

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 i.v. infüzyon için konsantre solüsyon içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 10 mL'lik çözelti içinde 100 mg rituksimab içerir.

Çözeltinin her mL'sinde 10 mg rituksimab bulunur.

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

Yardımcı maddeler:

- Sodyum sitrat dihidrat: 7.35 mg/mL
- Sodyum klorür : 9.0 mg/ mL
- Sodyum hidroksit : pH ayarı için y.m.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre solüsyon içeren flakon.

Çözelti berrak, renksiz bir sıvıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Hodgkin-dışı Lenfoma (NHL)

MABTHERA'nın,

- Nükseden veya kemorezistan CD20 pozitif foliküler lenfoma, difüz büyük B hücreli lenfoma, mantle hücreli lenfoma tanılı hastaların tedavisinde
- Daha önce tedavi edilmemiş evre III-IV foliküler lenfomalı hastalarda kemoterapi ile kombinasyon halinde
- İndüksiyon tedavisine yanıt veren foliküler lenfomalı hastalarda idame tedavisi olarak (en fazla 2 yıl süreyle ve en fazla 8 kür olarak)
- CD20 pozitif, difüz büyük B hücreli lenfomada CHOP kemoterapi şemasına ek olarak kullanımı endikedir.

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)

Birinci basamak:

MABTHERA, tedavi endikasyonu olan, performans durumu iyi olan (ECOG 0-1), 17 p delesyonu bulunmayan KLL hastalarının birinci basamak tedavisinde fludarabin ve siklofosfamid ile kombine olarak kullanılır.

Relaps/Refrakter (Nükseden/Dirençli)

Relaps/refrakter, tedavi endikasyonu olan, daha önce fludarabin ve alkilleyici ajanlarla tedavi sonrası progresyon gelişmiş, 65 yaş ve altı, ECOG performans statüsü 0-1 olan, 17p delesyonu bulunmayan, kronik lenfositik lösemi hastalarında, fludarabin ve siklofosfamid ile kombine olarak 4 kür rituksimab kullanılması uygundur.

İlk kürde 375 mg/m², diğer kürlerde 500 mg/m² kullanılabilir; 4 kür sonunda en az kısmi yanıt alınması halinde, 2 kür daha verilerek tedavi 6 küre tamamlanabilir.

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

Siklofosfamide dirençli veya siklofosfamid tedavisi verilemeyen ciddi, aktif granulatoz polianjiitis (GPA, Wegener granülomatozu olarak da bilinir) ve mikroskopik polianjiitis (MPA) hastalarının tedavisinde glukokortikoidlerle kombine olarak MABTHERA kullanılır.

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. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

Hodgkin dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemili hastalarda, MabThera glukortikoid içeren kemoterapiyle kombinasyon halinde verilmiyorsa, glukokortikoidlerle premedikasyon göz önünde bulundurulmalıdır.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonların sıklığını ve ciddiyetini azaltmak için her MABTHERA infüzyonundan 30 dakika önce tamamlanacak şekilde 100 mg IV metilprednizolon uygulanmalıdır .

Granulatoz polianjiitis (Wegener) ve Mikroskopik polianjiitis hastalarında MABTHERA'nın ilk infüzyonundan önce 1 ila 3 günlük 1000 mg i.v./gün metilprednizolon önerilmektedir (metilprednizolonun son dozu MABTHERA'nın ilk infüzyonu ile aynı günde verilebilir). Ardından MABTHERA 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.

Pozoloji

Non-hodgkin lenfoma

Düşük-evreli veya foliküler Hodgkin-dışı lenfoma:

Kombinasyon:

Herhangi bir kemoterapi ile kombinasyon halinde önerilen MABTHERA dozu, her kürde 375 mg/m^2 vücut yüzey alanı olacak şekilde toplam:

- R-CVP (risuksimab- siklofosfamid, vinkristin, prednison veya prednisolon) ile birlikte 8 kür (21 gün/kür)
- R-MCP (rituksimab- metotreksat, siklofosfamid, prednison veya prednisolon) ile birlikte 8 kür (28 gün/kür)
- R-CHOP (rituksimab- siklofosfamid, hidroksidonoribisin, onkovin, prednison veya prednisolon) ile birlikte 8 kür (21 gün/kür); 4 kür sonunda tam remisyon elde edildiyse 6 kür kullanılır
- R-CHVP (rituksimab- siklofosfamid, hidroksidonoribisin, vinkristin, prednison veya prednisolon)İnterferon ile 6 kür (21 gün/kür)

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

İdame tedavisi:

İndüksiyon tedavisine yanıt vermiş olan hastalar, hastalık ilerleyene kadar ya da maksimum iki yıl süresince, üç ayda bir 375 mg/m^2 vücut yüzey alanı dozunda verilen MABTHERA ile (en çok 8 kür olarak) idame tedavisi görebilir.

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 erişkin hastalar için indüksiyon tedavisi olarak kullanılan MABTHERA monoterapisinin önerilen dozu: 4 hafta süreyle haftada bir kere i.v. infüzyon yoluyla verilen 375 mg/m^2 vücut yüzey alanıdır.

Nüks eden/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/m^2 vücut yüzey alanıdır (bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Difüz büyük B hücreli Hodgkin-dışı lenfoma:

MABTHERA, CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, prednison ve vinkristin) 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/m^2 vücut yüzey alanıdır. CHOP rejiminin öteki bileşenleri, MABTHERA uygulandıktan sonra verilmelidir (bkz. ilk infüzyon ve izleyen infüzyonlar).

Tedavi sırasında doz ayarlamaları

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

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL):

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 salıverilme sendromunun oranını ve ciddiyetini azaltmak amacıyla, MABTHERA infüzyonundan kısa bir süre önce 100 mg IV prednizon/prednizolon uygulanması önerilmektedir.

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/m^2 vücut yüzey alanı ve sonrasındaki her kürün 1.gününde uygulanan 500 mg/m^2 vücut yüzey alanıdır (bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler). Kemoterapi, MABTHERA infüzyonundan sonra verilmelidir.

Granulatoz polianjitis (Wegener) (GPA) ve Mikroskopik polianjitis (MPA):

GPA ve MPA tedavisi için önerilen MABTHERA dozu, 4 hafta süreyle haftada bir kere i.v. infüzyon yoluyla verilen 375 mg/m^2 vücut yüzey alanıdır.

Uygun görülürse, GPA ve MPA hastalarına MABTHERA tedavisi sırasında ve sonrasında Pnömosistis jiroveci pnömoni (PCP) profilaksisi önerilmektedir.

Uygulama şekli:

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

Hazırlanmış infüzyon solüsyonlarını i.v. puşe veya bolus yoluyla uygulamayınız.(bkz. bölüm 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler) Hastalar, sitokin salınma 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. Semptomlar tamamen düzeline kadar ve laboratuvar değerleriyle göğüs röntgeni bulguları normalleşene dek tüm hastalarda infüzyona tekrar başlanmamalıdır. Ayrıca infüzyona başlangıç olarak daha önce uygulananın en çok 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 (IRR) (bölüm 4.8), genelde infüzyon hızının azaltılmasına yanıt vermektedir. Semptomlar düzeldikten sonra infüzyon hızı artırılabilir.

