

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MABTHERA® ROCHE 500 mg/50 mL i.v. infüzyon için konsantre solüsyon içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir flakon 50 ml’lik çözelti içinde 500 mg rituksimab içerir. Çözeltinin her ml’sinde 10 mg rituksimab bulunur.

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

Yardımcı madde(ler):

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

Diğer yardımcı maddeler için bölüm 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre solüsyon içeren flakon

Şeffaf, renksiz sıvı.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Hodgkin-dışı Lenfoma

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 siklus olarak)
- CD20 pozitif, difüz büyük B hücreli lenfomada CHOP kemoterapi şemasına ek olarak kullanımı endikedir.

Daha detaylı bilgi için, bkz. bölüm 5.1.

Romatoid Artrit

MABTHERA metotreksat ile kombinasyon halinde, aktif romatoid artriti bulunan ve bir veya daha fazla tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörü tedavilerine karşın hastalığı aktif kalan (DAS 28 skoru >5.1) hastalarda en çok 6 kür (12 enfüzyon) olarak kullanımı endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Genel

MABTHERA sadece ona ayrılmış damar yoluyla, tek başına intravenöz enfüzyonla uygulanır. Hazırlanmış enfüzyon solüsyonlarını i.v. push veya bolus yoluyla uygulamayınız.

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

Ayrıca glukokortikoidlerle premedikasyon da düşünülmelidir (*Bkz. Standart doz*).

Standart doz

Düşük-evreli veya foliküler Hodgkin-dışı lenfoma:

Başlangıç tedavisi

Erişkin hastalarda monoterapi olarak uygulanan MABTHERA için önerilen doz, 4 hafta süreyle haftada bir kere i.v. enfüzyon yoluyla (*Bkz. İlk enfüzyon ve İzleyen enfüzyonlar*) verilen 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır.

Herhangi bir kemoterapi ile kombinasyon halinde önerilen MABTHERA dozu, her sıklıste 375 mg/m² vücut yüzey alanı olacak şekilde toplam:

- R-CVP ile birlikte 8 sıklüs (21 gün/sıklüs)
- R-MCP ile birlikte 8 sıklüs (28 gün/sıklüs)
- R-CHOP ile birlikte 8 sıklüs (21 gün/sıklüs); 4 sıklüs sonunda tam remisyon elde edildiyse 6 sıklüs kullanılır
- R-CHVP-İnterferon ile 6 sıklüs (21 gün/sıklüs)

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

Nüksten sonra tekrarlanan tedavi

Başlangıçta MABTHERA'ya yanıt veren hastalar dört hafta süreyle haftada bir kere i.v. enfüzyon yoluyla uygulanan 375 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda MABTHERA ile yeniden tedavi edilmişlerdir (*Bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler; Tekrarlanan tedavi, haftada bir uygulama, toplam 4 doz*).

İdame tedavisi

İndüksiyon tedavisine yanıt vermiş olan hastalar, hastalık ilerleyene kadar ya da maksimum iki yıl süresince, üç ayda bir 375 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda verilen MABTHERA ile (en çok 8 siklus olarak) idame tedavisi görebilir.

Difüz büyük B hücreli Hodgkin-dışı lenfoma:

MABTHERA, CHOP (siklofosamid, doksorubisin, prednizon ve vinkristin) kemoterapisi ile kombinasyon şeklinde kullanılmalıdır. Önerilen MABTHERA dozu, her kemoterapi siklusunun 1. gününde, 8 siklus 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. *İlk infüzyon ve İzleyen infüzyonlar*).

İlk infüzyon:

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

İzleyen infüzyonlar:

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.

Tedavi sırasında doz ayarlamaları:

MABTHERA dozunda herhangi bir azaltım önerilmemektedir. MABTHERA, kemoterapiyle kombine halde uygulandığında, kemoterapötik ilaçlar için geçerli standart doz azaltımları yapılmalıdır.

Romatoid artrit

Bir MABTHERA kürü 2 adet 1000 mg'lık i.v. infüzyonu içermektedir. MABTHERA'nın bir kür için önerilen dozu ilk 1000 mg'lık i.v. infüzyondan iki hafta sonra ikinci bir 1000 mg'lık i.v. infüzyon şeklindedir.

Hastalığın belirti ve semptomlarına bağlı olarak hasta 6 küre kadar tedavi edilebilir. Klinik çalışmalarda, hiçbir hasta ilk kürün ilk infüzyonundan sonraki 16 hafta süresince ikinci rituksimab kürünü almamıştır. Kürler arasındaki zaman değişkendir; hastaların büyük çoğunluğu ilave tedavilerini bir önceki kürden 6-12 ay sonra almıştır. Hatta bazı hastalar daha da seyrek tedavilere ihtiyaç duymuşlardır. İlave kürlerin etkinlik ve güvenliliği ilk kürle karşılaştırılabilir (Bkz. bölüm 4.8 *İstenmeyen etkiler*; Romatoid artrit çalışmaları ve bölüm 5.1 *Farmakodinamik özellikler*; Romatoid artrit).

Romatoid artrit hastalarında akut infüzyon reaksiyonlarının sıklığını ve şiddetini azaltmak için MABTHERA'dan 30 dakika önce 100 mg i.v. metilprednizolon uygulanmalıdır (Bkz. bölüm 4.4 *Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

Her kürün ilk infüzyonu:

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

Her kürün ikinci infüzyonu:

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.

Uygulama şekli:

MABTHERA sadece ona ayrılmış damar yoluyla, tek başına intravenöz infüzyonla uygulanır. Hazırlanmış infüzyon solüsyonlarını i.v. push veya bolus yoluyla uygulamayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik hastalar ve adolesanlar: Güvenlilik ve etkinliğe ilişkin veri yetersizliği nedeniyle pediatrik hastalarda MABTHERA'nın kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Geriatrik popülasyon: Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

Diğer:

Hodgkin-dışı lenfoma: Hodgkin-dışı lenfoma tedavisinde, MABTHERA, steroid içeren (CHOP veya CVP) kemoterapi ile birlikte uygulanmadığında glukokortikoidlerle premedikasyon düşünülmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Hodgkin-dışı lenfoma'da kullanımında

- MABTHERA, rituksimab'a, ürünün içindeki herhangi bir maddeye veya mürin proteinlerine aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

Romatoid artrit'de kullanımında

- MABTHERA, rituksimab'a, ürünün içindeki herhangi bir maddeye veya mürin proteinlerine aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda
- Aktif, ciddi enfeksiyonlarda (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- Ciddi kalp yetmezliğinde (New York Kalp Birliği Sınıf IV) veya ciddi, kontrol edilemeyen kalp hastalığında kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UYARI: ÖLÜMCÜL İNFÜZYON REAKSİYONLARI, TÜMÖR LİZİSİ SENDROMU (TLS), CİDDİ MUKOKÜTANÖZ REAKSİYONLAR VE PROGRESİF MULTİFOKAL LÖKOENSEFALOPATİ (PML)

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 Lizisi Sendromu (TLS)

Hodgkin dışı lenfoma (NHL) hastalarının MABTHERA tedavisi sonrasında, TLS sonucu, diyaliz gerektiren ve ölümlle 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 JC virüs aktivasyonu ve ölüm meydana gelebilir.

