bir FC kemoterapi (fludarabin 25 mg/m², siklofosfamid 250 mg/m², 1-3. günler) veya FC ile kombinasyon halinde MABTHERA (R-FC) alacak şekilde randomize edilmiştir. MABTHERA, ilk kür sırasında kemoterapiden bir gün önce 375 mg/m² dozunda ve sonraki her tedavi kürünün 1. gününde 500 mg/m² dozunda uygulanmıştır. Etkililik için birinci basamak çalışmasında (Tablo 11a) ve (Tablo 11b) toplam 810 hasta (403 R-FC, 407 FC), relaps/refrakter çalışmada da (Tablo 12) 552 hasta (276 R-FC, 276 FC) analiz edilmiştir.

Birinci basamak çalışmasında 48,1 aylık medyan gözlem süresinden sonra medyan PFS R-FC grubunda 55 ay ve FC grubunda 33 ay olmuştur (p<0,0001, log-sıra testi). Genel sağkalım analizi, yalnızca FC kemoterapisi kullanılan kola göre, R-FC kolu için anlamlı bir fayda göstermiştir (p=0,0319; log-sıra testi) (Tablo 11a). PFS açısından fayda, başlangıçtaki hastalık riskine göre (yani Binet A-C evreleri) (Tablo 11b) analiz edilen hasta alt gruplarının çoğunda tutarlı olarak gözlenmiştir.

Tablo 11a Kronik lenfositik löseminin birinci basamak tedavisi - Tek başına FC'ye kıyasla MABTHERA+FC için etkililik sonuçlarına genel bakış – 48,1 aylık medyan gözlem süresi

Etkililik Parametresi	Olaya Kadar Geçen Medyan Süre için Kaplan-Meier Tahmini (Ay)			Risk Azaltımı
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Log-Sıra p değeri	
Progresyonsuz sağkalım (PFS)	32,8	55,3	<0,0001	%45
Genel Sağkalım	NR	NR	0,0319	%27
Olaysız Sağkalım	31,3	51,8	<0,0001	%44
Yanıt oranı (TY, nKY veya KY)	%72,6	%85,8	<0,0001	n.a.
TY oranları	%16,9	%36,0	<0,0001	n.a.
Yanıt süresi*	36,2	57,3	<0,0001	%44
Hastalıksız sağkalım (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	%31
Yeni tedaviye kadar geçen süre	47,2	69,7	<0,0001	%42

Yanıt oranı ve TY oranları Ki-kare Testi kullanılarak analiz edilmiştir. NR: ulaşılmadı; n.a.: uygulanamaz.

*: Yalnızca TY, nKY veya KY elde edilen hastalar için geçerlidir

** : Yalnızca TY elde edilen hastalar için geçerlidir.

Tablo 11b. Kronik lenfositik löseminin birinci basamak tedavisi Binet evresine göre (ITT) progresyonsuz sağkalım tehlike oranı - medyan gözlem süresi 48,1 ay

Progresyonsuz sağkalım (PFS)	Hasta sayısı		Tehlike Oranı (%95 GA)	p-değeri (Wald testi, ayarlanmamış)
	FC	R-FC		
Binet evre A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Binet evre B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0,0001
Binet evre C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

GA:Güven aralığı

Relaps/refrakter çalışmada, R-FC grubunda medyan progresyonsuz sağkalım (primer sonlanım noktası) 30,6 ay iken FC grubunda 20,6 aydır (p = 0,0002, log-rank testi). PFS açısından fayda, başlangıçtaki hastalık riskine göre analiz edilen hasta alt gruplarının çoğunda gözlenmiştir. R-FC kolunda FC koluna kıyasla, genel sağkalımda (OS) az fakat belirgin olmayan bir artış bildirilmiştir.

Tablo 12 Relaps/refrakter kronik lenfositik löseminin tedavisi - Tek başına FC'ye kıyasla MABTHERA-FC için etkililik sonuçlarına genel bakış (medyan gözlem süresi 25,3 ay)

Etkililik Parametresi	Olaya Kadar Geçen Medyan Süre için Kaplan-Meier Tahmini (Ay)			Risk Azaltımı
	FC (n=276)	R-FC (n=276)	Log-sıra p değeri	
Progresyonsuz sağkalım (PFS)	20,6	30,6	0,0002	%35
Genel Sağkalım	51,9	ulaşılamadı	0,2874	%17
Olaysız Sağkalım	19,3	28,7	0,0002	%36
Yanıt oranı (TY, nKY veya KY)	%58	%69,9	0,0034	uygulanabilir değil
TY oranları	%13	%24,3	0,0007	uygulanabilir değil
Yanıt süresi*	27,6	39,6	0,0252	%31
Hastalıksız sağkalım (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-%6
Yeni KLL tedavisine kadar geçen süre	34,2	ulaşılamadı	0,0024	%35

Yanıt oranı ve TY oranları Ki-kare Testi kullanılarak analiz edilmiştir

*: Yalnızca TY, nKY, KY elde edilen hastalar için geçerlidir

** : Yalnızca TY elde edilen hastalar için geçerlidir

Önceden tedavi edilmemiş ve/veya relaps/refrakter KLL hastalarının tedavisinde diğer kemoterapi rejimleriyle (CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustin ve kladribin dahil) kombinasyon halinde MABTHERA kullanılan diğer destekleyici çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, hafif yükselmiş toksisiteye (özellikle miyelotoksisite) rağmen yüksek genel

yanıt oranları ile birlikte anlamlı PFS değerleri elde edilmiştir. Bu çalışmalar MABTHERA'nın herhangi bir kemoterapi ile kullanımını desteklemektedir.

Daha önce MABTHERA ile tedavi edilmiş yaklaşık 180 hastaya ait veriler klinik fayda göstermiştir (TY dahil) ve bu veriler MABTHERA ile yeniden tedaviyi destekler niteliktedir.

Pediyatrik popülasyon

Daha önce tedavi görmemiş ileri evre CD20 pozitif DBBHL/BL/BAL/BLL olan pediyatrik hastalarda tek başına veya MABTHERA ile kombinasyon halinde Lymphome Malin B (LMB) kemoterapisinin (kortikosteroidler, vinkristin, siklofosfamid, yüksek doz metotreksat, sitarabin, doksorubisin, etoposid ve üçlü ilaç [metotreksat/sitarabin/kortikosteroid] intratekal tedavi) çok merkezli, açık etiketli, randomize bir çalışması yapılmıştır. İleri evre, yüksek LDH seviyesi ("B-yüksek"), [LDH > yetişkin normal değerlerinin enstitüsel üst sınırının iki katı (> Nx2)] veya herhangi bir evre IV veya BAL ile Evre III olarak tanımlanır. Hastalar, LMB şemasına göre LMB kemoterapisi (iki indüksiyon kürünün her biri sırasında ve iki konsolidasyon kürünün her biri sırasında bir) ile kombinasyon halinde LMB kemoterapisi veya 375mg/m² vücut yüzey alanı dozunda altı MABTHERA IV infüzyonu almak üzere randomize edilmiştir. Etkililik analizlerine bir tanesi 3 yaşından küçük olmak üzere toplam 328 randomize hasta dahil edilmiş ve LMB kemoterapisi ile birlikte MABTHERA almıştır.