İlk infüzyon

Önerilen ilk infüzyon hızı 50 mg/saattir; ilk 30 dakikadan sonra 30 dakikada bir 50 mg/saatlik artışlarla hız maksimum 400 mg/saate çıkarılabilir.

İzleyen infüzyonlar

Tüm endikasyonlar

Sonraki MabThera infüzyonlarına 100 mg/saat hızıyla başlanabilir ve daha sonra her 30 dakikada bir 100 mg/saatlik artışlarla oran maksimum 400 mg/saate çıkarılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon ve adolesanlar:

Çocuklarda ve adolesanlarda (18 yaş altı) kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) 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 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- İmmün sistemi ciddi şekilde baskılanmış hastalarda

MABTHERA'nın Granulamatöz polianjiitis (Wegener) (GPA) ve Mikroskobik polianjiitiste (MPA) kullanım için kontrendike olduğu durumlar:

- Etkin maddeye veya ürünün içindeki herhangi bir maddeye veya mürin proteinlerine aşırı duyarlılık olması durumunda
- Aktif, ciddi enfeksiyonlarda (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- İmmün sistemi ciddi şekilde baskılanmış hastalarda
- Ciddi kalp yetmezliğinde (New York Kalp Birliği sınıflandırılmasında Sınıf IV) veya ciddi, kontrol edilemeyen kalp hastalığında

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini artırmak amacıyla, uygulanan ürünün adı, hasta dosyasına açıkça kaydedilmelidir.

UYARILAR

Ölümcül İnfüzyon Reaksiyonları

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

Tümör Lizis Sendromu (TLS)

Hodgkin dışı lenfoma (NHL) hastalarının MABTHERA tedavisi sonrasında, TLS sonucu, diyaliz gerektiren ve ölümlü 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 ölümlü 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

MABTHERA'nın kullanımı sonrasında çok seyrek ölümcül progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir. Hastalar, herhangi bir yeni veya kötüleşen nörolojik semptomlar açısından veya PML'yi düşündürecek belirtiler açısından düzenli aralıklarla izlenmelidir. PML'den şüphelenilmesi durumunda, PML dışlanana kadar doz uygulaması askıya alınmalıdır. Klinisyen, semptomların nörolojik

disfonksiyonu gösterip göstermediğine ve nörolojik disfonksiyon varsa, bu semptomların PML'yi düşündürüp düşündürmediğine karar vermek için hastayı değerlendirmelidir. Klinik gereklilik nedeniyle, bir nörolog tarafından konsültasyon yapılması da dikkate alınmalıdır.

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

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

Hodgkin dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemi

İnfüzyon reaksiyonları

Özellikle şiddetli sitokin salıverilme sendromu açısından yüksek risk altında olabilecek, KLL'si olan hastalar gibi yüksek tümör yükü veya dolaşımında yüksek sayıda malign hücre ($\geq 25 \times 10^9/L$) 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.

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

İnfüzyonla ilişkili tüm advers reaksiyon tipleri, tedavi uygulanan hastaların %77'sinde gözlenmiştir (hastaların %10'unda hipotansiyon ve bronkospazmın eşlik ettiği sitokin

salıverilme sendromu dahil, bkz. bölüm 4.8). Bu semptomlar genellikle MABTHERA infüzyonunun kesilmesiyle ve bir 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 salıverilme sendromuna bakınız.

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

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

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

Kardiyak hastalıklar

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

Hematolojik toksisiteler

Monoterapi şeklinde uygulanan MABTHERA mielosupresif olmadığı halde, nötrofil sayısı $<1.5 \times 10^9/L$ ve/veya trombosit sayısı $<75 \times 10^9/L$ olan hastalar MABTHERA ile tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır, çünkü bu tip hastalarla ilgili klinik deneyimler sınırlıdır. MABTHERA, otolog kemik iliği transplantasyonu olan 21 hastada ve miyelotoksiste indüklenmediği halde kemik iliği fonksiyonlarında azalma olan diğer risk gruplarında kullanılmıştır.

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

Enfeksiyonlar

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

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

MABTHERA alan olgularda, ölümcül sonuçlanan fulminan hepatit de dahil olmak üzere hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların büyük çoğunluğu ayrıca sitotoksik kemoterapiye maruz kalmıştır. Nükseden/refrakter KLL hastalarında yapılan bir çalışmadan sağlanan kısıtlı veriler, MABTHERA tedavisinin ayrıca primer hepatit B enfeksiyonlarının sonucunu kötüleştirebildiğini göstermektedir.

Rituksimab gibi CD20'ye yönelik sitolitik antikolar olarak sınıflandırılan ilaçların kullanımı ile bağışıklık sistemi zayıflayan hastalardan daha önce HBV enfeksiyonu geçirmiş olanlarda HBV reaktivasyonunun gerçekleştiği gözlenmiştir.

Bu vakaların bazılarında şiddetli hepatit, hepatik yetmezlik ve fulminan hepatit gelişmiş ve bazıları ölümlü sonuçlanmıştır. Hepatit B yüzey antijeni pozitif (HBsAg+) olanlar ile HBsAg negatif (HBsAg-) olup hepatit B kor antikor pozitif (HBsAg-/HBsAg+) olan hastalarda HBV reaktivasyonunun gerçekleştiği gözlenmiştir.

MABTHERA tedavisine başlamadan önce tüm hastalar (sadece HBV enfeksiyon riski olanlar değil) hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve hepatit B kor antikor (anti-HBc) ölçümleri yapılarak HBV enfeksiyonu açısından gözlenmelidir.

Önceden HBV enfeksiyonu varlığı durumunda rituksimab tedavisi sürecinde ve tedavi sonrası birkaç ay boyunca hasta klinik ve laboratuvar bulgularıyla HBV veya hepatit B reaktivasyonu açısından gözlemlenmelidir. Tedavi tamamlanmasını takiben yirmidördüncü aya kadar HBV reaktivasyon vakaları bildirilmiştir.

MABTHERA tedavisinde HBV reaktivasyonu gelişen hastalarda acilen ilaç kesilmeli veya uygun bir HBV tedavisine başlanmalıdır.

HBV enfeksiyonu kontrol altına alınan kadar hastanın aynı zamanda aldığı başka kemoterapi varsa o da bırakılmalıdır.

NHL ve KLL'de MABTHERA'nın pazarlama sonrası kullanımı sırasında çok seyrek progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Hastaların büyük çoğunluğu rituksimabı kemoterapi ile birlikte veya hematopoetik kök hücre transplantasyonunun bir parçası olarak almışlardır.

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.