Hodgkin-dışı lenfoma hastaları

İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar: MABTHERA'nın, infüzyonla ilişkili reaksiyonları sitokinlerin ve/veya diğer kimyasal mediyatörlerin salıverilmesine bağlı olabilir. İnfüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlar, aşırı duyarlılık reaksiyonlarından veya sitokin salınma sendromundan klinik olarak ayırt edilemeyebilir. Pazarlama sonrası kullanım sırasında ölümlerle sonuçlanan şiddetli infüzyonla ilişkili vakalar bildirilmiştir. Sıklıkla ilk MABTHERA infüzyonun başlamasından 30 dakika - 2 saat sonra ortaya çıkan şiddetli infüzyonla ilişkili reaksiyonlar, *pulmoner olaylar* ile karakterizedir ve ateş, üşüme, titreme, hipotansiyon, ürtiker, anjiyoödem ve diğer semptomların yanı sıra, bazı vakalarda *hızlı tümör lizisi ve tümör lizis sendromu (TLS)* belirtileri de görülmüştür (*Bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler*). Ağır tümör yükü altındaki ya da yüksek sayıda ($>25 \times 10^9/L$) sirküle eden malign hücreye sahip kronik lenfositik lösemi (KLL) veya Mantle hücreli lenfomalı hastalarda infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyon gelişme riski daha yüksek olabilir.

İnfüzyon reaksiyonu semptomları, genellikle infüzyonun kesilmesiyle geriler. Difenhidramin ve asetaminofenle infüzyon ile ilgili semptomların tedavisi tavsiye edilir. Bronkodilatörler ya da i.v. salın çözeltisi ile ilave tedavi endike olabilir. Çoğu vakada infüzyona, semptomlar tamamen ortadan kalktığında hızı %50 azaltılarak (örneğin, 100 mg/saatten 50 mg/saate) devam edilebilir. Hayatı tehdit etmeyen infüzyon ile ilgili reaksiyon görülen çoğu hasta, MABTHERA tedavisini tam olarak tamamlayabilmiştir. Belirti ve semptomların tamamen ortadan kalkmasından sonra yapılan tedaviler, seyrek olarak tekrarlayan ciddi infüzyon ile ilgili reaksiyonlarla sonuçlanmıştır. Anafilaktik ve diğer hipersensitivite reaksiyonları, hastalara proteinlerin intravenöz uygulamasını takiben rapor edilmiştir. MABTHERA'ya karşı hipersensitivite reaksiyonlarında derhal kullanım için epinefrin, antihistaminikler ve glukokortikoidler mevcut olmalıdır.

Dolaşımda yüksek sayıda malign hücresi ($>25 \times 10^9/L$) ya da özellikle ciddi infüzyon ile ilgili reaksiyonların görülme riskinin yüksek olduğu, KLL ve Mantle hücreli lenfoma olan hastalar gibi, yüksek tümör yükü olan hastalar, ancak aşırı dikkatle tedavi edilmelidir. Bu hastalar, ilk infüzyonun başından sonuna kadar çok yakından gözlemlenmelidir. İlk infüzyon için bu hastalarda azaltılmış infüzyon oranının kullanımı göz önünde tutulmalıdır.

Pulmoner vakalar: Pulmoner vakalar hipoksi, pulmoner infiltrasyon ve akut solunum yetmezliğini içermektedir. Bu vakaların bir kısmında öncesinde şiddetli bronkospazm ve dispne görülmüştür. Bazı vakalarda, zaman içinde semptomlar daha da ağırlaşırken diğerlerinde başlangıçta görülen iyileşme daha sonra yerini klinik kötüleşmeye bırakmıştır. Bu nedenle, pulmoner vakalar ve diğer şiddetli infüzyonla ilişkili semptomları bulunan hastalar, semptomları tamamen ortadan kalkana kadar yakından takip edilmelidir. Geçmişte pulmoner yetmezliği olan hastalar veya pulmoner tümör

infiltrasyonu bulunan hastalar daha kötü sonuç verme riski altında olabilirler ve bu hastalar daha dikkatli tedavi edilmelidirler.

Akut solunum yetmezliğine, akciğer grafisinde görülen pulmoner dokular arası infiltrasyon ya da ödem gibi olaylar eşlik edebilir. Sendrom, genellikle ilk infüzyonun başlatılmasından sonraki bir ya da iki saat içinde kendini gösterir. Ciddi pulmoner olaylar görülen hastalarda infüzyon derhal kesilmeli (*Bkz. bölüm 2.2 Pozoloji ve uygulama şekli*) ve agresif semptomatik tedavi başlanmalıdır.

Hızlı Tümör Lizisi: MABTHERA, benign ve malign CD20 pozitif hücrelerin hızlı lizisine aracılık etmektedir. Yüksek sayıda sirküle eden malign lenfositeler sahip hastalarda ilk MABTHERA infüzyonundan 1 ila 2 saat sonra TLS ile ilişkili belirti ve semptomlar (örneğin hiperürisemi, hiperkalemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi, akut böbrek yetmezliği, yüksek LDH) bildirilmiştir. Hızlı tümör lizisi geliştirme riski altındaki hastalarda TLS profilaksisi gündeme getirilmelidir (örneğin, yüksek tümör yükü ya da KLL ve Mantle hücreli lenfoma olan hastalar gibi dolaşımda yüksek sayıda malign hücresi olan ($>25 \times 10^9/L$) hastalar). Bu hastalar yakından takip edilmeli ve uygun laboratuvar gözlemi uygulanmalıdır. Hızlı tümör lizisi ile tutarlı belirti ve semptom geliştiren hastalar için uygun tıbbi tedavi sağlanmalıdır. Tedavinin sağlanması, belirti ve semptomların tamamen ortadan kalkmasından sonra, sınırlı sayıdaki vakada profilaktik TLS tedavisi ile birlikte takip eden MABTHERA terapisi de uygulanır.

Şiddetli Mukokutanöz Reaksiyonlar: MABTHERA tedavisi sırasında ölümle sonuçlanabilen mukokutanöz reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu vakalar paraneoplastik pemfigus, Stevens-Johnson sendromu, liken dermatiti, vezikülobüllöz dermatit ve toksik epidermal nekrolizi içermektedir. Bildirilen olaylarda reaksiyonun başlangıcı MABTHERA uygulamasının 1 ila 13 hafta sonrasında olmuştur. Şiddetli mukokutanöz reaksiyonlarla karşılaşılacak hastalarda, tedaviye son verilmeli ve hastalar gecikmeden tıbbi kontrolden geçirilmelidir. Deri biyopsisi, değişik mukokutanöz reaksiyonları ayırt etmeyi ve uygun tedaviye ulaşmayı sağlar. MABTHERA'nın mukokutanöz reaksiyonları göstermiş hastalarda tekrar kullanımı ile ilgili güvenliği tespit edilmemiştir.

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

Kardiyovasküler: MABTHERA infüzyonu sırasında hipotansiyon oluşabileceğinden MABTHERA infüzyonundan 12 saat öncesinden başlanarak ve infüzyon sırasında antihipertansif ilaç kullanılmamasına dikkat edilmelidir. MABTHERA ile tedavi edilen hastalarda anjina pectoris veya atriyal flutter ve fibrilasyon gibi kardiyak aritmiler ortaya çıkabilir. Bu nedenle kardiyak hastalık hikayesi olan hastalar infüzyon sırasında ve sonrasında dikkatle izlenmelidir.

Kan sayımının izlenmesi: 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 olanlarda ve miyelotoksisite indüklenmediği halde kemik iliği fonksiyonlarında azalma olan diğer risk gruplarında kullanılmıştır.

MABTHERA monoterapisi sırasında düzenli olarak kan hücrelerinin sayımına (trombosit sayısı dahil) dikkat edilmelidir. MABTHERA, CHOP veya CVP kemoterapisi ile kombinasyon şeklinde verildiğinde, rutin tıbbi uygulamalar doğrultusunda tam kan sayımları yapılmalıdır.