İki tedavi kolu, LMB (LMB kemoterapisi) ve R-LMB (MABTHERA ile LMB kemoterapisi), temel özellikler açısından iyi dengelenmiştir. Hastaların ortalama yaşı LMB kolunda ve R-LMB kolunda sırasıyla 7 ve 8 dir. Hastaların yaklaşık yarısı Grup B'de (LMB kolunda %50,6 ve R-LMB kolunda %49,4), Grup C1'de her iki kolda %39,6 ve Grup C3'te LMB ve R-LMB kollarında sırasıyla %9,8 ve %11'dir. Murphy evrelemesine göre, hastaların çoğu ya BL evre III (LMB kolunda %45,7 ve R-LMB kolunda %43,3) ya da BAL, merkezi sinir sistemi negatiftir (LMB kolunda %21,3 ve R-LMB kolunda %24,4). Hastaların yarısından azında (her iki kolda %45,1) kemik iliği tutulumu vardı ve çoğu hastada (LMB kolunda %72,6 ve R-LMB kolunda %73,2) merkezi sinir sistemi tutulumu yoktur.

Birincil etkililik sonlanım noktası EFS'dir; burada bir olay, hangisi önce gerçekleşirse, ikinci CYVE küründen sonra kalıttı da canlı hücrelerin saptanmasıyla kanıtlandığı gibi ilerleyici hastalık, nüks, ikinci malignite, herhangi bir nedenden ölüm veya yanıt vermeme olarak tanımlanmıştır. İkincil etkililik sonlanım noktaları OS ve CR (tam remisyon) dir.

Yaklaşık 1 yıllık medyan takip ile önceden belirlenmiş ara analizde, EFS'nin birincil sonlanım noktasında klinik olarak anlamlı iyileşme gözlemlenmiş ve 1 yıllık oran tahminleri 94,2 (%95 GA, %88,5 - %97,2) LMB kolunda R-LMB koluna karşı %81,5 (%95 GA, %73 - %87,8) ve ayarlanmış Cox HR 0,33 (%95 GA, 0,14 – 0,79) olmuştur. Bu sonuca dayalı olarak IDMC (bağımsız veri izleme komitesi) tavsiyesi üzerine, randomizasyon durdurulmuş ve LMB kolundaki hastaların MABTHERA almak için çapraz geçiş yapmasına izin vermiştir.

Birincil etkililik analizleri, medyan takip süresi 3,1 yıl olan 328 randomize hastada gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar Tablo 13'de verilmektedir.

Tablo 13 Birincil Etkililik Sonuçlarına Genel Bakış (ITT popülasyonu)

Analiz	LMB (N=164)	R-LMB (N=164)
EFS	28 vaka	10 vaka
	Tek taraflı log-sıra testi p değeri 0,0006	
	Ayarlanmış Cox HR 0,32 (%90 GA: 0,17, 0,58)	
3 yıllık EFS oranları	%82,3 (%95 GA: %75,7, %87,5)	93,9% (%95 GA: %89,1, %96,7)
OS	20 ölüm	8 ölüm
	Tek taraflı log-sıra testi p değeri 0,0061	
	Ayarlanmış Cox modeli HR 0,36 (95% GA: 0,16; 0,81)	
3 yıllık OS oranları	%87,3 (%95 GA: %81,2, %91,6)	%95,1 (%95 GA: %90,5, %97,5)
CR oranı	%93,6 (%95 GA: %88,2; %97)	%94 (%95 GA: %88,8, %97,2)

Birincil etkililik analizi, ulusal grup, histoloji ve terapötik grup için ayarlanan bir Cox regresyon analizinden EFS HR 0,32 (%90 GA 0,17 – 0,58) ile tek başına LMB kemoterapisine kıyasla LMB kemoterapisine eklenen MABTHERA' nın bir EFS faydası olduğunu göstermiştir. İki tedavi grubu arasında CR'ye ulaşan hasta sayısında büyük bir fark gözlenmezken, LMB kemoterapisine eklenen MABTHERA'nın yararı OS'nin ikincil sonlanım noktasında OS HR 0,36 (%95 GA, 0,16 – 0,81) ile gösterilmiştir.

Avrupa İlaç Ajansı, foliküler lenfoma ve KLL'li pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında ve CD20 pozitif difüz büyük B hücreli lenfomalı pediyatrik popülasyonda doğumdan 6 aylık olana kadar MABTHERA ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğundan feragat etmiştir.

Granulamatoz polianjiitis (Wegener's) (GPA) ve Mikroskobik polianjiitis (MPA)'te klinik etkililik ve güvenlilik

Yetişkin remisyon tedavisinin indüksiyonu

GPA/MPA klinik çalışmasına (Çalışma 1), ciddi aktif GPA (%75) ve MPA (24)'sı olan 15 yaş ve üzeri toplam 197 hasta dahil edilerek aktif karşılaştırmalı, randomize, çift-kör, çok merkezli, non-inferior bir çalışmada tedavi edilmiştir.

Hastalar 3-6 ay boyunca her gün oral siklofosfamid (2 mg/kg/gün) ve ardından azatioprin veya 4 hafta boyunca haftada bir MABTHERA (375 mg/m²) almak üzere 1:1 oranında randomize edilmişlerdir. Siklofosfamid kolundaki tüm hastalar takip süresince azatioprin idame tedavisi almıştı. Her iki koldaki hastalar 1 ila 3 gün boyunca günde 1000 mg pulse intravenöz (i.v.) metilprednizolon (veya eşdeğer-dozda başka bir glukokortikoid) ve ardından oral prednizon (1 mg/kg/gün, en fazla 80 mg/gün) almıştır. Prednizon azaltımı çalışma tedavisinin başlamasından itibaren 6 ayda tamamlanmıştır.

Primer sonuç ölçütü 6. ayda tam remisyon sağlanmasıdır ve bu da Wegener Granülomatozisi için Birmingham Vaskülit Aktivite Skorunda (BVAS/WG) "0" ve glukokortikoid kullanımının bırakılması olarak tanımlanmaktadır. Tedavi farkı için önceden belirlenen non-inferiorite marjini yüzde 20 olarak saptanmıştır. Çalışma, 6. ayda tam remisyon açısından MABTHERA'nın siklofosfamide non-inferiorite göstermiştir (Tablo 14).

Etkililik hem yeni teşhis konan hastalarda hem de nükseden hastalığı olan hastalarda gözlenmiştir (Tablo 15).

Tablo 14 6. ayda tam remisyona erişen hastaların yüzdesi (tedavi amaçlı popülasyon)

	MABTHERA (n = 99)	Siklofosfamid (n = 98)	Tedavi farkı (MABTHERA – Siklofosfamid)
Oran	%63,6	%53,1	%10,6 %95,1 ^b GA (%-3,2, %24,3) ^a

GA = güven aralığı.

*En kötü durum isnadı

^a Non-inferiorite gösterilmiştir, çünkü daha düşük sınır (-%3,2) önceden belirlenmiş non-inferiorite marjinine (-%20) nazaran daha yüksektir.

^b %95,1 güven seviyesi ara etkililik analizini açıklamak için ek bir 0,001 alfa'yı yansıtmaktadır.

Tablo 15 Hastalık durumuna göre 6 aydaki tam remisyon

	MABTHERA	Siklofosfamid	Fark (%95 GA)
Tüm hastalar	n=99	n=98	
Yeni teşhis	n=48	n=48	
koyulmuş hastalar			
Relaps görülen	n=51	n=50	
hastalar			
Tam remisyon			
Tüm hastalar	%63,6	%53,1	%10,6 (-3,2, 24,3)
Yeni teşhis	%60,4	%64,6	– %4,2 (– 23,6, 15,3)
koyulmuş hastalar			
Relaps görülen	%66,7	%42	%24,7 (5,8, 43,6)
hastalar			

Verileri eksik olan hastalar için en kötü durum modeli geçerlidir.

12 ve 18. aylarda tam remisyon

MABTHERA grubunda hastaların %48'i 12 ayda ve %39'u 18 ayda tam remisyona ulaşmıştır. Siklofosfamid (ve ardından tam remisyonun idamesi için azatioprin) ile tedavi edilen hastalarda, hastaların %39'u 12 ayda ve %33'ü 18 ayda tam remisyona ulaşmıştır. 12. aydan 18. aya kadar MABTHERA grubunda 8 relaps görülürken siklofosfamid grubunda dört relaps görülmüştür.