Deri reaksiyonları

Toksik Epidermal Nekroliz (Lyell Sendromu) ve Stevens-Johnson Sendromu gibi bazılarının ölümcül sonuçları olabilen ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bu gibi durumlarda tedavi durdurulmalıdır.

Romatoid artrit, polianjiitisi olan granülo-matoz ve mikroskobik polianjiitis

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Polianjiit olan granülo-matoz ve mikroskobik polianjiit bulunan hastalarda infüzyonla ilgili reaksiyonlar, klinik çalışmalarda Romatoid artrit hastalarında görülenlere benzer olmuştur (bkz. bölüm 4.8).

MABTHERA, sitokinlerin ve/veya diğer kimyasal mediyatörlerin salıverilmesine bağlı olabilen infüzyonla ilgili reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Her MABTHERA infüzyonundan önce her zaman, bir analjezik/antipiretik ilaçtan ve bir antihistaminik ilaçtan oluşan premedikasyon uygulanmalıdır. Romatoid artritte ayrıca, infüzyonla ilgili reaksiyonların sıklığını ve şiddetini azaltmak için her MABTHERA infüzyonundan önce glukokortikoidlerle premedikasyon uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve bölüm 4.8).

Pazarlama sonrası koşullarda, romatoid artrit olan hastalarda ölümcül sonuçlara neden olabilen infüzyonla ilgili 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 infüzyonunun ardından görülene oranla daha yüksek olmuştur. IRR 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 ilgili 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 güvenilirlik 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.

Kardiyak hastalıklar

MABTHERA ile tedavi edilen hastalarda anjina pektoris, atriyal flutter ve fibrilasyon gibi kardiyak aritmiler, kalp yetmezliği ve/veya miyokard enfarktüsü meydana gelmiştir. Bu nedenle kardiyak hastalık öyküsü olan hastalar yakından izlenmelidir (bkz. yukarıda infüzyonla ilgili reaksiyonlar).

Enfeksiyonlar

MABTHERA'nın etki mekanizması ve B hücrelerinin normal immün cevabın sürdürülmesindeki önemli rol oynaması bilgisine dayanarak, MABTHERA tedavisi ardından hastalarda artan enfeksiyon riski taşımaktadır (bkz. bölüm 5.1). MABTHERA tedavisi sırasında ölümcül, ciddi enfeksiyonlar meydana gelebilir (bkz. bölüm 4.8). MABTHERA aktif, şiddetli enfeksiyonu (örn. tüberküloz, sepsis ve fırsatçı enfeksiyonlar, bkz. bölüm 4.3) bulunan veya bağışıklığı ciddi düzeyde baskılanmış (örn. CD4 veya CD8 düzeyleri çok düşük olan) hastalara uygulanmamalıdır. Doktorlar, tekrarlayan veya kronik enfeksiyon öyküsü bulunan veya hastayı ciddi enfeksiyonlara eğilimli hale getirecek şekilde altta yatan koşullara (örn. hipogamaglobulinemi) sahip hastalarda kullanırken dikkatli olmalıdırlar (bkz. bölüm 4.8). MABTHERA tedavisine başlamadan önce immünoglobulin düzeylerinin saptanması önerilir.

MABTHERA tedavisi ardından enfeksiyon belirti ve semptomları bildiren hastalar dikkatli şekilde değerlendirilmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. Sonraki MABTHERA kürü uygulanmadan önce, hastalar potansiyel enfeksiyon riski açısından tekrar değerlendirilmelidir.

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ile vaskülit dahil otoimmün hastalıkların tedavisi için MABTHERA kullanımı ardından çok seyrek fatal progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir.

Hepatit B Enfeksiyonları

MABTHERA alan, polianjiitis granülomatoz ve mikroskobik polianjiitis hastalarında, ölümcül sonuçlanan da dahil olmak üzere hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir. Rituksimab gibi CD20'ye yönelik sitolitik antikörler olarak sınıflandırılan ilaçların kullanımı ile bağışıklık sistemi zayıflayan hastalardan daha önce HBV enfeksiyonu geçirmiş olanlarda HBV reaktivasyonunun gerçekleştiği gözlenmiştir.

Bu vakaların bazılarında şiddetli hepatit, hepatik yetmezlik ve fulminan hepatit gelişmiş ve bazıları ölümlü sonuçlanmıştır. Hepatit B yüzey antijeni pozitif (HBsAg+) olanlar ile HBsAg negatif (HBsAg-) olup hepatit B kor antikoru pozitif (HBsAg-/HBsAg+) olan hastalarda HBV reaktivasyonunun gerçekleştiği gözlenmiştir.

MABTHERA tedavisine başlamadan önce tüm hastalar (sadece HBV enfeksiyon riski olanlar değil) hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve hepatit B kor antikor (anti-HBc) ölçümleri yapılarak HBV enfeksiyonu açısından gözlenmelidir.

Önceden HBV enfeksiyonu varlığı durumunda rituksimab tedavisi sürecinde ve tedavi sonrası birkaç ay boyunca hasta klinik ve laboratuvar bulgularıyla HBV veya hepatit B reaktivasyonu açısından gözlemlenmelidir. Tedavi tamamlanmasını takiben yirmidördüncü aya kadar HBV reaktivasyon vakaları bildirilmiştir.

MABTHERA tedavisinde HBV reaktivasyonu gelişen hastalarda acilen ilaç kesilmeli veya uygun bir HBV tedavisine başlanmalıdır.

HBV enfeksiyonu kontrol altına alınan kadar hastanın aynı zamanda aldığı başka kemoterapi varsa o da bırakılmalıdır.

Geç nötropeni

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).

Deri reaksiyonları

Toksik Epidermal Nekroliz (Lyell Sendromu) ve Stevens-Johnson Sendromu gibi bazılarının ölümcül sonuçları olabilen ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bu gibi durumlarda tedavi durdurulmalıdır.

İmmünizasyon

Hekimler, MABTHERA tedavisinden önce hastanın aşılama durumunu değerlendirmeli ve mevcut immünizasyon kılavuzlarını izlemelidir. Aşılama, ilk MABTHERA uygulamasından en az 4 hafta önce tamamlanmış olmalıdır.

MABTHERA tedavisini takiben canlı viral aşılama yapılan immünizasyonun güvenilirliği üzerinde çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle MABTHERA tedavisi sırasında veya periferik B hücre depleksiyonu varken, canlı virüs aşılımlarıyla aşılama yapılması önerilmemektedir.

MABTHERA ile tedavi edilen hastalar canlı olmayan aşılama ile aşılanabilirler. Ancak canlı olmayan aşılama 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 (%34'ye karşılık %80) 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

İmmünomodülatör ilaçlar malignite riskini artırabilir. Romatoid artrit hastalarında MABTHERA ile sınırlı deneyimler vardır (bkz. bölüm 4.8). Mevcut veriler malignite riskinde herhangi bir artış olduğunu düşündürmemektedir. Ancak solid tümör gelişimine ilişkin olası risk göz ardı edilemez.