Hepatit B Enfeksiyonları: Çok seyrek olarak, fulminan hepatit raporları da dahil olmak üzere, bazı vakalarda ölümcül olabilen hepatit B reaktivasyonu vakaları rapor edilmiştir; bu vakaların büyük çoğunluğu, sitotoksik kemoterapi ile kombinasyon halinde rituksimab alındığında görülmüştür. Raporlarda hem temelde yatan hastalık durumu, hem de sitotoksik kemoterapi birbirine karıştırılmaktadır. Rituksimab sitotoksik kemoterapi ile birlikte kullanıldığında, özgeçmişinde hepatit B enfeksiyonu öyküsü bulunan hastaların aktif hepatit B enfeksiyonu belirtilerine karşı dikkatle izlenmeleri gerekir.

İmmünizasyon: MABTHERA terapisi sonrasında herhangi bir aşı ile, özellikle de canlı viral aşılarda, immünizasyonun güvenliliği üzerinde çalışma yapılmamıştır. Herhangi bir aşıya karşı primer ya da anamnestic humoral bir yanıt geliştirme yeteneği üzerinde de çalışılmamıştır.

Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML): MABTHERA'nın Hodgkin-dışı lenfomada kullanımı sırasında çok seyrek olarak PML vakaları bildirilmiştir (Bkz. bölüm 4.8). Hastaların büyük çoğunluğu MABTHERA'yı kemoterapi ile birlikte veya hematopoetik kök hücre transplantasyonunun bir parçası olarak almışlardır. Hodgkin-dışı lenfoma hastalarını tedavi eden doktorlar, nörolojik semptom bildiren hastaların ayırıcı tanısı sırasında PML'yi göz önünde bulundurmalı ve klinik gereklilik nedeniyle bir nörolog tarafından konsültasyon da dikkate alınmalıdır. PML (Progresif Multifokal Ensefalopati) riski nedeniyle tedaviye devam edecek hastalardan yılda bir Nöroloji konsültasyonu istenmesi gerekir.

Rituksimab kullanan lenfomalı hastalarda GİS obstrüksiyonu veya perforasyonu yönüyle dikkat edilmelidir.

Romatoid artrit hastaları

İnfüzyon reaksiyonları: MABTHERA'nın, infüzyonla ilişkili reaksiyonları sitokinlerin ve/veya diğer kimyasal mediyatörlerin salıverilmesine bağlı olabilir. İntravenöz glukokortikoid ile uygulanan premedikasyon bu olguların insidansını ve şiddetini anlamlı düzeyde azaltmıştır (Bkz. bölüm 4.8 *İstenmeyen etkiler*).

Bildirilen infüzyona bağlı olguların çoğu hafif ve orta şiddet aralığındadır. Etkilenen hastaların oranı sonraki infüzyonlar ile azalmıştır. Bildirilen reaksiyonlar MABTHERA infüzyonunun hızının azaltılması (yavaşlatılması) ya da kesilmesine ve bir antipiretik, antihistaminik ve seyrek olarak oksijen, i.v. serum fizyolojik veya bronkodilatörün uygulanmasına ve gerektiğinde uygulanan glukokortikoide bağlı olarak genellikle geri dönüşümlüdür. Olguların çoğunda, semptomlar tamamen giderildiğinde, infüzyon hızı %50 oranında (örn. 100 mg/saat'ten 50 mg/saat hızına) azaltılarak infüzyona devam edilebilir.

Hastalara intravenöz yolla protein verilmesinden sonra anafilaktik reaksiyonlar veya diğer aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. MABTHERA uygulaması sırasında allerjik reaksiyon olgularında acil kullanım için, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının

tedavisine yönelik tedaviler (örn. epinefrin, antihistaminikler ve glukokortikoidler) kullanıma hazır bulundurulmalıdır.

Klinik çalışmalarda, herhangi bir doz aralığındaki ilk MABTHERA infüzyonu uygulanmasına maruz kalan 990 romatoid artrit hastasından 10 tanesinde (%1), infüzyon esnasında ciddi reaksiyon ortaya çıkmıştır.

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

Romatoid artrit için üniversite ve eğitim-araştırma hastanesi immünoloji ve romatoloji kliniklerinde hastane koşullarında uygulanmalıdır.

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

Hodgkin-dışı lenfoma hastalarında, MABTHERA ile tedavide anjina pectoris veya atriyal flutter ve fibrilasyonlu kardiyak yetmezliği gibi kardiyak aritmiler veya miyokardiyal enfarktüs ortaya çıkmıştır. Bu nedenle kardiyak hastalık öyküsü olan hastalar infüzyon sırasında yakın gözlem altında bulundurulmalıdır.

Enfeksiyonlar: MABTHERA'nın etki mekanizmasına ve B hücrelerinin normal immün yanıtın sürdürülmesinde önemli bir rol oynamasına bağlı olarak, MABTHERA tedavisini takiben hastalarda enfeksiyon riskinin artabileceği söylenebilir. MABTHERA aktif enfeksiyonu olan hastalara veya şiddetli immün sistem bozukluğu olan (örn. hipogamaglobulinemisi olan veya CD4 veya CD8 düzeyleri çok düşük olan) hastalara uygulanmamalıdır. Daha sonra ciddi enfeksiyona dönüşebilecek olan, tekrarlayan ya da kronik veya altta yatan enfeksiyon öyküsü olan hastalardaki MABTHERA uygulamalarında dikkatli olmalıdır (*Bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler*). MABTHERA tedavisini takiben enfeksiyon gelişen hastalar derhal değerlendirmeye alınarak uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Sitotoksik kemoterapi ile kombine rituksimab alan Hodgkin-dışı lenfoma hastalarında, çok seyrek olarak hepatit B reaktivasyon olguları bildirilmiştir (*Bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri; Hodgkin-dışı lenfoma hastaları*).

İmmünizasyon: MABTHERA tedavisini takiben B hücresi azalması olan hastalarda aşı kullanımına yönelik veri bulunmamaktadır (*Bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler; Etkinlik/Klinik çalışmalar; Romatoid artrit*). MABTHERA tedavisini dikkate alarak ve erişkinlerin enfeksiyöz hastalıklara karşı aşılınmalarına ilişkin yerel/ulusal rehberler takip edilerek hastanın aşılama durumunu gözden geçirilmelidir. Aşılama, ilk MABTHERA uygulamasından en az 4 hafta önce tamamlanmalıdır. Canlı aşılarda, B hücresi azalan hastalarda kullanılması önerilmez.

Spontan Raporlama: MABTHERA'nın Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) tedavisinde endikasyon-dışı kullanımı sonrasında ölümcül PML vakaları yaşanmıştır. Romatoid Artrit hastalarında PML rapor edilmemiştir. Bu olaylar sayısı bilinmeyen bir popülasyondaki nüfustan, endikasyon-dışı kullanım sırasında ortaya çıktığı için, MABTHERA ile tedavi edilmekte olan SLE'si bulunan hastalar arasındaki PML oluşma sıklığı bilinmemektedir. PML'nin SLE hastalarında ortaya çıktığı bilinmektedir ve ayrıca MABTHERA ile tedavi edilmeyen SLE hastalarında da rapor edilmiştir. Raporlanan vakalar altta yatan hastalık ve uzun süreli immünosupresif tedavi gibi

birçok risk faktörü içerdiği için, MABTHERA ile PML arasında bir ilişki tespit edilememiştir. SLE hastalarını tedavi eden doktorlar, nörolojik semptomları bulunan hastaları ayırıcı teşhis sırasında PML'yi göz önünde bulundurmalı ve klinik gereklilik nedeniyle bir nörolog tarafından konsültasyon da dikkate alınmalıdır.