Laboratuvar Değerlendirmeleri

Çalışmada MABTHERA ile tedavi edilen toplam 99 hastanın 23'ü (%23) 18 aya kadar ADA açısından pozitif bulunmuştur. MABTHERA ile tedavi edilen 99 hastanın hiçbirisi taramada ADA açısından pozitif değildir. Remisyon çalışmasının indüksiyonunda ADA varlığının güvenlilik veya etkililik üzerinde belirgin bir eğilim veya olumsuz etkisi yoktur.

Yetişkin idame remisyon tedavisi

Hastalık remisyonundaki toplam 117 hasta (88'i GPA'lı, 24'ü MPA'lı ve 5'i renal-sınırlı ANCA ile ilişkili vaskülitli) prospektif, çok merkezli, kontrollü, açık etiketli bir çalışmada azatioprin (59 hasta) veya MABTHERA (58 hasta) almak üzere randomize edilmiştir. Dahil edilen hastalar 21 ila 75 yaşları arasındadır ve glukokortikoidler ve pulse siklofosfamid ile kombine tedaviden sonra yeni teşhis edilmiş veya tam remisyonunda nükseden hastalığı vardır. Hastaların çoğu tanı anında veya hastalıklarının seyri sırasında ANCA pozitifdir; histolojik olarak doğrulanmış nekrotizan küçük damar vaskülit ve klinik GPA veya MPA fenotipi veya renal sınırlı ANCA ile ilişkili vaskülit ya da her ikisi de vardır.

Remisyon indüksiyon tedavisi, araştırmacının takdirine göre uygulanan i.v. prednizonu, bazı hastalarda öncesinde metilprednizolon uygulaması ve 4 ila 6 ay sonra remisyon elde edilene kadar siklofosfamid uygulaması içermiştir. O sırada ve son siklofosfamid uygulamasından sonra maksimum 1 ay içinde, hastalar rastgele ya MABTHERA (1. ve 15. günlerde iki hafta arayla iki 500 mg i.v. infüzyonu) ve ardından 18 ay süreyle her 6 ayda bir 500 mg i.v. almak üzere) veya azatioprin (12 ay süreyle 2 mg/kg/gün dozunda, daha sonra 6 ay süreyle 1.5 mg/kg/gün dozunda ve son olarak 4 ay süreyle 1 mg/kg/gün dozunda oral olarak uygulanır (tedavinin kesilmesi bu 22 ayda sonra)) almak üzere atanmıştır. Prednizon tedavisi azaltılmıştır ve ardından randomizasyondan sonra en az 18 ay boyunca düşük bir dozda (günde yaklaşık 5 mg) tutulmuştur. Prednizon dozunun azaltılması ve 18. aydan sonra prednizon tedavisinin durdurulması kararı araştırmacının takdirine bırakılmıştır.

Tüm hastalar 28. aya kadar (son MABTHERA infüzyonu veya azatioprin dozundan sonra sırasıyla 10 veya 6 ay) takip edilmiştir. CD4+ T-lenfosit sayısı milimetre küpte 250'den az olan tüm hastalar için Pneumocystis jirovecii pnömoni profilaksisi gerekli olmuştur.

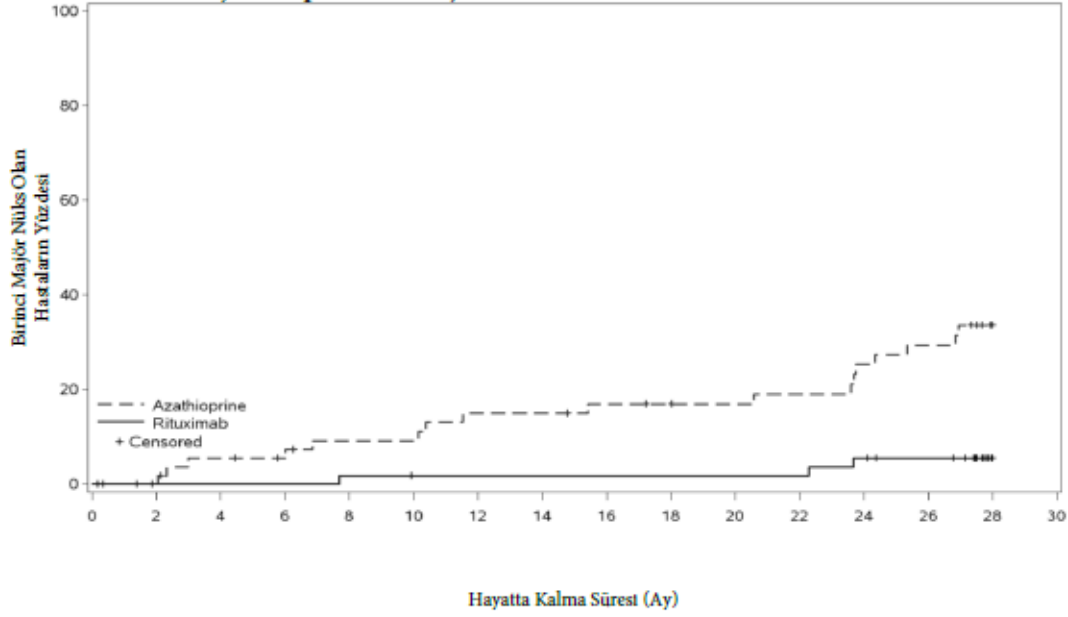
Birincil sonuç ölçütü, 28. ayda majör nüks oranıdır.

Sonuçlar

28. ayda, 3 hastada (%5) majör relaps (vaskülit aktivitesinin klinik ve/veya laboratuvar bulgularının ([BVAS] > 0) yeniden ortaya çıkması ile tanımlanan, organ yetmezliğine veya hasarına yol açabilecek veya yaşamı tehdit edebilecek) meydana gelmiştir. MABTHERA grubunda ve azatioprin grubunda 17 hasta (%29) ($p=0,0007$). MABTHERA grubundaki yedi hastada (%12) ve azatioprin grubundaki sekiz hastada (%14) minör nüksler (hayatı tehdit etmeyen ve majör organ hasarı içermeyen) meydana gelmiştir.

Kümülatif insidans hızı eğrileri, MABTHERA hastalarında ilk majör relapsa kadar geçen sürenin 2. aydan itibaren daha uzun olduğunu ve 28. aya kadar devam ettiğini göstermiştir (Şekil 1).

Şekil 1: İlk majör relapsın zaman içindeki kümülatif insidansı



Majör Nüks Olan Olgu Sayısı															
Azatiyoprin	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Ritüksimab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Risk altındaki denek sayısı															
Azatiyoprin	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Ritüksimab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Not: Hastalar, herhangi bir olay yaşamadıkları takdirde 28. ayda sansürlendi.

Laboratuvar değerlendirmeleri

İdame tedavisi klinik çalışmasında MABTHERA ile tedavi edilen hastaların toplam 6/34' ü (%18) ADA geliştirmiştir. İdame tedavisi klinik çalışmasında ADA varlığının güvenliklik veya etkililik üzerinde belirgin bir eğilim veya olumsuz etkisi olmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Polianjiit (GPA) ve mikroskobik polianjiitis (MPA) ile granülomatozis çalışması WA25615 (PePRS), şiddetli, aktif GPA veya MPA'sı olan 25 pediyatrik hastada (≥ 2 ila < 18 yaş) çok merkezli, açık etiketli, tek kollu, kontrolsüz bir çalışmadır. Çalışmadaki hastaların medyan yaşı: 14 yıl (aralık: 6-17 yıl) ve hastaların çoğu (20/25 [%80]) kadındır. Toplam 19 hastada (%76) GPA ve 6 hastada (%24) başlangıçta MPA vardı. Çalışmaya girişte on sekiz hasta (%72) yeni teşhis edilmiş hastalığa sahipti (13 hasta GPA'lı ve 5 hasta MPA'lı) ve 7 hastada nükseden hastalık vardı (6 hasta GPA'lı ve 1 hasta MPA'lı).