MABTHERA, flakon başına yaklaşık 55 mg sodyum ihtiva eder. Sodyum miktarı 1 mmol'den (23 mg) fazladır. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

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 antikor (HAMA) veya insan anti-kimerik antikor (HACA) 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 depleksyonu olan hastalarda rituksimab'ın 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 immünooglobulinlerinin plasenta engelini geçtiği bilinmektedir.

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 rituksimab'a maruz kalmış olan bazı yenidoğanlarda geçici B hücre depleksyonu ve lenfositopeni bildirilmiştir. Bu sebeplerle MABTHERA, potansiyel faydalar riskten fazla olmadığı sürece gebe kadınlarda uygulanmamalıdır.

Sinomolgüs maymunlarıyla yürütülen gelişimsel toksisite çalışmalarında intrauterin embriyotoksositeye ilişkin bir kanıt bulunmamıştır. MABTHERA uygulanan anne hayvanların yeni doğmuş yavrularında postnatal dönemde B hücre popülasyonu yıkımı olduğu kaydedilmiştir.

Laktasyon dönemi

Ritüksimab'ın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak maternal IgG'nin anne sütüne geçmesi ve ritüksimab'ın emziren maymunların sütünde saptanması nedeniyle, kadınlar MABTHERA tedavisi sırasında ve bu tedaviden 12 ay sonrasına kadar emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilité

MABTHERA'nın üreme yeteneği üzerine etkisi hakkında veri mevcut değildir.

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

Hodgkin dışı lenfoma ve kronik lösemide lenfositik MABTHERA'nın genel güvenilirlik 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. İnfüzyonla 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 olan hastalarda yaklaşık hastaların %30-55'inde ve KLL olan hastalarda hastaların %30-50'sinde meydana gelmiştir.

En sık bildirilen veya gözlenen ciddi advers ilaç reaksiyonları:

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

olmuştur.

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

Tek başına veya kemoterapiyle kombinasyon halinde MABTHERA ile bildirilen AİR'lerin sıklıkları aşağıdaki tabloda özetlenmektedir. Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasında gösterilmiştir. Görülme sıklığı çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$) ve çok seyrek ($< 1/10,000$) olarak belirtilmiştir. Yalnızca pazarlama sonrası gözetim sırasında belirlenen ve sıklıkları tahmin edilemeyen AİR'ler, "bilinmiyor" şeklinde listelenmektedir.

Tablo 1 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 ⁸
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	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	nötropeni, lökopeni, *febril nötropeni, *trombositopeni	anemi, *pansitopeni, *granülositopeni	pihtılaşma bozuklukları, aplastik anemi, hemolitik anemi, lenfadenopati		serum IgM düzeylerinde geçici artış ³	geç nötropeni ³
Bağışıklık sistemi hastalıkları	infüzyonla ilişkili reaksiyonlar ⁴ , anjiyoödem	aşırı duyarlılık		anafilaksi	tümör lizis sendromu, sitokin salıverilme sendromu ⁴ , serum hastalığı	infüzyonla ilişkili akut geri döndürülebilir trombositopeni ⁴
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 ⁵	kraniyal nöropati ⁸ , diğer duyu kaybı ⁵
Göz hastalıkları		lakrimasyon bozukluğu, konjonktivit			şiddetli görme kaybı ⁵	
Kulak ve iç kulak hastalıkları		kulak çınlaması, kulak ağrısı				işitme kaybı ⁵

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Çok Seyrek	Bilinmiyor ⁸
Kardiyak hastalıklar		+miyokard enfarktüsü ^{4 ve 6} , aritmi, +atriyal fibrilasyon, taşikardi, +kardiyak bozukluk	+sol ventrikül yetmezliği, +supraventriküler taşikardi, +ventriküler taşikardi, +anjina, +miyokardiyal iskemi, bradikardi	şiddetli kardiyak olaylar ^{4 ve 6}	kalp yetmezliği ^{4 ve 6}	
Vasküler hastalıklar		hipertansiyon, ortostatik hipotansiyon, hipotansiyon			vaskülit (ağrılıklı olarak kütanöz), lökositoklastik vaskülit	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		bronkospazm ⁴ , solunum hastalığı, göğüs ağrısı, dispne, öksürükte artış, rinit	astım, bronşiyolit obliterans, akciğer hastalığı, hipoksi	interstisyel akciğer hastalığı ⁷	solunum yetmezliği ⁴	akciğer infiltrasyonu
Gastrointestinal hastalıklar	bulantı	kusma, diyare, karın ağrısı, disfaji, stomatit, konstipasyon, dispepsi, anoreksi, boğaz iritasyonu	karın genişlemesi		gastrointestinal perforasyon ⁷	
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) ⁷	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		hipertoni, miyalji, artralji, sırt ağrısı, boyun ağrısı, ağrı				
Böbrek ve idrar hastalıkları					böbrek yetmezliği ⁴	

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Çok Seyrek	Bilinmiyor ⁸
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	ateş, titreme, asteni, baş ağrısı	tümör ağrısı, kızarma, kırıklık, soğuk algınlığı sendromu, ¹ yorgunluk, ² nöbet titremesi, ³ çoklu organ yetmezliği ⁴	infüzyon yeri ağrısı			
Laboratuvar bulguları	azalmış IgG düzeyleri					
<p>Her bir istenmeyen etki için görülme sıklığı, sadece ciddi (evre ≥ 3 Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) yaygın toksisite kriterleri) reaksiyonların dayandırıldığı "+" ile işaretlenmiş terimler haricinde, her evreden (hafif şiddetten ciddiye kadar) reaksiyona dayandırılmıştır. Sadece çalışmalarda gözlenen en yüksek sıklık rapor edilmektedir.</p> <p>¹ reaktivasyonu ve primer enfeksiyonları içerir; sıklık, nüks eden/refrakter KLL'de R-FC rejimine dayanmaktadır.</p> <p>² ayrıca aşağıdaki enfeksiyon bölümüne bakınız</p> <p>³ ayrıca aşağıdaki hematolojik advers reaksiyonlar bölümüne bakınız</p> <p>⁴ ayrıca aşağıdaki infüzyonla ilişkili reaksiyonlar bölümüne bakınız. Nadiren ölümcül vakalar bildirilmiştir.</p> <p>⁵ kraniyal nöropati belirti ve semptomları. MABTHERA tedavisinin tamamlanmasından sonra çeşitli zamanlardan birkaç aya kadar oluşmuştur.</p> <p>⁶ başlıca geçmiş kardiyak hastalığı olan ve/veya kardiyotoksik kemoterapi almış hastalarda gözlenmiş ve çoğunlukla infüzyonla ilişkili reaksiyonlarla bağlantılı olmuştur.</p> <p>⁷ ölümcül vakaları içerir</p> <p>⁸ sıklığı bilinmiyor (mevcut verilerden hesaplanamıyor)</p>						

Aşağıdaki istenmeyen etkiler, 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, duyu bozukluk, pireksi.

İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar

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

Enfeksiyonlar

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

Randomize çalışmaların MABTHERA içeren kolunda Herpes zoster'in yanı sıra lokalize olmuş kandida enfeksiyonları daha yüksek bir insidanda bildirilmiştir. MABTHERA monoterapisi ile tedavi edilen hastaların %4'ünde şiddetli enfeksiyonlar raporlanmıştır. Gözlem grubu ile karşılaştırıldığında, MABTHERA ile 2 yıla kadarki idame tedavisi sırasında evre 3 veya 4 enfeksiyonlar dahil genel enfeksiyon sıklığı daha yüksektir. 2 yıllık tedavi periyodu boyunca rapor edilen enfeksiyonlar bakımından hiçbir kümülatif toksisite bulunmamaktadır. Ek olarak MABTHERA tedavisiyle bir kısmı ölüme sonuçlanan yeni, reaktifte 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 (Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)) ve Hepatit C virüsü örnek verilebilir. Klinik çalışmalarda hastalık progresyonundan ve tekrar tedaviden sonra ölüme neden olabilen PML (progresif multifokal lökoensefalopati) vakaları bildirilmiştir. Sitotoksik kemoterapi ile birlikte MABTHERA alan gönüllülerin çoğunda hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir. Nükseden/refrakter KLL hastalarında, evre 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 rituksimab kullanan hastalarda Kaposi sarkomu'nda ilerleme gözlenmiştir. Bu vakalar, onaylı olmayan endikasyonlara bağlı kullanım sonucu meydana gelmiştir ve hastaların da çoğu HIV pozitif hastalardır.

Hematolojik advers reaksiyonlar

4 hafta boyunca MABTHERA monoterapisi verilerek yapılan klinik çalışmalarda, hastaların küçük bir kısmında hematolojik anormallikler meydana gelmiştir ve bunlar genelde hafif ve geri dönüşümlüdür. Hastaların %4.2'sinde ciddi nötropeni (evre 3/4), %1.1'inde anemi ve %1.7'sinde trombositopeni bildirilmiştir. MABTHERA ile yapılan 2 yıla kadarki idame tedavisi sırasında, gözlem ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir insidanda lökopeni (%2'ye karşı %5, evre 3/4) ve nötropeni (%4'e karşı %10, evre 3/4) bildirilmiştir. Trombositopeni insidansı düşüktür (<1, evre 3/4) ve tedavi kolları arasında farklı değildir. MABTHERA'nın kemoterapi ile birlikte kullanıldığı çalışmalarda tek başına kemoterapi ile karşılaştırıldığında evre 3/4 lökopeni (%79 CHOP'a karşı %88 R-CHOP, %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 insidanda görülen nötropeni, tek başına kemoterapi ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek enfeksiyon ve enfestasyon insidansı ile ilişkili değildir. Daha önce tedavi uygulanmamış ve nükseden/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. Nükseden/refrakter KLL çalışmasında, FC grubundaki hastaların %9'una karşılık R-FC grubunda hastaların %11'inde evre 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 reaksiyonlar

MABTHERA monoterapisi ile yapılan klinik çalışmalar sırasında hastaların %18.8'inde en sık bildirilen kardiyovasküler reaksiyonlar hipotansiyon ve hipertansiyondur. İnfüzyon sırasında evre 3 veya 4 aritmi (ventriküler ve supraventriküler taşikardi dahil) ve anjina pectoris bildirilmiştir. İdame tedavisi sırasında, evre 3/4 kardiyak bozukluk insidansı MABTHERA ile tedavi edilen hastalar ve gözlem hastaları arasında karşılaştırılabilir. Gözlem grubunda görülen <%1 değer ile karşılaştırıldığında, MABTHERA ile tedavi edilen hastaların %3'ünde ciddi advers olay (atriyal fibrilasyon, miyokard enfarktüsü, sol ventrikül yetersizliği, miyokardiyal iskemi dahil) olarak kardiyak olaylar bildirilmiştir. Kemoterapi ile birlikte MABTHERA'nın değerlendirildiği çalışmalarda evre 3 ve 4 kardiyak aritmi insidansı, çoğunlukla taşikardi ve atriyal ritim bozukluğu/fibrilasyon gibi supraventriküler aritmiler CHOP grubuna kıyasla (3 hasta, %1.5) R-CHOP grubunda daha yüksektir (14 hasta, %6.9). Bu aritmilerin tümü ya bir MABTHERA infüzyonu ile ilişkili olarak meydana gelmiş ya da ateş, enfeksiyon, akut miyokard enfarktüsü veya önceden var olan solunum ve kardiyovasküler hastalık gibi predispozan koşullarla bağlantılıdır. R-CHOP ve CHOP grubu arasında kalp yetmezliği, miyokardiyal hastalık ve koroner arter hastalığı belirtilerini kapsayan diğer evre 3 ve 4 kardiyak olayların insidansında hiçbir farklılık gözlenmemiştir. KLL'de, birinci basamak çalışma (%4 R-FC, %3 FC) ve nükseden/refrakter çalışmanın (%4 R-FC, %4 FC) her ikisinde de evre 3 veya 4 toplam kardiyak bozukluk insidansı düşüktür.

Solunum sistemi

Bazıları ölümle sonuçlanabilen interstisyel akciğer hastalığı vakaları bildirilmiştir.

Nörolojik olaylar

Tedavi periyodu sırasında, 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 çalışma (%4 R-FC, %4 FC) ve nükseden/refrakter çalışmanın (%3 R-FC, %3 FC) her ikisinde de evre 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, immünoşüpresif 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

Nükseden/refrakter foliküler lenfomada MABTHERA idame tedavisinin değerlendirildiği klinik bir çalışmada, medyan IgG seviyeleri hem gözlem grubunda hem de MABTHERA grubunda indüksiyon tedavisinden sonra normal 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 pediatrik hastalarda hipogammaglobülinemi gözlemlenmiştir. Bazı vakalar şiddetlidir ve uzun-vadeli immünoşüpresif ikame tedavisi gerekmiştir. Pediatrik hastalarda uzun vadeli B hücresi eksikliğinin sonuçları bilinmemektedir.

Deri reaksiyonları

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

MABTHERA monoterapisi

Geriyatrik popülasyon (≥ 65 yaş):

Tüm derecelerde AİR ve evre 3/4 AİR görülme insidansı, daha genç (< 65 yaş) hastalar ile karşılaştırıldığında yaşlı hastalarda benzer bulunmuştur.

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

Büyük hacimli hastalığı olan kişilerde, evre 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 evre 3/4 AİR)

MABTHERA kombinasyon tedavisi

Geriyatrik popülasyon (≥ 65 yaş):

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

Polianjiitisi granülomatoz ve Mikroskobik polianjiitis deneyimleri

Polianjiitisi granülomatoz ve mikroskobik polianjiitis konusunda yapılan klinik çalışmada, 99 hasta MABTHERA (375 mg/m^2 , 4 hafta boyunca haftada bir) ve glukokortikoidler ile tedavi edilmiştir (bkz. bölüm 5.1).