MABTHERA'nın SLE tedavisinde etkinlik ve güvenliliği tespit edilmemiştir.

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

Şu anda MABTHERA ile olası ilaç etkileşimleri konusunda sınırlı veri vardır.

Romatoid artrit hastalarında metotreksatla kombine kullanım MABTHERA'nın farmakokinetiği üzerinde etkili olmamıştır.

İnsan anti-mürin antikoru (HAMA) veya insan anti-kimerik antikoru (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

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkinliğe ilişkin veri bulunmadığından kullanımı önerilmez.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C

Rituksimab'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ve doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. MABTHERA, potansiyel faydalar riskten fazla olmadığı sürece gebe kadınlarda uygulanmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Üreme çağındaki kadınlara MABTHERA tedavisinden önce ve bu tedaviden 12 ay sonrasına kadar etkili doğum kontrol yöntemleri uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

IgG immüoglobulinlerinin plasenta engelini geçtiği bilinmektedir.

Sinomolgüs maymunlarıyla yürütülen gelişimsel toksisite çalışmalarında intrauterin embriyotoksositeye ilişkin bir kanıt bulunmamıştır. MABTHERA uygulanan yeni doğmuş memeli hayvanların yavrularında postnatal dönemde B hücre popülasyonu yıkımı olduğu kaydedilmiştir. Anne vasıtasıyla MABTHERA'ya maruz kalan insan yenidoğanındaki B hücre seviyeleri klinik çalışmalarla araştırılmamıştır. Gebe kadınlarda yapılmış çalışmalarda yeterli ve kontrollü veri elde edilememiştir, ancak gebelik süresince anneleri rituksimab'a maruz kalmış olan bazı yenidoğanlarda geçici B hücre depleksyonu ve lenfositopeni bildirilmiştir. Bu nedenle MABTHERA, potansiyel faydalar riskten fazla olmadığı sürece gebe kadınlarda uygulanmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Rituksimab'ın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak IgG'nin anne sütüne geçtiği bilindiğinden emziren annelere MABTHERA verilmemelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Üreme yeteneği hakkında bilgi 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

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık sınıflandırmasına göre sıralanmıştır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($1/100$ ila $1/10$); yaygın olmayan ($1/1.000$ ila $1/100$); seyrek ($1/10.000$ ila $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Hemato-Onkoloji klinik çalışmaları

MABTHERA ile tek başına ya da kemoterapi ile kombinasyonda rapor edilen yan etkilerin görülme sıklığı, aşağıdaki tablolarda özetlenmektedir ve klinik çalışmalardan gelen verilere dayanmaktadır. Bu yan etkiler, ya tek kollu çalışmalarda oluşmuştur ya da başlıca rastgele klinik denemelerin en az birindeki kontrol koluna kıyasla en az %2'lik bir farkla oluşmuştur. Yan etkiler, başlıca klinik çalışmaların herhangi birinde görülen en yüksek tekrar oranına göre aşağıdaki tablolarda uygun kategoriye eklenmiştir. Her sıklığın gruplandırmasında yan etkiler, azalan ciddiyet sırasına göre listelenmektedir. Görülme sıklığı, çok yaygın $\geq 1/10$, yaygın $\geq 1/100$ ila $< 1/10$ ve yaygın olmayan $\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$ olarak belirtilmektedir.

MABTHERA monoterapisi/ idame tedavisi:

Aşağıdaki tabloda verilen yan etkiler, tek ajan olarak çoğu hastada dört haftaya kadar Hodgkin-dışı lenfoma tedavisi ya da tekrar tedavi için, haftalık MABTHERA ile tedavi edilen 356 düşük evreli ya da foliküler lenfoma hastasının bulunduğu tek-kollu çalışmalardan alınan verilere dayanmaktadır. 25 hastadan Faz I şartlarda, 375 mg/m^2 , toplam dört doz rejiminden ve 500 mg/m^2 'ye kadar çıkan tek doz rejimlerinden farklı rejimler uygulanmıştır. (Bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler). Tablo aynı zamanda, CHOP ya da R-CHOP ile başlangıç indüksiyonuna cevap veren sonrasında 2 yıla kadar idame tedavisi olarak MABTHERA alan foliküler lenfomalı 166 hastadan alınan verilere dayanan yan etkileri de içermektedir (Bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler). Yan etkiler, monoterapi ile tedaviden sonra 12 aya kadar ve MABTHERA idame tedavisinden sonra 1 aya kadar rapor edilmiştir.

Tablo 1. Klinik çalışmalarda MABTHERA monoterapisi (n=356) veya MABTHERA idame tedavisi (n= 166) alan düşük evreli ya da foliküler lenfomalı hastalarda rapor edilen yan etkilerin özeti

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın (≥ %10)	Yaygın (≥ %1 - < %10)	Yaygın olmayan (≥ %0.1 - < %1)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	bakteriyel enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar	sepsis , +pnömoni, +ateşli enfeksiyon, +zona, +solunum sistemi enfeksiyonu, fungal enfeksiyonlar, etiyolojisi bilinmeyen enfeksiyonlar	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	nötropeni, lökopeni	anemi, trombositopeni	pıhtılaşma bozuklukları, geçici aplastik anemi, hemolitik anemi, lenfadenopati
Bağışıklık sistemi hastalıkları	anjioödem	hipersensitivite	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		hiperglisemi, kilo kaybı, periferik ödem, yüz ödemi, artan LDH, hipokalsemi	
Psikiyatrik hastalıkları			depresyon, sinirlilik,
Sinir sistemi hastalıkları		parestezi, hipoestezi, heyecan, uykusuzluk, damar genişlemesi, sersemleme, anksiyete	Tat alma duyusunda bozukluk
Göz hastalıkları		Gözyaşı salgılama bozukluğu, konjonktivit	
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Kulak çınlaması, kulak ağrısı	
Kardiyak hastalıkları		+miyokardiyal enfarktüs, aritmi , +atrial fibrilasyon, taşikardi, +kardiyak bozukluk	+sol ventrikül ile ilgili yetersizlik, +supraventriküler taşikardi, +ventriküler taşikardi, +anjina +miyokardiyal iskemi, bradikardi
Vasküler hastalıkları		hipertansiyon, ortostatik hipotansiyon, hipotansiyon	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		bronkospazm, solunum hastalığı, göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük, rinit	astım, bronşiyolit obliterans, akciğer bozukluğu, hipoksi
Gastrointestinal hastalıkları	bulantı	kusma, diyare, karın ağrısı, disfaji, stomatit, konstipasyon dispepsisi, anoreksi, boğaz irritasyonu	karın genişlemesi
Deri ve deri altı doku	kaşıntı, isilik	ürtiker , alopesi, terleme, gece terlemeleri	

hastalıkları			
Kas-iskelet bızukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		hipertoni, miyalji, artralji, sırt ağrısı, boyun ağrısı, ağrı	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	ateş, titreme, asteni, baş ağrısı	tümör ağrısı, kızarma, kırıklık, üşüme sendromu	infüzyon yerinde ağrı
Araştırmalar	azalmış IgG seviyeleri		

Her bir terim için görülme sıklığı sadece ciddi ($\geq$ evre 3 NCI yaygın toksisite kriterleri) reaksiyonların dayandırıldığı "+" ile işaretlenmiş terimler haricinde, her dereceden (orta şiddetten ciddiye kadar) reaksiyona dayandırılmıştır. Sadece her iki denemede de gözlenen en yüksek frekans rapor edilmektedir.