Çalışma tasarımı, toplamda en fazla 54 aya (4,5 yıl) kadar en az 18 aylık bir takip ile ilk 6 aylık bir remisyon indüksiyon aşamasından oluşmaktadır. Hastalar, ilk MABTHERA i.v. infüzyonundan önce en az 3 doz i.v. metilprednizolon (30 mg/kg/gün, 1 g/gün'ü geçmeyecek şekilde) almıştır. Klinik olarak gerekliyse, IV metilprednizolonun ek günlük dozları (üç kadar) verilebilir. Remisyon indüksiyon rejimi, 1, 8, 15 ve 22 numaralı çalışma günlerinde oral prednizolon veya prednizon ile kombinasyon halinde 1 mg/kg/gün (maks 60 mg/gün) 6. ayda minimum 0a2 mg/kg/gün'e (maks. 10 mg/gün) azaltılabilir. Remisyon indüksiyon aşamasından sonra, hastalar, araştırmacının takdirine bağlı olarak, PVAS remisyonunu sürdürmek ve hastalık aktivitesini kontrol etmek (ilerleyici hastalık veya alevlenme dahil)

veya ilk remisyona ulaşmak için 6. Ayda veya sonrasında sonraki MABTHERA infüzyonlarını alabilirler.

25 hastanın tümü, 6 aylık remisyon indüksiyon fazı için haftada bir kez dört i.v. infüzyonunu tamamlamıştır. 25 hastadan toplam 24'ü en az 18 aylık takibi tamamlamıştır.

Bu çalışmanın amaçları, pediatrik GPA ve MPA hastalarında (≥ 2 ila < 18 yaş) MABTHERA'nın güvenliliğini, FK parametrelerini ve etkililiğini değerlendirmektir. Çalışmanın etkililik hedefleri keşif amaçlıdır ve temel olarak Pediatrik Vaskülit Aktivite Skoru (PVAS) kullanılarak değerlendirilmiştir (Tablo 16).

6. Aya kadar kümülatif Glukokortikoid dozu (I.v. ve Oral):

Çalışma WA25615'teki 25 hastadan 24'ü (%96), protokol tarafından tanımlanan oral steroid azaltımı sırasında 6. ayda veya bu tarihe kadar oral glukokortikoid azaltımı 0,2 mg/kg/gün'e (veya 10 mg/gün'e eşit veya daha az, hangisi daha düşükse) ulaşmıştır.

1. haftadan (medyan = 45 mg prednizon eşdeğer dozu [IQR: 35-60]) 6. aya (medyan = 7,5 mg [IQR: 4-10]) kadar medyan genel oral glukokortikoid kullanımında bir düşüş gözlemlenmiştir ve daha sonra bu düşüş 12. ay (medyan = 5 mg [IQR: 2-10]) ve 18. ayda (medyan = 5 mg [IQR: 1-5]) devam etmiştir.

Takip Tedavisi

Genel Çalışma Dönemi boyunca, hastalara 4 ila 28 arasında MABTHERA infüzyonu uygulanmıştır (4,5 yıla kadar [53,8 ay]). Hastalar, araştırmacının takdirine bağlı olarak yaklaşık her 6 ayda bir 375 mg/m² x 4'e kadar MABTHERA almıştır. Toplamda 25 hastadan 17'si (%68) 6. ayda veya sonrasında ortak Kapanış tarihine kadar ek rituximab tedavisi almıştır, bu 17 hastadan 14'ü 6. ay ile 18. ay arasında ek rituximab tedavisi almıştır.

Tablo 16 Çalışma WA25615 (PePRS) - 1, 2, 4, 6, 12 ve 18. aylarda PVAS Remisyonu

Çalışma ziyareti	PVAS Remisyonunda Yanıt Verenlerin Sayısı* (yanıt oranı [%]) n=25	95% GA ^a
1. Ay	0	%0, %13,7
2. Ay	1 (%4)	%0,1, %20,4
4. Ay	5 (%20)	%6,8, %40,7
6. Ay	13 (%52)	%31,3, %72,2
12. Ay	18 (%72)	%50,6, %87,9
18. Ay	18 (%72)	%50,6, %87,9
*PVAS 0 ve değerlendirme zaman noktasında 0,2 mg/kg/gün'e (veya 10 mg/gün, hangisi daha düşükse) glukokortikoid azaltması sağlanmıştır. ^a etkililik sonuçları keşif amaçlıdır ve bu son noktalar için resmi bir istatistiksel test yapılmamıştır. MABTHERA tedavisi (375 mg/m ² x 4 infüzyon) 6. aya kadar tüm hastalar için aynıdır. 6. aydan sonraki takip tedavisi araştırmacının takdirindedir.		

Laboratuvar değerlendirmeleri

Toplam çalışma süresi boyunca toplam 4/25 hasta (%16) ADA geliştirmiştir. Sınırlı veriler, ADA pozitif hastalarda bildirilen advers reaksiyonlarda herhangi bir eğilim gözlemlenmediğini göstermektedir.

Pediyatrik GPA ve MPA klinik çalışmalarında ADA varlığının güvenlik veya etkililik üzerinde belirgin bir eğilim veya olumsuz etkisi olmamıştır.

Avrupa İlaç Ajansı (EMA), şiddetli, aktif GPA veya MPA'da 2 yaşından küçük pediyatrik popülasyonda MABTHERA ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğundan feragat etmiştir. Pediyatrik kullanım hakkında bilgi için Bölüm 4.2'ye bakınız.

Pemfigus vulgariste klinik etkililik ve güvenlik

PV Çalışması 1 (Çalışma ML22196)

Kısa süreli, düşük dozlu glukokortikoid (prednizon) tedavisi ile kombinasyon halinde MABTHERA'nın etkililiği ve güvenliliği, randomize açık etiketli, kontrollü, çok merkezli çalışmada orta ila şiddetli pemfiguslu (74 pemfigus vulgaris [PV] ve 16 pemfigus foliaceus [PF]) yeni tanı almış hastalarda değerlendirilmiştir. Hastalar 19 ile 79 yaşları arasındaydı ve daha önce pemfigus tedavisi almamıştı. PV popülasyonunda, MABTHERA grubundaki 5 (%13) hasta ve standart prednizon grubundaki 3 (%8) hasta orta derecede hastalığa sahipti ve MABTHERA grubunda 33 (%87) hasta ve standart doz prednizon grubunda 33 (%92) hasta Harman kriterlerinde tanımlanan hastalık şiddetine göre ciddi hastalığa sahipti.

Hastalar başlangıçtaki hastalık şiddetine göre (orta veya şiddetli) gruplara ayrılmıştır ve MABTHERA ve düşük doz prednizon veya standart doz prednizon almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. MABTHERA grubuna randomize edilen hastalar, orta derecede hastalıkları var ise 3 ay boyunca azaltarak devam eden 0,5 mg/kg/gün oral prednizon ile kombinasyon halinde veya şiddetli hastalıkları var ise 6 ay boyunca azaltarak devam eden 1 mg/kg/gün oral prednizon ile kombinasyon halinde 1. Çalışma Günü'nde 1000 mg'lık bir MABTHERA intravenöz infüzyonu ve 15. Çalışma Günü'nde 1000 mg'lık ikinci bir MabThera intravenöz infüzyonu almıştır. MABTHERA 500 mg idame infüzyonları 12. ve 18. aylarda uygulanmıştır. Standart doz prednizon grubuna randomize edilen hastalara, orta derecede hastalıkları varsa 12 ay boyunca azaltılarak ilk 1 mg/kg/gün oral prednizon veya şiddetli hastalıkları varsa 18 ay boyunca oral prednizon azaltılarak verilmiştir. MABTHERA grubunda nükseden hastalar, yeniden başlanan veya artırılan prednizon dozu ile kombinasyon halinde ilave 1000 mg MABTHERA infüzyonu alabildiler. İdame ve relaps infüzyonları, önceki infüzyonu takiben 16 haftadan daha kısa sürede uygulanmamıştır.