Tablo 2’te listelenen AİR’ler, MABTHERA grubunda $\geq 5\%$ insidansında oluşan advers olaylardır.

Tablo 2. Pivotal klinik çalışmada 6 ay içinde, MABTHERA alan hastaların $\geq 5\%$ ’inde ve karşılaştırma grubundan daha yüksek sıklıkta oluşan advers ilaç reaksiyonları

Vücut Sistemi	Rituksimab
Advers olay	(n=99)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
İdrar yolu enfeksiyonları	%7
Bronşit	%5
Herpes zoster	%5
Nazofarenjit	%5
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Trombositopeni	%7
Bağışıklık sistemi hastalıklar	
Sitokin salıverilme sendromu	%5
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Hiperkalemi	%5
Psikiyatrik hastalıklar	
Uykusuzluk	%14

Sinir sistemi hastalıkları	
Baş dönmesi	%10
Titreme	%10
Vasküler hastalıklar	
Hipertansiyon	%12
Kızarıklık	%5
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Öksürük	%12
Dispne	%11
Epistaksis	%11
Burun tıkanıklığı	%6
Gastrointestinal hastalıklar	
İshal	%18
Dispepsi	%6
Konstipasyon	%5
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Akne	%7
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Kas spazmları	%18
Artralji	%15
Sırt ağrısı	%10
Kas zayıflığı	%5
Kas-iskelet ağrısı	%5
Ekstremitelerde ağrı	%5
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	

Periferik ödem	%16
Laboratuvar bulguları	
Hemoglobinde azalma	%6

Seçilmiş advers ilaç reaksiyonları üzerine daha fazla bilgi

İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar:

GPA ve MPA klinik çalışmasında infüzyonla ilgili reaksiyonlar (IRR'ler), güvenlilik 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 IRR oluşmuştur. Tüm IRR'ler, CTC Evre 1 veya 2 olmuştur. En yaygın IRR'ler; sitokin salıverilme sendromu, kızarıklık, boğaz tahrişi ve titreme olmuştur. MABTHERA, bu olayların insidansını ve şiddetini azaltabilen intravenöz glukokortikoidlerle kombinasyon halinde verilmiştir.

Enfeksiyonlar:

99 MABTHERA hastasında genel enfeksiyon oranı, 6 aylık primer sonlanım noktasında 100 hasta yılında yaklaşık 237 olmuştur (%95 GA 197-285). Enfeksiyonlar ağırlıklı şekilde 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.

Maligniteler

Polianjiit olan granülomatoz ve Mikroskobik polianjiit klinik çalışmasında MABTHERA tedavisi uygulanan hastalarda malignite insidansı, çalışmanın ortak kapatılma tarihinde (son hasta takip dönemini tamamladığında) 100 hasta yılında 2.00 olmuştur. Standardize insidans oranları temelinde malignitelerin insidansı, ANCA ile ilişkili vaskülit olan hastalarda daha önce bildirilene benzer görünmektedir.

Kardiyovasküler

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).

Hepatit B reaktivasyonu

Pazarlama sonrası koşullarda MABTHERA alan Polianjiit olan granülomatoz ve Mikroskobik polianjiit hastalarında, bazıları ölümcül olan az sayıda hepatit B reaktivasyonu vakası bildirilmiştir.

Hipogamaglobulinemi

MABTHERA ile tedavi uygulanan Polianjiit olan granülomatoz ve Mikroskobik polianjiit hastalarında hipogamaglobulinemi (IgG veya IgM düzeylerinin normal alt limitten düşük olması) gözlenmiştir. Aktif kontrollü, randomize, çift kör, çok merkezli, eşit etkinlik çalışmasının 6. ayında; başlangıçta immünoglobulin düzeyleri normal olan MABTHERA grubundaki hastaların %27, %58 ve %51'inde sırasıyla IgA, IgG ve IgM düzeyleri düşük bulunmuş, bu değerler siklofosamid grubunda sırasıyla %25, %50 ve %46 olmuştur. IgA,

IgG ve IgM düzeyleri düşük olan hastalarda genel enfeksiyonların veya ciddi enfeksiyonların oranında artış olmamıştır.

Nötropeni

Polianjiit olan granülo-matozda ve Mikroskobik polianjiitte MABTHERA tedavisi ile ilgili aktif kontrollü, randomize, çift kör, çok merkezli eşit etkinlik çalışmasında; MABTHERA grubundaki hastaların (tek kür) %24'ünde ve siklofosfamid grubundaki hastaların %23'ünde CTC evre 3 veya daha yüksek nötropeni gelişmiştir. Nötropeni, MABTHERA uygulanan hastalarda ciddi enfeksiyonlarda gözlenen bir artışla ilişkili olmamıştır. Polianjiit olan granülo-matoz ve Mikroskobik polianjiit hastalarında nötropeni gelişimi üzerinde çoklu MABTHERA kürlerinin etkisi klinik çalışmalarda incelenmemiştir.

Deri reaksiyonları

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

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

İnsanlarda yapılan klinik çalışmalarda aşırı dozla ilgili deneyim olmamıştır. Ancak otoimmün hastalığı olan hastalardaki kontrollü klinik çalışmalarda 1000 mg'ın üzerindeki tek dozlar test edilmemiştir. Bugüne kadar test edilen en yüksek doz kronik lenfositik lösemi hastalarında 5 gramdır. İlave güvenlilik belirtileri tespit edilmemiştir. Pazarlama sonrası koşullarda rituksimab doz aşımına ilişkin beş vaka bildirilmiştir. Üç vaka advers olay rapor etmemiştir. Bildirilen iki advers olay, 1.8 g rituksimab dozuyla grip benzeri semptomlar ve 2 g rituksimab dozuyla ölümcül solunum yetmezliği ile ilgilidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik, monoklonal antikorlar

ATC kodu: L01X C02

Etki mekanizması

Ritüksimab 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.

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

Periferdeki B hücre sayısı ilk MABTHERA dozundan sonra normalin altına düşer. Hematolojik malignite tedavisi gören hastalarda B hücrelerinin normal düzeyine dönmesi tedavinin 6. ayı içinde başlar, bazı hastalarda daha uzun sürse bile, genellikle tedavi tamamlandıktan sonraki 9-12 ay içinde de normal düzeylere döner (bkz. bölüm 4.8 Hemato-Onkoloji klinik çalışmaları). Romatoid artrit hastalarında, periferdeki B hücre düzelme süreçleri değişkendir. Hastaların büyük çoğunluğu B hücresi tam replasyonu öncesinde ek tedavi alırlar.