NHL’de MABTHERA ile kemoterapi kombinasyonu

Aşağıdaki tabloda listelenen yan etkiler, monoterapi/idame tedavisi ile ve/veya daha yüksek bir görülme sıklığı gruplandırmasında: R-CHOP ile tedavi edilen difüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) olan 202 hasta ve sırasıyla, R-CHOP ya da R-CVP ile tedavi edilen foliküler lenfomalı 234 ve 162 hastadan, görülenlere ilaveten oluşan kontrollü klinik çalışmalardan rituksimab kolu verilerine dayanmaktadır (Bkz. Bölüm 3.1 Farmakodinamik özellikler).

Tablo 2. DBBHL’de R-CHOP (n=202), foliküler lenfomada R-CHOP (n=234) ve foliküler lenfomada R-CVP (n=162) alan hastalarda rapor edilen yan etkilerin özeti

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın ($\geq$ %10)	Yaygın ($\geq$ %1 - < %10)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	bronşit	akut bronşit, sinüzit
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	ateşli nötropeni	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	alopesi	cilt bozukluğu
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları		yorgunluk, titreme

Görülme sıklığı, sadece ciddi reaksiyonlara dayandırılmıştır.

Ciddi reaksiyonlar, $\geq$ evre 3 NCI yaygın toksisite kriterleri olarak klinik çalışmalarda belirtilmiştir.

Aşağıdaki terimler, yan etki olarak rapor edilmiştir, bununla birlikte, kontrol kollarına kıyasla MABTHERA kollarında benzer (gruplar arasında $<2\%$ ’lik fark) ya da daha düşük oranda rapor edilmiştir: Hematotoksisite, nötropenik enfeksiyon, üriner sistem enfeksiyonu, septik şok, akciğer süperenfeksiyonu, implant enfeksiyonu, stafilokokal sepsisemi, akciğer enfeksiyonu, rinore, pulmoner ödem, kardiyak yetersizlik, algılama bozukluğu, venöz tromboz, mukozal iltihap, influenza benzeri hastalık, alt ekstremitte ödemi, anormal ejeksiyon fraksiyonu, yüksek ateş, genel fiziksel sağlık bozukluğu, düşme, çoklu organ yetmezliği, derin ven trombozu, pozitif kan kültürü, yetersiz diabetes mellitus kontrolü.

Diğer kemoterapilerle (örneğin, CHOP, MCP, CHVP-IFN) kombinasyonda MABTHERA için güvenlik profili, MABTHERA ve CVP ya da CHOP kombinasyonu için tanımlanan güvenlik profiliyle karşılaştırılabilir.

Seçilmiş, ciddi advers ilaç reaksiyonları üzerine daha fazla bilgi

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar:

Monoterapi- 4 haftalık tedavi

MABTHERA infüzyonuyla bağlantılı olarak, infüzyonla ilgili semptom kompleksinin bir parçası olarak hipotansiyon, ateş, titreme, ürperme, ürtiker, bronkospazm, dilde hassasiyet ya da boğaz şişmesi (anjioödem), bulantı, yorgunluk, baş ağrısı, kaşıntı, nefes darlığı, rinit, kusma, kızarma ve hastalık yerlerinde ağrı meydana gelmiştir. Bu gibi infüzyonla alakalı reaksiyonlar ilk MABTHERA infüzyonu sırasında hastaların çoğunluğunda meydana gelmiştir (*Bkz. Bölüm 4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*). İnfüzyonla ilişkili semptomların insidansı birinci infüzyonda %77'den (%7 evre 3/4), dördüncü infüzyonda yaklaşık %30'a (%2 evre 3/4) ve sekizinci infüzyonda %14'e (evre 3/4 olay yok) gerilemiştir.

2 yıla kadar İdame Tedavisi (NHL)

İnfüzyon ile ilgili bir reaksiyonu düşündüren ciddi olmayan belirtiler ve semptomlar, genel bozukluklar (başlıca asteni, yüksek ateş, influenza benzeri hastalık, ağrı) altındaki hastaların %41'inde ve bağışıklık sistemi bozuklukları (hipersensitivite) için hastaların %7'sinde rapor edilmiştir. Ciddi infüzyon ile ilgili reaksiyonlar, hastaların <%1'inde meydana gelmiştir.

Kombinasyon Terapisi (NHL'de R-CVP; difüz büyük B hücreli lenfomada (DBBHL) R-CHOP))

Şiddetli (evre 3/4) infüzyon ile ilgili reaksiyonların insidansı, monoterapi için gözlenenlerle benzerdir. Şiddetli infüzyon ile ilgili reaksiyonlar, kemoterapi ile kombinasyonda rituksimab ile ilk tedavi küründe tüm hastaların yaklaşık olarak %9'unda meydana gelmiştir. Şiddetli infüzyon ile ilgili reaksiyonların insidansı, tedavinin sekizinci kürüyle %1'den daha aza inmiştir. Belirtiler ve semptomlar, monoterapi sırasında gözlenenlerle benzerdir. (*Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.8 İstenmeyen Etkiler, MABTHERA monoterapisi*) Ancak aynı zamanda, dispepsi, döküntü, hipertansiyon, taşikardi, tümör lizisi sendromunun özelliklerini de içermiştir. R-CHOP tedavisi sırasında izole edilmiş vakalarda rapor edilen ilave reaksiyonlar, miyokardiyal enfarktüs, atriyal çarpıntı ve pulmoner ödemdir.

Enfeksiyonlar:

4 haftalık monoterapi tedavisi

MABTHERA, hastaların %70 ila %80'inde B hücre sayısında düşmeye neden olmuş, ancak hastaların sadece küçük bir kısmında serum immünoglobulinlerinde azalma olmuştur. 356 hastanın %30.3'ünde nedensel değerlendirmeden bağımsız olarak enfeksiyöz olaylar meydana gelmiştir: hastaların %18.8'inde bakteriyel enfeksiyonlar, %10.4'ünde viral enfeksiyonlar, %1.4'ünde fungal enfeksiyonlar ve %5.9'unda etyolojisi bilinmeyen enfeksiyonlar görülmüştür. Sepsis de dahil olmak üzere şiddetli enfeksiyöz olaylar (evre 3 veya 4), %1.4'ü tedavi dönemi sırasında ve %2.5'inde izleme dönemi sırasında olmak üzere, hastaların %3.9'unda ortaya çıkmıştır.

2 yıla kadar İdame Tedavisi (NHL)

Gözlem grubunda evre 1 ila 4 enfeksiyonları olan hastaların oranı %25 ve MABTHERA idame tedavisi alan hastaların oranı %45 iken, şiddetli (evre 3/4) enfeksiyonları olan hastalar gözlem grubunda %3, MABTHERA grubunda %11'dir. MABTHERA kolundaki hastaların $\geq$ %1'inde rapor edilen şiddetli enfeksiyonlar, pnömoni (%2), solunum sistemi enfeksiyonu (%2), ateşli enfeksiyon (%1) ve zonadır (%1). Enfeksiyonların büyük bir oranında (tüm evreler) bulaşıcı ajan belirtilmemiştir ya da izole edilmemiştir, bununla birlikte, bulaşıcı bir ajanın belirtildiği yerde en sık rapor edilen altta yatan ajanlar, bakteriyel (gözlem %2, MABTHERA %10), virüsler (gözlem %7, MABTHERA %11) ve mantardır (gözlem %2, MABTHERA %4). 2 yıllık idame periyodu boyunca rapor edilen enfeksiyonlar bakımından hiçbir kümülatif toksisite yoktur.