Çalışmanın birincil amacı, 24. ayda iki ay veya daha fazla prednizon tedavisi kullanılmadan tam remisyonda (tam epitelizeasyon ve yeni ve/veya yerleşik lezyonların yokluğu) (≥ 2 ay için CROff).

PV Çalışması 1 Sonuçları

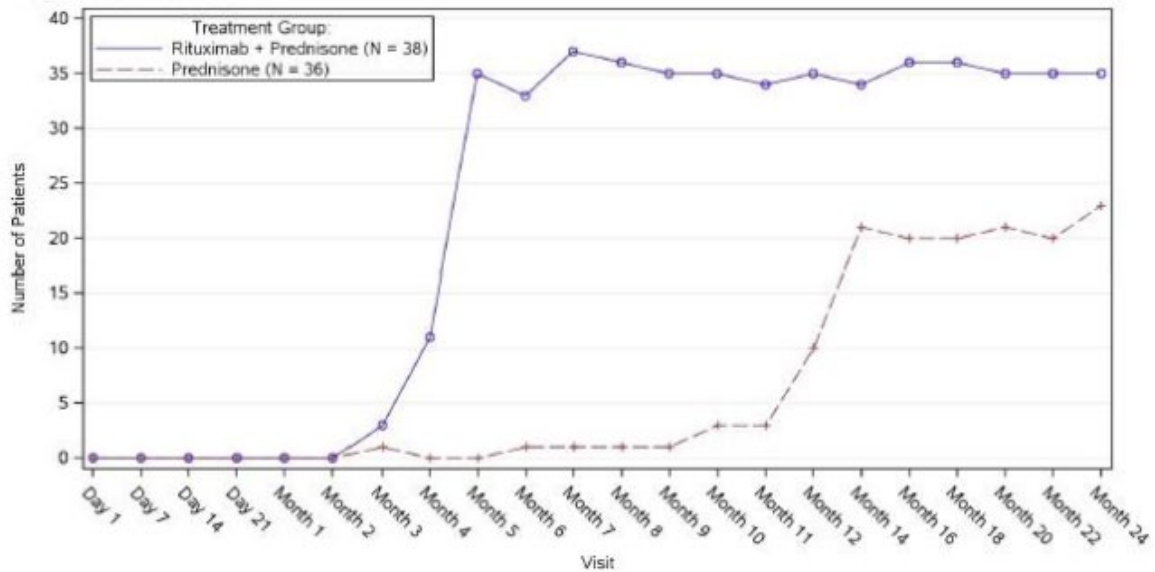
Çalışma, PV hastalarında 24. ayda CROff ≥ 2 ayda standart doz prednizona kıyasla MABTHERA ve düşük doz prednizonun istatistiksel olarak anlamlı sonuçlarını göstermiştir (bkz. Tablo 17).

Tablo 17 24. ayda iki ay veya daha uzun süre kortikosteroid tedavisi ile tam remisyona ulaşan PV hastalarının yüzdesi (Tedavi Amaçlı Popülasyon - PV)

	Rituximab + prednizon N=38	Prednizon N=36	p-değeri ^a	%95 GA ^b
Yanıt verenlerin sayısı (yanıt oranı [%])	34 (%89,5)	10 (%27,8)	<0,0001	%61,7 (38,4, 76,5)
^a p-değeri, Fisher'in orta-p düzeltmeli kesin testinden alınmıştır				
^b %95 güven aralığı Newcombe aralığı ile düzeltildi				

24 aylık tedavi süresi boyunca standart doz prednizon hastalarına kıyasla prednizon tedavisi görmeyen veya minimal tedavi gören (günde 10 mg veya daha az prednizon dozu) rituximab artı düşük doz prednizon hastalarının sayısı, MABTHERA'nın steroidden koruyucu bir etkisi olduğunu göstermektedir. (Şekil 2).

Şekil 2: Zaman içinde minimal kortikosteroid (≤ 10 mg/gün) tedavisi gören veya bırakan hasta sayısı



Post-hoc geriye dönük laboratuvar değerlendirmesi

MABTHERA ile tedavi edilen PV'li toplam 19/34 (%56) hasta, 18 aya kadar ADA antikorları için pozitif test sonucu almışlardır. MABTHERA ile tedavi edilen PV hastalarında ADA oluşumunun klinik önemi belirsizdir.

PV Çalışması 2 (Çalışma WA29330)

Randomize, çift kör, çift plasebo, aktif karşılaştırmalı, çok merkezli bir çalışmada, günde 60-120 mg oral prednizon alan orta-şiddetli PV'li hastalarda MABTHERA'nın mikofenolat mofetil (MMF) ile karşılaştırıldığında etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Çalışmaya girişte oral prednizon veya eşdeğeri (1-1,5 mg/kg/gün) 1. Günde 60 veya 80 mg/gün doza ulaşacak şekilde azaltılmıştır. Hastaların önceki 24 ay içinde doğrulanmış bir

PV teşhisi ve orta ila şiddetli hastalık kanıtı (toplam Pemfigus Hastalığı Alan İndeksi, PDAI, aktivite skoru ≥ 15 olarak tanımlanmıştır) vardı.

Yüz otuz beş hasta, 24. Haftaya kadar prednizonu 0 mg/gün azaltmak amacıyla. 60 veya 80 mg oral prednizon ile kombinasyon halinde 1. Gün, 15. Gün, 24. Hafta ve 26. Haftada uygulanan 1000 mg MABTHERA veya 52 hafta boyunca oral 2 g/gün MMF tedavisine randomize edilmiştir.

Bu çalışmanın birincil etkililik amacı, 52. haftada, 0 mg/gün prednizon veya eşdeğeri alırken ve bu yanıtı 52 haftalık tedavi süresi boyunca en az 16 ardışık hafta boyunca korurken, MMF ile karşılaştırıldığında MABTHERA'nın etkililiğini, yeni aktif lezyonu olmayan lezyonların iyileşmesini sağlamak olarak tanımlanan (yani, PDAI aktivite skoru 0) sürekli tam remisyon sağlamada değerlendirmektir.

PV Çalışması 2 Sonuçları

Çalışma, PV hastalarında 52. Haftada ≥ 16 .haftada CROff kortikosteroidine ulaşmada oral kortikosteroidlerin azaltılan kürü ile kombinasyon halinde MMF'ye göre MABTHERA'nın üstünlüğünü göstermiştir (Tablo 18). mITT popülasyonundaki hastaların çoğuna yeni tanı konmuştur (%74) ve hastaların %26'sında yerleşik hastalık vardır (hastalık süresi ≥ 6 ay ve PV için önceden tedavi görmüştür).