Polianjiitis granülomatoz ve mikroskobik polianjiitis hastalarında, iki haftalık 375 mg/m² ritüksimab infüzyonu sonrasında periferik kan B-hücreleri 10 hücre/μl'nin altına düşmüştür ve 6 ay boyunca hastaların çoğunda aynı seviyede kalmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Düşük evreli veya foliküler Hodgkin-dışı lenfoma

Monoterapi

Başlangıç tedavisi, haftada bir uygulama, toplam 4 doz

Ana çalışmada, nüksemiş 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 kemeduyarlı 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 bel-2 pozitifliği, son kemoterapiye karşı direnç ve ağır hastalık faktörlerinin prognostik faktörler olarak tanımlandığı kademeli lojistik regresyon analizi bu bulguyu desteklemiştir.

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/m^2 MABTHERA verilmiştir. GYO %57 (CI₉₅ %41-%73; TY %14, KY %43) ve medyan TTP 19.4 ay (aralık 5.3 ila 38.9 ay) bulunmuştur.

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

Üç çalışmanın bir araya getirilmiş verilerinde, nüksetmiş veya kemorezistan, bulky hastalık (tek lezyon $\geq 10 \text{ cm}$ çapında) özelliklerini taşıyan düşük dereceli veya foliküler B hücreli NHL'si olan 39 hastaya toplam dört doz, haftada bir kere 375 mg/m^2 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/m^2 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 tasarımı bir çalışmada, daha önce tedavi görmemiş foliküler lenfoması olan 322 hasta, 8 kür, her 3 haftada bir CVP kemoterapisi (siklofosamid 750 mg/m^2 , 1. gün maksimum 2 mg doza kadar, vinkristin 1.4 mg/m^2 ve 1-5. gün arasında prednizolon $40 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$) ya da CVP ile kombinasyon halinde MABTHERA 375 mg/m^2 (R-CVP) alacak şekilde randomize edilmiştir. MABTHERA her tedavi kürünün ilk gününde uygulanmıştır. Toplam 321 hasta (162 R-CVP, 159 CVP) tedavi görmüş ve etkinlik 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 3. MABTHERA'nın foliküler lenfomada farklı kemoterapi rejimleriyle yararlarının değerlendirildiği dört faz III çalışmadan elde edilen sonuçların özetleri

Çalışma	Tedavi, n	Medyan takip süresi, ay	GYO, %	TY, %	Medyan TTF/PFS/ EFS ay	OS oranları, %
M39021	CVP, 159	53	57	10	Medyan TTP: 14.7	53 ay
	R-CVP, 162		81	41	33.6	71.1
					$p < 0.0001$	$p = 0.029$
GLSG'00	CHOP, 205	18	90	17	Medyan TTF: 2.6 yıl	18 ay
	R-CHOP, 223		96	20	Ulaşılamamıştır	90
					$p < 0.001$	$p = 0.016$
OSHO-39	MCP, 96	47	75	25	Medyan PFS: 28.8	48 ay
	R-MCP, 105		92	50	Ulaşılamamıştır	74
					$p < 0.0001$	$p = 0.0096$
FL2000	CHVP-IFN, 183	42	85	49	Medyan EFS: 36	42 ay
	R-CHVP-IFN, 175		94	76	Ulaşılamamıştır	84
					$p < 0.0001$	$p = 0.029$

Kısaltmalar:

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

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 etkinlik 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 4).

Tablo 4. İndüksiyon fazı: CHOP ile R-CHOP'ın karşılaştırmalı etkinlik sonuçlarına genel bakış (31 aylık medyan gözlem süresi)

	CHOP	R-CHOP	p değeri	Risk Azaltımı ¹⁾
Primer Etkinlik				
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 5. İdame fazı: MABTHERA ile gözlem gruplarının karşılaştırmalı etkinlik sonuçlarına genel bakış (28 aylık medyan gözlem süresi)

Etkinlik 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
Hastaliksız 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
TS				
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 5). 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.

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 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 etkinlik 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 etkinlik 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, hastaliksız 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 antikoruna (HAMA) açısından değerlendirilen 67 hastanın hiçbiri için yanıt bildirilmemiştir. HACA açısından değerlendirilen 356 hastanın %1.1'i (4 hasta) pozitif çıkmıştır.

Daha önce tedavi edilmemiş ve relaps/refrakter 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 $25\text{mg}/\text{m}^2$, siklofosfamid $250\text{ mg}/\text{m}^2$, 1-3. günler) veya FC ile kombinasyon halinde MABTHERA (R-FC) alacak şekilde randomize edilmiştir. MABTHERA, ilk kür sırasında kemoterapiden bir gün önce $375\text{ mg}/\text{m}^2$ dozunda ve sonraki her tedavi kürünün 1. gününde $500\text{ mg}/\text{m}^2$ dozunda uygulanmıştır. Etkililik için birinci basamak çalışmasında (Tablo 6) ve (Tablo 7) toplam 810 hasta (403 R-FC, 407 FC), relaps/refrakter çalışmada da (Tablo 8) 552 hasta (276 R-FC, 276 FC) analiz edilmiştir.

Birinci basamak çalışmasında 48.7 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 7). PFS açısından fayda, başlangıçtaki hastalık riskine göre (yani Binet A-C evreleri) (Tablo 7) analiz edilen hasta alt gruplarının çoğunda tutarlı olarak gözlenmiştir.

Tablo 6. Kronik lenfositik lösemnin birinci basamak tedavisi - Tek basına FC'ye kıyasla MABTHERA+FC için etkinlik sonuçlarına genel bakış

Etkinlik 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
Hastaliksız 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 7. Kronik lenfositik lösemnin 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

Relaps/refrakter kronik lenfositik lösemi

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 8. Relaps/refrakter kronik lenfositik lösemnin tedavisi - Tek başına FC'ye kıyasla MABTHERA-FC için etkinlik sonuçlarına genel bakış (medyan gözlem süresi 25.3 ay)

Etkinlik 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	ulaşamadı	0.2874	%17
Olaysız Sağkalım	19.3	28.7	0.0002	%36
Yanıt oranı (TY, nKY veya KY)	%58.0	%69.9	0.0034	uygulanabilir değil
TY oranları	%13.0	%24.3	0.0007	uygulanabilir değil
Yanıt süresi*	27.6	39.6	0.0252	%31
Hastaliksız sağkalım (DFS)**	42.2	39.6	0.8842	-%6
Yeni KLL tedavisine kadar geçen süre	34.2	ulaşamadı	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

KLL hastalarının tedavisinde diğer kemoterapi rejimleriyle (CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustin ve kladrinin dahil) kombinasyon halinde MABTHERA kullanılan diğer destekleyici çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, yüksek genel yanıt oranları ile birlikte anlamlı PFS değerleri elde edilirken, tedavi ile ilişkili toksisitede anlamlı artış gözlenmemiştir.

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

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, foliküler lenfomalı ve kronik lenfositik lösemili pediyatrik popülasyonun tüm alt kümelerinde MABTHERA ile yapılan çalışmaların bulgularının sunulma mecburiyetini kaldırmıştır. Pediyatrik kullanım ile ilgili bilgiler için Bölüm 4.2'ye bakınız.