Kombinasyon Tedavisi (NHL'de R-CVP; difüz büyük B hücreli lenfomada (DBBHL) R-CHOP)

R-CVP çalışmasında, tedavi sırasında ve çalışma tedavisinden 28 gün sonrası için, enfeksiyonlar ya da enfestasyonları olan hastaların toplam oranı, tedavi grupları (%33 R-CVP, %32 CVP) arasında benzerdir. En yaygın enfeksiyonlar, R-CVP'de %12.3 hasta ve CVP alan %16.4 hasta için rapor edilen üst solunum sistemi enfeksiyonlarıdır; bu enfeksiyonların çoğu, nazofarenjitdir. R-CVP alan hastaların %4.3'ünde ve CVP alan hastaların %4.4'ünden ciddi enfeksiyonlar rapor edilmiştir. Bu çalışma sırasında yaşamı tehdit eden hiçbir enfeksiyon rapor edilmemiştir.

R-CHOP çalışmasında evre 2 ila 4 enfeksiyonlarının toplam görülme oranı, R-CHOP grubunda %45.5 ve CHOP grubunda %42.3'dür. Evre 2 ila 4 fungal enfeksiyonlar, R-CHOP grubunda daha siktir (CHOP grubunda %2.6'ya karşı %4.5); bu fark, tedavi sırasında lokalize olmuş Kandida enfeksiyonlarının daha yüksek insidansı nedeniyle. Oftalmik zonayı da içeren evre 2 ila 4 zonanın insidansı, tedavi sırasında meydana gelen R-CHOP grubundaki toplam 9 vakadan 7'siyle, R-CHOP grubunda (%4.5) CHOP grubundan (%1.5) daha yüksektir. Evre 2 ila 4 enfeksiyonları ve/veya ateşli nötropenili hastaların oranı, R-CHOP grubunda %55.4 ve CHOP grubunda %51.5'dir. Ateşli nötropeni (yani, belgelenmiş eşlik eden enfeksiyon olmaksızın) sadece tedavi sırasında, R-CHOP grubunda %20.8 ve CHOP grubunda %15.3 olarak rapor edilmiştir.

Hematolojik olaylar:

4 haftalık monoterapi

Hastaların % 4.2'sinde ciddi nötropeni (evre 3 ve 4), % 1.1'inde ciddi anemi ve % 1.7'sinde şiddetli trombositopeni bildirilmiştir. MABTHERA tedavisi sonrasında, tek bir geçici aplastik anemi (saf kırmızı hücre aplazisi) ve iki hemolitik anemi vakası bildirilmiştir.

2 yıla kadar İdame Tedavisi (NHL)

MABTHERA kolundaki hastaların %29'una karşı gözlemdeki hastaların %21'inde lökopeni (tüm evreler) meydana gelmiştir ve gözlemdeki hastaların %12'sinde ve MABTHERA'daki hastaların %23'ünde nötropeni rapor edilmiştir. Gözlem koluna kıyasla MABTHERA kolunda, evre 3-4 lökopeni (gözlem %2, MABTHERA %5) ve nötropeni (gözlem %4, MABTHERA %10) daha yüksek oranlarda görülmüştür. Evre 3 ila 4 trombositopeninin insidansı (gözlem %1, MABTHERA <%1) düşüktür.

Kombinasyon Tedavisi (NHL’de R-CVP; difüz büyük B-hücreli lenfomada (DBBHL) R-CHOP)

Şiddetli (evre 3/4) Nötropeni: Kemoterapi kollarına kıyasla MABTHERA içeren çalışma kollarında daha yüksek oranda evre 3-4 nötropeni görülmüştür. R-CVP çalışmasında nötropeni insidansı, CVP kolundaki %14’e karşı R-CVP kolunda %24’dür. Bu laboratuvar bulguları, advers olay olarak rapor edilmiştir ve R-CVP’deki hastaların % 3.1’inde ve CVP’deki hastaların %0.6’sında tıbbi müdahale ile sonuçlanmıştır. R-CVP grubundaki yüksek nötropeni insidansı, yüksek enfeksiyon ve enfestasyon insidansı ile ilişkili bulunmamıştır. R-CHOP çalışmasında şiddetli nötropeni insidansı, CHOP kolundaki %88’e karşı R-CHOP kolunda %97’dir.

Şiddetli (evre 3/4) lökopeni: R-CHOP çalışmasında şiddetli lökopeni insidansı, CHOP kolunda %79 iken, R-CHOP kolunda %88’dir.

Şiddetli (evre 3/4) anemi ve trombositopeni: R-CHOP ve R-CVP çalışmaları için, evre 3 ve 4 anemi ya da trombositopeni bakımından tedavi kolları arasında hiçbir farklılık gözlenmemiştir. R-CVP çalışmasında, anemi insidansı CVP kolundaki %1.9’a karşı R-CVP kolunda %0.6’dır. Trombositopeni insidansı, CVP kolundaki %0’a karşı R-CVP kolunda %1.2’dir. R-CHOP çalışmasında anemi insidansı, CHOP kolundaki %19’a karşı R-CHOP kolunda %14’dür. Trombositopeni insidansı, CHOP kolundaki %16’ya karşı R-CHOP kolunda %15’dir. Tüm hematolojik anormalliklerde iyileşmeye kadar olan süre, iki tedavi grubunda karşılaştırılabilir.

Kardiyovasküler olaylar:

4 haftalık monoterapi tedavisi

Kardiyovasküler olaylar, tedavi dönemi sırasında hastaların %18.8’inde bildirilmiştir. En sık bildirilen olaylar, hipotansiyon ve hipertansiyon olmuştur. İki hastada (%0.6), MABTHERA infüzyonu sırasında evre 3 veya 4 aritmiler (ventriküler ve supraventriküler taşikardi dahil) ortaya çıkmıştır; ve geçmişinde miyokard enfarktüsü olan bir hastada, dört gün sonrasında miyokard enfarktüsüne ilerleyen anjina pectoris bildirilmiştir.

2 yıla kadar İdame Tedavisi (NHL)

Evre 3 ila 4 kardiyak bozukluklarının insidansı, iki tedavi grubu (gözlemde %4, MABTHERA’da %5) arasında benzerdir. Gözlemdeki hastaların <%1’inde ve MABTHERA kolundaki hastaların %3’ünde ciddi olay olarak kardiyak olaylar rapor edilmiştir: atriyal fibrilasyon (%1), miyokardiyal enfarktüs (%1), sol ventrikül yetersizliği (<%1), miyokardiyal iskemi (<1%).

Kombinasyon Tedavisi (NHL’de R-CVP; difüz büyük B hücreli lenfomada (DBBHL) R-CHOP)

R-CVP çalışmasında, güvenlik popülasyonundaki kardiyak bozuklukların toplam insidansı, tedavi grupları arasında hiçbir farklılık olmaksızın (%4 R-CVP, %5 CVP) düşüktür.

R-CHOP çalışmasında, evre 3 ve 4 kardiyak aritmilerin insidansı, çoğunlukla taşikardi ve atriyal ritim bozukluğu/fibrilasyon gibi supraventriküler aritmiler, CHOP grubuna (3 hasta, %1.5) kıyasla R-CHOP grubunda (14 hasta, %6.9) daha yüksektir. Bu aritmilerin tümü, ya bir MABTHERA infüzyonu ile ilişkili olarak meydana gelmiştir ya da ateş, enfeksiyon, akut miyokardiyal enfarktüs ya da önceden var olan solunum ve

kardiyovasküler hastalık gibi predispozan koşullarla bağlantılıdır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). R-CHOP ve CHOP grubu arasında, kalp yetmezliği, miyokardiyal hastalık ve koroner arter hastalığının belirtilerini kapsayan diğer evre 3 ve 4 kardiyak olayların insidansında hiçbir farklılık gözlenmemiştir.