Tablo 18 52. Haftada 16 Hafta veya Daha Fazla Kortikosteroid Tedavisi Dışında Tam Remisyon Sağlayan PV Hastalarının Yüzdesi (Tedavi Amaçlı Popülasyonu Değiştirilmiştir)

	MABTHERA (N=62)	MMF (N=63)	Fark (%95 GA)	p-değeri
Yanıt verenlerin sayısı (yanıt oranı [%])	25 (%40,3)	6 (%9,5)	%30,8 (%14,7, %45,15)	<0,0001
Yeni teşhis edilen hastalar	19 (%39,6)	4 (%9,1)		
Yerleşik hastalığı olan hastalar	6 (%42,9)	2 (%10,5)		
MMF = Mikofenolat mofetil. GA = Güven Aralığı. Yeni teşhis edilen hastalar = hastalık süresi < 6 ay veya PV için önceden tedavi görmemiş. Belirlenmiş hastalığı olan hastalar = hastalık süresi ≥ 6 ay ve PV için önceden tedavi görmüş hastalar. p değeri için Cochran-Mantel-Haenszel testi kullanılır.				

Tüm ikincil parametrelerin analizi (kümülatif oral kortikosteroid dozu, toplam hastalık alevlenme sayısı ve Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi ile ölçülen sağlıkla ilgili yaşam kalitesindeki değişiklik dahil), MMF'ye kıyasla MABTHERA'nın istatistiksel olarak

anlamli sonularıni doğrulamıştır. İkincil u noktaların test edilmesi, çeşitlilik açısından kontrol edilmiştir.

Glukokortikoid maruziyeti

MABTHERA ile tedavi edilen hastalarda kümülatif oral kortikosteroid dozu önemli ölçüde daha düşüktür. 52. haftada medyan (min, maks) kümülatif prednizon dozu, MMF grubunda 4005 mg (900, 19920) ile karşılaştırıldığında MABTHERA grubunda 2775 mg (450, 22180) olmuştur ($p=0,0005$).

Hastalık alevlenmesi

MMF ile karşılaştırıldığında MABTHERA ile tedavi edilen hastalarda toplam hastalık alevlenme sayısı önemli ölçüde daha düşüktür (6'ya karşı 44, $p<0,0001$) ve en az bir hastalık alevlenmesi olan daha az hasta vardır (%8,1'e karşı %41,3).

Laboratuvar değerlendirmeleri

52. haftaya kadar, toplam 20/63 (%31,7) (19 tedaviyle indüklenen ve 1 tedaviyle güçlendirilen) MABTHERA ile tedavi edilen PV hastalarının ADA testi pozitif çıkmıştır. PV alışması 2'de ADA varlığının güvenlilik veya etkililik üzerinde belirgin bir olumsuz etkisi olmamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim

Yetişkin Hodgkin-dışı lenfoma

Tekli ajan olarak ya da CHOP tedavisi ile kombinasyon halinde tek veya çok sayıda MABTHERA infüzyonu alan (uygulanan MABTHERA dozları 100 ile 500 mg/m² arasında değişmiştir) 298 NHL hastasında yürütölen bir popölasyon farmakokinetiği analizi temelinde, spesifik olmayan klerens (CL₁), B hücreleri veya tümör yüküne katkıda bulunması olası spesifik klerens (CL₂) ve santral kompartıman dağılım hacmi (V₁) için tipik popölasyon tahminleri sırasıyla 0,14 L/gün, 0,59 L/gün ve 2,7 L'dir. MABTHERA'nın hesaplanan medyan terminal eliminasyon yarılanma ömrü 22 gündür (aralık, 6,1 ila 52 gün). Başlangıç CD19-pozitif hücre sayımları ve ölçülebilir tümör lezyonlarının boyutu, 4 haftalık doz boyunca intravenöz infüzyon olarak 375 mg/m² verilen 161 hastadan verilerde MABTHERA'nın CL₂'sindeki değişkenliğin bir kısmına katkıda bulunmuştur. Daha yüksek CD19-pozitif hücre sayımlarına veya tümör lezyonlarına sahip hastalar daha yüksek CL₂'ye sahiptir. Bununla birlikte, CD19-pozitif hücre sayımları ve tümör lezyon boyutu için düzeltme sonrası CL₂ için bireyler arası değişkenliğin büyük kısmı devam etmiştir. V₁ vücut yüzey alanı (BSA) ve CHOP tedavisine göre değişmiştir. Sırasıyla BSA'daki aralık (1,52 ila 2,32 m²) ve eşzamanlı CHOP tedavisinin katkıda bulunduğu V₁'deki bu değişkenlik (%27,1 ve %19) nispeten küçüktür. Yaş, cinsiyet ve WHO performans durumu MABTHERA'nın farmakokinetiği üzerinde bir etkiye sahip değildir. Bu analiz test edilen kovaryatlardan herhangi biri ile MABTHERA dozunun ayarlanmasının farmakokinetik değişkenliğinde anlamlı bir azalma ile sonuçlanmasının beklenmediğini düşündürmektedir.

Daha önce MABTHERA kullanmamış NHL'li 203 hastaya 4 doz boyunca haftada bir aralıklarla 375 mg/m² dozda intravenöz infüzyon olarak uygulanan MABTHERA dördüncü infüzyonu takiben 486 mcg/mL'lik (aralık, 77,5 ila 996,6 mcg/mL) ortalama bir C_{maks} vermiştir. Rituximab son tedavinin tamamlanmasından 3-6 ay sonra hastaların serumunda tespit edilebilmiştir.

MABTHERA'nın NHL'li 37 hastaya 8 doz boyunca haftada bir aralarla intravenöz infüzyon olarak 375 mg/m²'lik bir dozda uygulanmasından sonra, ortalama C_{maks} her bir ardışık infüzyon ile artmış olup, ilk infüzyondan sonra ortalama 243 mcg/mL (aralık, 16 – 582 mcg/mL) ve sekizinci infüzyondan sonra 550 mcg/mL (aralık, 171 – 1,177 mcg/mL) arasında değişmiştir.

6 siklus CHOP kemoterapisi ile kombinasyon halinde 375 mg/m²'lik 6 infüzyon olarak uygulandığında MABTHERA'nın farmakokinetik profili tek başına MABTHERA ile görülene benzerdir.

Pediyatrik DBBHL/BL/BAL/BLL

Emilim

Pediyatrik DBBHL/BL/BAL/BLL'yi inceleyen klinik çalışmada farmakokinetik 3 yaş ve üzeri 35 hastadan oluşan bir alt grupta incelenmiştir. Farmakokinetik iki yaş grubu arasında karşılaştırılabilir (≥3 ila <12 yaş vs. ≥12 ila <18 yaş). İki indüksiyon kürünün (kür 1 ve 2) her birinde 375 mg/m²'lik iki MABTHERA i.v. infüzyonu ve ardından konsolidasyon kürlerinin her birinde (kür 3 ve 4) 375 mg/m²'lik bir MABTHERA i.v. infüzyonundan sonra maksimum konsantrasyon dördüncü infüzyondan sonra en yüksek (kür2) 347mcg/mL geometrik ortalaması ve ardından daha düşük geometrik ortalama maksimum konsantrasyonlar (Döngü 4: 247mcg/mL). Bu doz rejimi ile dip seviyeler korunmuştur (geometrik ortalamalar: 41,8 mcg/mL (1 kürden sonra doz öncesi 2. kür), 67,7 mcg/mL (2 kürden sonra doz öncesi 3. kür) ve 58,5 mcg/mL (3 kürden sonra doz öncesi 4. kür)). 3 yaş ve üzeri pediyatrik hastalarda medyan eliminasyon yarı ömrü 26 gündür.

DBBHL/BL/BAL/BLL'li pediyatrik hastalarda MABTHERA'nın farmakokinetik özellikleri, yetişkin NHL hastalarında gözlemlenenlere benzerdir.