Granulamatoz polianjiitisi (Wegener's) (GPA) ve Mikroskobik polianjiitisi (MPA):

Ciddi aktif granulamatoz polianjiitisi (Wegener) (GPA) ve mikroskobik polianjiitisi (MPA) olan toplam 197 hasta aktif kontrollü, randomize, çift-kör, çok merkezli, non-inferioriteli çalışmasına katılmış ve tedavi edilmiştir. Hastalar 15 yaşında ve üzerindedir.

Hastalar 3-6 ay boyunca her gün oral siklofosfamid (2mg/kg/gün) ve ardından azatioprin veya 4 hafta boyunca haftada bir MABTHERA (375 mg/m²) almak üzere 1:1 oranında randomize edilmişlerdi. Her iki koldaki hastalar 1 ila 3 gün boyunca günde 1000 mg pulse intravenöz (IV) metilprednizolon (veya eşdeğer-doзда başka bir glukokortikoid) ve ardından oral prednizon (1 mg/kg/gün, en fazla 80 mg/gün) almıştı. Prednizon azaltımı çalışma tedavisinin başlamasından itibaren 6 ayda tamamlanmalıydı.

Primer sonuç ölçütü 6. ayda tam remisyon sağlanmasıdır ve bu da Wegener Granüloatozisi 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-interferiote göstermiştir (Tablo 9).

Etkinlik hem GPA ve MPA teşhisi yeni konan hastalarda hem de nükseden hastalığı olan hastalarda gözlenmiştir.

Tablo 9 6. ayda tam remisyona erişen hastaların yüzdesi (tedavi meyilli popülasyon)

	MABTHERA (n = 99)	Siklofosfamid (n = 98)	Tedavi farkı (MABTHERA – Siklofosfamid)
Oran	%63.6	%53.1	%10.6
%95.1 ^b CI	(%54.1, %73.2)	(%43.1, %63.0)	(-%3.2, % 24.3) ^a

CI = güven aralığı.

^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 etkinlik analizini açıklamak için ek bir 0.001 alfayı yansıtmaktadır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim

Hodgkin-dışı lenfoma

375 mg/m²'lik dozdaki rituksimab, daha önce rituksimab almamış olan 203 NHL hastasına 4 doz için haftada bir i.v. infüzyon olarak uygulanmıştır. Dördüncü infüzyonu takiben ortalama C_{maks} 486 mikrogram/mL'dir (aralık, 77.5 ila 996.6 mikrogram/mL). Rituksimab'ın tepe ve direkt serum seviyeleri, sirkülasyondaki CD19-pozitif B hücrelerinin sayısı ve hastalık yükü ölçümleri için bazal değerleri ile ters ilişkilidir. Medyan kararlı serum seviyeleri, yanıt vermeyenlere kıyasla yanıt verenler için daha yüksektir. Serum seviyeleri, alt tip A'lılara kıyaslandığında Uluslararası Çalışma Formülasyonu (IWF) alt tip B, C ve D'li hastalarda daha yüksektir. Rituksimab son tedavinin tamamlanmasından 3-6 ay sonra hastaların serumunda saptanabilecek düzeydedir.

375 mg/m²'lik bir dozda rituksimab, NHL'li 37 hastaya 8 doz için haftada bir i.v. infüzyon olarak uygulanmıştır. Ortalama C_{maks}, başarılı her bir infüzyonla artmış ve ilk infüzyondan

sonra 243 mikrogram/mL'ye (aralık, 16–582 mikrogram/mL) sekizinci infüzyondan sonra ise 550 mikrogram/mL'ye (aralık, 171–1177 mikrogram/mL) çıkmıştır..

6 kür CHOP kemoterapisi ile kombinasyonda, 375 mg/m²'lik 6 infüzyon olarak uygulandığında rituksimab'ın farmakokinetik profili, tek başına rituksimab ile gözlenenle benzerdir.

Kronik Lenfositik Lösemi

Ritüksimab KLL hastalarında, fludarabin ve siklofosfamid ile kombinasyon halinde, IV 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 mikrogram/mL'dir (97-764 mikrogram/mL aralığında)

Granulamatoz Polianjiitis (Wegener) (GPA) ve Mikroskopik Polianjiitis (MPA)

Veri bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon

Hodgkin-dışı lenfoma

Veri bulunmamaktadır.

Kronik Lenfositik Lösemi

Veri bulunmamaktadır.

Granulamatoz Polianjiitis (Wegener) (GPA) ve Mikroskopik Polianjiitis (MPA)

Veri bulunmamaktadır.

Dağılım

Hodgkin-dışı lenfoma

Tek bir ajan olarak ya da CHOP tedavisi ile kombinasyonda rituksimabın 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.

Granulamatoz Polianjiitis (Wegener) (GPA) ve Mikroskopik Polianjiitis (MPA)

Ritüksimab 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.

Eliminasyon

Hodgkin-dışı lenfoma

Rituksimab'ın tahmin edilen medyan terminal eliminasyon yarı ömrü 22 gündür (aralık, 6.1 ila 52 gün). Rituksimabın, 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 m^2) ve eşzamanlı CHOP tedavisinin katkıda bulunduğu V_1 'deki (%27.1 ve %19.0) bu değişkenlik, göreceli olarak küçüktür.

Kronik Lenfositik Lösemi

Veri bulunmamaktadır.

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

Dört doz boyunca haftada bir kere 375 mg/m^2 rituksimab alan 97 GPA ve MPA hastasındaki verilerin popülasyon farmakokinetik analizine dayanılarak, tahmini medyan terminal eliminasyon yarı ömrü 23 gündür (aralık, 9 ila 49 gün). Rituksimab 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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalara ait farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Rituksimabın 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 rituksimabdan 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.

Rituksimabın karsinojenik potansiyelini belirlemek veya bunun erkek ve dişi fertilitesi üzerindeki etkilerini tespit etmek için uzun dönem hayvan çalışmaları yapılmamıştır. Bu molekül için bu tür testler önemli olmadığından mutanejisiteyi araştıran standart testler yürütölmemiştir. Bununla birlikte bu özelliğinden dolayı rituksimabın herhangi bir mutajenik potansiyeli olması olası görölmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

- Sodyum sitrat dihidrat: 7.35 mg/mL
- Sodyum klorür : 9.0 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.

6.3 Raf ömrü

30 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Seyreltilmiş ürünlerin saklanması için:

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

10 mL'de 100 mg rituksimab (10 mg/mL) içeren, bütöl 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 berrak ve renksiz bir sıvı olup steril, koruyucu maddeler içermeyen, pirojen olmayan, 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 rituksimab konsantrasyonuna ulaşmaya 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne" uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi
Eski Büyükdere Caddesi No: 13
Güney Plaza Maslak, İstanbul
Tel: (0 212) 366 90 00 Faks: (0 212) 285 22 00

8. RUHSAT NUMARASI

112/18

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

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

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