IgG seviyeleri

2 yıla kadar İdame Tedavisi (NHL)

İndüksiyon tedavisinden sonra medyan IgG seviyeleri, hem gözlem hem de MABTHERA grubunda normal değerin alt limitinin (LLN) (<7 g/L) altındadır. Gözlem grubunda IgG seviyesi sonradan LLN'nin üzerine kadar artmıştır fakat MABTHERA tedavisi sırasında 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.

Nörolojik olaylar

Kombinasyon Tedavisi (NHL'de R-CVP; difüz büyük B hücreli lenfomada (DBBHL) R-CHOP)

Tedavi süresince, R-CHOP grubunda 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.

Alt-popülasyonlar

4 haftalık monoterapi tedavisi

Geriyatrik hastalar (≥65 yaş):

Tüm yan etkiler ile evre 3 ve 4 yan etkilerin görülme oranı yaşlı hastalar (n=94) ile genç hastalarda (n=237) benzer bulunmuştur (tüm advers olaylar için %88.3'e karşılık %92.0 ve evre 3 ile 4 advers olaylar için %16.0'a karşılık %18.1).

Geniş hacimli hastalık:

Geniş hacimli hastalığı olan kişilerde (n=39) evre 3 ve 4 advers olay görülme oranının geniş hacimli hastalığı olmayanlara kıyasla (n=195) yüksek olduğu gözlenmiştir (%25.6'ya karşılık %15.4). Bu iki gruptaki herhangi bir yan etki insidansı benzer niteliktedir (ağır hastalıkta %92.3'e karşılık ağır olmayan hastalıkta %89.2).

Monoterapi ile yeniden tedavi:

MABTHERA kürleriyle tekrarlanan tedavi sırasında herhangi bir advers olay ve evre 3 ve 4 advers olay bildiren hastaların (n=60) yüzdesi, başlangıç tedavisi sırasında herhangi bir advers olay ve evre 3 ve 4 advers olay bildiren hastaların (n=203) yüzdesi ile benzerlik göstermektedir (Her türden yan etkiler için %95.0'a karşılık %89.7 ve evre 3 ve 4 yan etkiler için %13.3'e karşılık % 14.8).

Romatoid artrit çalışmaları

Romatoid artrit hastalarında metotreksatla birlikte verilen MABTHERA'nın klinik etkinliği üç adet çift kör kontrollü klinik çalışmada (bir faz III ve 2 faz II) araştırılmıştır. 1000'den fazla hastaya en az 1 kür tedavi uygulanmış ve 6 ay ila 3 yılı aşan değişen

dönemlerde takip edilmiştir; yaklaşık 600 hastaya takip dönemi boyunca 2 veya daha fazla kür tedavi uygulanmıştır.

Metotreksata (10-25 mg/hafta) ilaveten hastalar 2 hafta arayla 2x1000 mg MABTHERA almıştır. MABTHERA infüzyonları 100 mg i.v. infüzyon şeklinde uygulanan metilprednizolondan sonra yapılmıştır; hastaların büyük çoğunluğu ayrıca 15 gün boyunca oral prednizolon almıştır. Faz III çalışmada ve faz II çalışmaya ilave edilen kombine popülasyonda en az bir kez MABTHERA tedavisi almış olan kontrol grubu arasında minimum %2 oranında farkla ortaya çıkan veya plasebo alan hastalara oranla daha yüksek sıklıkta ortaya çıkan advers reaksiyonlar aşağıdaki tabloda sıralanmaktadır. Görülme sıklığı, çok yaygın ($\geq 1/10$) ve yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$) olarak belirtilmektedir

Faz II ve III çalışmalarında 2x1000 mg MABTHERA alımına bağlı en sık rastlanan advers olaylar akut infüzyon reaksiyonlarıdır. İnfüzyon reaksiyonları, ilk rituksimab infüzyonunu takiben hastaların %15'inde ve plasebo hastalarının %5'inde ortaya çıkmıştır. İnfüzyon reaksiyonları, ikinci infüzyonu takiben, hem rituksimab hem plasebo gruplarında %2'ye düşmüştür.

Tablo 3. Faz II ve III klinik çalışmalarında MABTHERA alan Romatoid Artrit hastalarında ortaya çıkan advers reaksiyonların özeti

	Havuzlanmış Popülasyonu	Faz II Çalışma	Faz III Çalışma Popülasyonu
	Çok Yaygın ($\geq 10\%$)	Yaygın ($\geq 1\% - < 10\%$)	Çok Yaygın ($\geq 10\%$) Yaygın ($\geq 1\% - < 10\%$)
Akut İnfüzyon reaksiyonları*		hipertansiyon, döküntü, kaşıntı, titreme, yüksek ateş, rinit, boğaz tahrişi	hipertansiyon, bulantı, döküntü, yüksek ateş, kaşıntı, ürtiker, boğaz tahrişi, sıcak hissi, hipotansiyon
Gastrointestinal Hastalıkları		dispepsi	dispepsi
Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar	herhangi bir enfeksiyon	üriner sistem enfeksiyonları	herhangi bir enfeksiyon, üst solunum sistemi enfeksiyonu
Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları			hiperkolesterolemi
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		artralji/ muskuloskeletal ağrı	artralji/ kas ağrısı, osteoartrit
Sinir Sistemi Hastalıkları		migren	parestezi

† Bu tablo, plaseboya kıyasla rituksimab için $\geq 2\%$ 'lik bir tekrar oranı farkı olan bütün olayları kapsamaktadır

* İnfüzyonun 24 saati süresince ya da içinde meydana gelen reaksiyonlar

Aşağıdaki advers olaylar, % 1 ve % 2 sıklıkta ve kontrol kollarına kıyasla, MABTHERA kollarında daha yüksek oranda bildirilmiştir: alt solunum sistemi enfeksiyonları/pnömoni, üst karın ağrısı, kas kasılması, asteni.

Yukarıdaki tabloda yer alan olgulara ek olarak, rituksimab ile tedavi edilen hastalarda seyrek olarak bildirilen, tıbbi önemi olan ve tedaviyle ortaya çıkabilecek potansiyel reaksiyonlar arasında aşağıdakiler yer almaktadır:

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları: Yaygın ödem.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları: Bronkospazm, horlama, laringeal ödem.

Deri ve deri altı doku hastalıkları: Anjiyonörotik ödem, yaygın kaşıntı .

Bağışıklık sistemi hastalıkları: Anafilaksi, anafilaktoid reaksiyon.

Çoklu Kürler:

Çoklu tedavi kürlerinde ilk uygulamayı takiben gözlenene benzer bir advers olay profili görülmüştür. Ardışık tedavi kürlerinin ardından ortaya çıkan akut infüzyon reaksiyonu insidansı, genelde ilk MABTHERA infüzyonunu takiben ortaya çıkandan daha düşük olmuştur.