≥ 6 ay ila < 3 yaş grubunda herhangi farmakokinetik verisi mevcut değildir, ancak popülasyon farmakokinetik tahmini, ≥3 yaşına kıyasla bu yaş grubunda karşılaştırılabilir sistemik maruziyeti (EAA, C_{çukur}) desteklemektedir (Tablo 19). Daha küçük bazal tümör boyutu, daha düşük zamana bağlı klerens nedeniyle daha yüksek maruziyetle ilişkilidir, ancak farklı tümör boyutlarından etkilenen sistemik maruziyetler, etkili olan ve kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip olan maruziyet aralığında kalır.

Tablo 19 Pediyatrik DBBHL/BL/BAL/BLL'de rituximab dozlama rejimini takiben tahmini farmakokinetik parametreleri

Yaş grubu	≥ 6 ay < 3 yaş	≥ 3 yaş < 12 yaş	≥ 12 yaş < 18 yaş
C _{çukur} (mcg/mL)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
EAA ₁₋₄ kür (mcg*gün/mL)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Sonuçlar ortalama (min-maks) olarak sunulmuştur; C_{çukur}, doz öncesi kür 4'tür.

Kronik Lenfositik Lösemi

Rituximab KLL hastalarında, fludarabin ve siklofosfamid ile kombinasyon halinde, i.v. infüzyon olarak ilk kürde 375 mg/m², sonraki 5 kürün her birinde 500 mg/m²'ye artırılarak uygulanmıştır. Beşinci 500 mg/m²'lik infüzyondan sonra ortalama C_{maks} (n=15), 408 mcg/mL'dir (97-764 mcg/mL aralığında), ortalama terminal yarılanma ömrü de 32 gündür (14-62 gün aralığında).

Granulatoz Polianjiit (Wegener) (GPA) ve Mikroskobik Polianjiit (MPA)

Yetişkin Popülasyon

Dört doz boyunca haftada bir kez 375 mg/m² MABTHERA almış polianjiit ile granulatoz ve mikroskobik polianjiit görülen 97 hastada popülasyon farmakokinetiği analizi temelinde hesaplanmış ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü 23 gündür (9 ila 49 gün aralığında). Rituximab ortalama klerensi ve dağılım hacmi sırasıyla 0,313 L/gün (0,116 ila 0,726 L/gün aralığında) ve 4,50 L'dir (2,25 ila 7,39 L aralığında). İlk 180 gün boyunca maksimum konsantrasyon (C_{maks}) sırasıyla, 180. Günde minimum konsantrasyon (C₁₈₀) ve 180 gün boyunca eğrinin altındaki kümülatif alan (EAA₁₈₀) (medyan [aralık]) 372,6 (252,3-533,5) mcg/mL, 2,1 (0-29,3) mcg/mL ve 10302 (3653-21874) mcg/mL/gün'dür. Bu hastalarda rituximabın FK parametreleri romatoid artrit hastalarında gözlenene benzer görünmektedir.

Pediyatrik Popülasyon

Dört doz için haftada bir kez 375 mg/m² MABTHERA alan GPA ve MPA'lı 25 çocuğun (6-17 yaş) popülasyon farmakokinetik analizine göre, tahmini medyan terminal eliminasyon yarı ömrü 22 gündür (aralık, 11 ila 42). günler). Rituximab ortalama klerensi ve dağılım hacmi sırasıyla 0,221 L/gün (aralık, 0,0996 ila 0,381 L/gün) ve 2,27 L (1,43 ila 3,17 L aralığında) idir. İlk 180 gün boyunca maksimum konsantrasyon (C_{maks}), 180. günde minimum konsantrasyon (C₁₈₀) ve 180 gün boyunca eğrinin altındaki kümülatif alan (EAA₁₈₀) (medyan [aralık]) sırasıyla 382,8 (270,6-513,6) mcg/mL, 0,9 (0-17,7) mcg/mL ve 9787 (4838-20446) mcg/mL*gündür. GPA veya MPA'lı pediyatrik hastalarda rituximabın PK parametreleri, bir zamanlar klerens ve dağılım parametrelerinin hacmi üzerindeki BSA etkisi hesaba katıldığında, GPA veya MPA'lı yetişkinlerdekine benzerdir.

Pemfigus Vulgaris

1., 15., 168 ve 182. Günlerde 1000 mg MABTHERA alan yetişkin PV hastalarındaki FK parametreleri Tablo 20'de özetlenmiştir.

Tablo 20 PV Çalışması 2'den yetişkin PV hastalarında popülasyon PK'si

Parametre	İnfüzyon siklusu	
	1. döngü 1000 mg 1. gün ve 15. gün N=67	2. döngü 1000 mg 168. gün ve 182. gün N=67
Terminal Yarı Ömrü (gün) Medyan (Aralık)	21 (9,3-36,2)	26,5 (16,4-42,8)

Klerens (L/gün) Ortalama (Aralık)	391 (159-1510)	247 (128-454)
Merkezi Dağıtım Hacmi (L) Ortalama (Aralık)	3,52 (2,48-5,22)	3,52 (2,48-5,22)

İlk iki rituximab uygulamasını takiben (1. ve 15. günde, döngü 1'e karşılık gelir), PV'li hastalarda rituximabın PK parametreleri, GPA/MPA'lı hastalarda ve RA'lı hastalardakine benzerdir. Son iki uygulamayı takiben (2. döngüye karşılık gelen 168. ve 182. günlerde), merkezi dağıtım hacmi değişmeden kalırken rituximab klerensi azalmıştır.

Biyotransformasyon

Hodgkin-dışı lenfoma

Veri bulunmamaktadır.

Kronik Lenfositik Lösemi

Veri bulunmamaktadır.

Granulatoz Polianjiitis (Wegener) (GPA) ve Mikroskobik Polianjiitis (MPA)

Veri bulunmamaktadır.

Pemphigus vulgaris

Veri bulunmamaktadır.

Dağılım

Hodgkin-dışı lenfoma

Tek bir ajan olarak ya da CHOP tedavisi ile kombinasyonda rituximabın tek ya da çoklu infüzyonlarını alan 298 NHL hastasının farmakokinetik analizine dayanarak, muhtemelen B hücreleri ya da tümör yükünün katkıda bulunduğu spesifik olmayan klerensin (KL₁), spesifik klerensin (KL₂) tipik hasta grubu tahminleri ve santral dağılım hacmi (V₁), sırasıyla 0,14 L/gün, 0,59 L/gün ve 2,7 L'dir.

Kronik Lenfositik Lösemi

Veri bulunmamaktadır.

Granulatoz Polianjiitis (Wegener) (GPA) ve Mikroskobik Polianjiitis (MPA)

Rituximab ortalama klerensi ve dağılım hacmi sırasıyla 0,313 L/gün (0,116 ila 0,726 L/gün) ve 4,50 L (2,25 ila 7,39 L) olarak bulunmuştur.

Pemphigus vulgaris

Veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon

Hodgkin-dışı lenfoma

Rituximabın tahmin edilen medyan terminal eliminasyon yarı ömrü 22 gündür (aralık, 6,1 ila 52 gün). Rituximabın, 4 haftalık dozlar halinde 375 mg/m^2 i.v. infüzyon olarak verildiği 161 hastadan elde edilen verilerde KL_2 'sindeki değişkenliğin bir kısmına başlangıç CD19-pozitif hücre sayısı ve ölçülebilir tümör lezyonlarının boyutu katkıda bulunmuştur. Daha yüksek CD19-pozitif hücre sayısı ya da tümör lezyonları olan hastaların daha yüksek KL_2 'si olmuştur. Bununla birlikte, CD19-pozitif hücre sayısı ve tümör lezyonu boyutu için düzeltme yapıldıktan sonra, KL_2 için bireyler arası değişkenliğin büyük kısmı aynen kalmıştır. V_1 , vücut yüzey alanı (BSA) ve CHOP tedavisi ile değişmiştir. Sırasıyla, BSA'daki aralık ($1,53$ ila $2,32 \text{ m}^2$) ve eşzamanlı CHOP tedavisinin katkıda bulunduğu V_1 'deki (%27,1 ve %19) bu değişkenlik, göreceli olarak küçüktür.

Pediyatrik DBBHL/BL/BAL/BLL

3 yaşından büyük pediyatrik hastalarda medyan eliminasyon yarılanma ömrü 26 gün olmuştur.

Kronik Lenfositik Lösemi

Rituximab KLL hastalarında, fludarabin ve siklofosfamid ile kombinasyon halinde, i.v. infüzyon olarak ilk kürde 375 mg/m^2 , sonraki 5 kürün her birinde 500 mg/m^2 'ye artırılarak uygulanmıştır. Beşinci 500 mg/m^2 'lik infüzyondan sonra ortalama C_{maks} ($n=15$), 408 mcg/mL ($97\text{-}764 \text{ mcg/mL}$ aralığında), ortalama terminal yarılanma ömrü de 32 gündür ($14\text{-}62$ gün aralığında).

Granulatoz polianjiitis (Wegener) (GPA) ve Mikroskobik polianjiitis (MPA)

Dört doz boyunca haftada bir kere 375 mg/m^2 rituximab alan 97 GPA ve MPA hastasındaki verilerin popülasyon farmakokinetik analizine dayanılarak, tahmini medyan terminal eliminasyon yarı ömrü 23 gündür (aralık, 9 ila 49 gün). Rituximab ortalama klerensi ve dağılım hacmi sırasıyla $0,313 \text{ L/gün}$ ($0,116$ ila $0,726 \text{ L/gün}$) ve $4,50 \text{ L}$ ($2,25$ ila $7,39 \text{ L}$) olarak bulunmuştur.

Pemphigus vulgaris

Veri bulunmamaktadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Dört çalışmada, iki hafta aralıklarla 1. gün ve 15. günde uygulanan 500 mg ve 1000 mg dozlardaki iki intravenöz rituximab infüzyonunu takiben, rituximab farmakokinetiği araştırılmıştır. Bu çalışmaların hepsinde, rituximab farmakokinetiği araştırılan limitli doz aralığı için doz ile orantılı olmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalara ait farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Rituximabın farmakokinetiği üzerine yaş, cinsiyet, ırk ve DSÖ performans statüsünün herhangi bir etkisi olmamıştır. Bu analiz, test edilen eşdeğişken faktörlerin herhangi biriyle rituximabın doz ayarlamasının, farmakokinetik değişkenlikte anlamlı bir azalmayla sonuçlanmasının beklenmediğini belirtmektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Rituximabın B hücrelerindeki CD20 antijenine yüksek düzeyde spesifik olduğu gösterilmiştir. Sinomolgus maymunlarında yapılan toksisite çalışmaları, periferik kanda ve lenfoid dokuda B hücrelerinin beklenen farmakolojik tüketiminden başka bir etki göstermemiştir.

100 mg/kg'a kadarki dozlarda (gestasyonun 20-50. günleri arasında tedavi) sinomolgus maymunları üzerinde gelişimsel toksisite çalışmaları yapılmış ve fetüs için rituximabdan kaynaklanan herhangi bir toksisite kanıtının olmadığı gösterilmiştir. Ancak fetüsün lenfoid organlarında B hücrelerinin doza bağlı farmakolojik tüketimi gözlenmiş olup bu doğumdan sonra da devam etmiş ve buna etkilenen yeni doğan hayvanlarda IgG düzeylerinde bir azalma da eşlik etmiştir. B hücre sayısı, bu hayvanlarda doğumu takip eden 6 ay içerisinde normale dönmüş ve immünizasyon reaksiyonunu riske atmamıştır.

Bu molekül için bu tür testler konu ile ilişkili olmadığından mutanejisiteyi araştıran standart testler yürütülmemiştir. Rituximabın karsinojenik potansiyelini belirlemek için uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır. Rituximabın fertilité üzerindeki etkilerinin belirlenmesi için spesifik çalışmalar yürütülmemiştir. Genel toksisite çalışmaları, erkek ve dişi sinomolgus maymunlarında üreme organları üzerinde zararlı etkiler gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

- Sodyum sitrat dihidrat: 7,35 mg/mL
- Sitrik asit, susuz : 0,14 mg/mL
- Sodyum klorür : 9 mg/ mL
- Sodyum hidroksit : pH ayarı için y.m.
- Polisorbat 80
- Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)
- Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

MABTHERA ile polivinilklorür veya polietilen torbalar veya infüzyon seti arasında geçimsizlik gözlenmemiştir.

Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da belirtilenler dışında başka herhangi bir tıbbi ürünle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon:

36 ay

Seyreltilmiş ürün:

- Sodyum klorür çözeltisinde aseptik seyreltme sonrasında

%0,9'luk sodyum klorür çözeltisinde hazırlanan MABTHERA infüzyon çözeltisi fiziksel ve kimyasal olarak 30 gün süresince 2°C-8°C'de ve sonra da 24 saat süresince 30°C'de ve altındaki sıcaklıklarda stabildir.

- D-glukoz çözeltisinde aseptik seyreltme sonrasında

%5'lik D-glukoz çözeltisinde hazırlanan MABTHERA infüzyon çözeltisi fiziksel ve kimyasal olarak 24 saat süresince 2°C-8°C'de ve sonra da 12 saat süresince oda sıcaklığında stabildir.

Mikrobiyolojik açıdan, seyreltilmiş ürünlerin hemen kullanılması gerekir. Bu ürünler hemen kullanılmazsa, seyreltme işlemi kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullar altında gerçekleştirilmediği takdirde kullanım sırasındaki saklama süreleri ve kullanım öncesindeki koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve normal olarak 2°C-8°C'de 24 saati aşmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Flakonları 2°-8°C'de (buzdolabında) saklayınız. Dondurmayınız. Flakonları direkt güneş ışığından korumak için ambalajında saklayınız.

Ürünün seyreltme işleminden sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

10 mL'de 100 mg rituximab (10 mg/mL) içeren, bütül kauçuk tıpalı Tip I cam flakon.
2 flakon içeren ambalajlarda.

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

MABTHERA infüzyonları, acil uygulama için tüm resüsitasyon olanaklarının bulunduğu merkezlerde ve deneyimli bir onkolog/hematoloğun gözetimi altında uygulanmalıdır.

MABTHERA'yı hazırlamak için steril bir iğne ve şırınga kullanılmalıdır. MABTHERA berrak ve renksiz bir sıvı olup steril, koruyucu maddeler içermeyen, tek dozluk flakonlarda bulunur. Gerekli miktarda MABTHERA'yı aseptik koşullarda çekiniz ve içinde steril, pirojen bulundurmeyen, %0,9'luk sodyum klorürün veya %5'lik dekstrozun sudaki çözeltisinden bulunan bir infüzyon torbasında, hesaplanmış olan 1-4 mg/mL'lik rituximab konsantrasyonuna ulaşıncaya dek seyreltiniz. Çözeltiyi karıştırmak için, torbayı köpük oluşumunu önleyecek şekilde nazikçe ters çeviriniz.

Parenteral ilaçlar uygulanmadan önce, partiküllü maddeler ve renk değişikliğine dikkat edilmelidir.

Seyreltilen ürün fiziksel ve kimyasal olarak 24 saat süresince 2°C-8°C’de ve sonra da 12 saat süresince oda sıcaklığında stabildir.

Farmasötik ürünlerin çevreye bırakılmasından kaçınılmalıdır. İlaçlar, atık suları ve evsel atık ile imha edilmemelidir. Varsa bulunduğunuz yerdeki donanımlı atık toplama sistemlerini kullanınız.

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

112/17

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 3 Nisan 2002
Ruhsat yenileme tarihi: 17 Aralık 2009

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