Akut İnfüzyon Reaksiyonları:

Bir akut infüzyon reaksiyonuna (hipotansiyonun veya hipertansiyonun eşlik ettiği veya eşlik etmediği kaşıntı, ateş, ürtiker/döküntü, üşüme, pireksi, titreme, aksırık, anjiyonörotik ödem, boğazda tahriş, öksürük ve bronkospazm) işaret eden semptomlar, MABTHERA'ya ilk kez maruz kalan 540 hastanın 79'unda (%15) gözlenmiştir. Glukokortikoid rejimlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada bu olaylar ilk rituksimab plasebo infüzyonunu alan hastalarda 5/149 (%3) oranında ve ilk 1000 mg rituksimab infüzyonunu alan hastalarda 42/192 (%22) oranında gözlenmiştir. İntravenöz glukokortikoid ile yapılan premedikasyon, bu olguların insidansını ve şiddetini anlamlı düzeyde azaltmıştır. Glukokortikoidler ile premedikasyon uygulanmaksızın 1000 mg rituksimab alan hastalarda 18/65 (%28) oranında yaşanan akut infüzyon reaksiyonuna karşılık glukokortikoid premedikasyonu uygulanan hastalarda bu oran 24/127 (%19) olmuştur.

Enfeksiyonlar:

MABTHERA ile tedavi edilen hastalardaki enfeksiyon oranı her bir hasta için yaklaşık olarak yılda 0.9'dur. Enfeksiyonların büyük çoğunluğu üst solunum yolları ve idrar yolları enfeksiyonlarından oluşmaktadır. Fatal olabilen ve klinik anlamı olan enfeksiyonların MABTHERA ile tedavi edilen bir hastada ortaya çıkma olasılığı ise yılda 0.05'dir.

Malign Oluşumlar:

Klinik çalışmalarda rituksimaba maruz kalışı takiben ortaya çıkan malign oluşumların insidansı (her 100 kişide 1.5/yıl), popülasyon dahilinde yaşa ve cinsiyete bağlı olarak beklenen aralıklardadır.

Pazarlama sonrası deneyim

Hodgkin-dışı lenfoma

Bu bölümde rapor edilen görülme sıklıkları (seyrek, çok seyrek), tahmini maruziyetlere ve büyük ölçüde spontan raporlardan elde edilen verilere dayanmaktadır.

MABTHERA'nın pazarlama sonrası kullanımı sırasında ilave infüzyonla ilişkili şiddetli ek reaksiyon vakaları bildirilmiştir (Bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

MABTHERA'nın güvenliliği ile ilgili olarak süregelen pazarlama sonrası gözetimin bir parçası olarak aşağıda sayılan yan etkiler gözlenmiştir:

Kardiyak Hastalıkları: Daha önceden geçirilmiş kardiyak rahatsızlığı bulunan ve/veya kardiyotoksik kemoterapi uygulanmış olan hastalarda infüzyonla ilişkili reaksiyonlarla ilgili görülen ve kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüs de dahil olmak üzere ağır kardiyak bulgular. Kütanöz formlar ön planda olmak üzere, vaskülit (lökositoklastik vaskülit gibi) seyrek olarak bildirilmiştir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları: İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar çerçevesinde solunum yetmezliği/yetersizliği, pulmoner infiltrasyon (Bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). İnfüzyonla ilişkili reaksiyonların kapsamı dışında pulmoner infiltratlar ve interstisyel pnömoni seyrek olarak bildirilmiştir.

Derive deri altı doku hastalıkları: Ölümcül toksik epidermal nekroliz vakaları da dahil olmak üzere ağır bulöz deri reaksiyonları seyrek olarak bildirilmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları: Periferik nöropati ile birlikte veya ayrı görülebilen kranial nöropati vakaları seyrek olarak bildirilmiştir. MABTHERA tedavisinin tamamlanmasından aylar sonrasına dek çeşitli zamanlarda, aşırı görme kaybı, işitme kaybı, diğer duylarda kayıplar ve yüz sinirlerinde felç gibi kranial nöropatinin bulgu ve belirtileri oluşmuştur.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları: Serum hastalığı benzeri reaksiyonlar seyrek olarak rapor edilmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar: Çok seyrek olarak hepatit B reaktivasyonu vakaları rapor edilmiştir; bu vakaların büyük çoğunluğu sitotoksik kemoterapi ile kombinasyon halinde rituksimab alan hastalarda görülmüştür (Bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Rituksimab tedavisiyle bir kısmı ölümle sonuçlanan yeni, reaktivasyon veya şiddetlenen diğer ciddi viral enfeksiyonlar rapor edilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu rituksimabı kemoterapi ile birlikte veya hematopoetik kök hücre transplantasyonunun bir parçası olarak almışlardır. Bu çeşitli ciddi viral enfeksiyonlara herpes virüsleri nedeniyle oluşan enfeksiyonlar (sitomegalovirüs (CMV), Varisella zoster virüs ve Herpes simpleks virüs), JC virüs (Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)) ve Hepatit C virüsü örnek verilebilir.

Önceden Kaposi sarkomu olan ve rituksimab kullanan hastalarda Kaposi sarkomu'nda ilerleme gözlenmiştir. Bu vakalar onaylı olmayan endikasyona bağlı kullanım sonucu meydana gelmiştir ve hastalarında çoğu HIV pozitif hastalardır.

Gastrointestinal hastalıkları: Hodgkin-dışı lenfoma için kemoterapi ile kombinasyon halinde rituksimab alan hastalarda, bazı vakalarda ölümle sonuçlanabilen gastrointestinal perforasyon ve obstrüksiyon gözlenmiştir.

Laboratuvar anormallikleri

Hodgkin dışı lenfoma

Kan ve lenf sistemi hastalıkları: Seyrek olarak pansitopeni vakaları bildirilmiştir.

Nötropeni: Nötropeni başlangıcı son MABTHERA infüzyonunun ardından dört haftadan daha uzun bir süre sonra seyrek olarak meydana gelmiştir.

Pazarlama sonrasında: Waldenström makroglobulinemi hastalarında rituksimab çalışmaları yapılmıştır. Tedaviye başladıktan sonra, serum IgM düzeylerinde hiperviskozite ve ilgili semptomlarla ilişkili olabilecek geçici artışlar gözlenmiştir. Geçici IgM artışı, genellikle 4 ay içinde en azından başlangıç düzeyine dönmüştür.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda yapılan klinik çalışmalarda aşırı dozla ilgili deneyim olmamıştır. 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 güvenlik belirtileri tespit edilmemiştir. Doz aşımı durumu yaşayan hastalara acilen müdahale edilmeli veya infüzyon hızları azaltılmalı ve yakından takip edilmelidir. Kan hücre sayımının düzenli takibi gereken durumlar ve hastaların B hücrelerinin azalması nedeniyle artan enfeksiyon riskleri değerlendirilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik

ATC kodu: L01X C02

Etki mekanizması

Rituksimab spesifik olarak CD20 adlı transmembran antijenine bağlanan kimerik fare/insan monoklonal antikordur. 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.

Rituksimab B lenfositlerdeki CD20 antijenine bağlanır ve B hücrelerinin 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 rituksimabın ilaca dirençli insan B lenfoma hücre serilerini bazı kemoterapötik ajanların sitotoksik etkilerine karşı duyarlılaştırdığını göstermiştir.

Periferdeki ortalama B hücre sayısı ilk MABTHERA dozundan sonra normalin altına düşer. Hematolojik malignite tedavisi gören hastalarda B hücre düzelmesi tedavinin 6. ayından sonra başlar; tedavi tamamlandıktan sonraki 9-12 ay içinde de normal düzeylere döner. Romatoid artrit hastalarında, periferdeki B hücre düzelme süreçleri değişkendir. Hastaların büyük çoğunluğu B hücresi tam replasyonu öncesinde ek tedavi alırlar.

İnsan anti-fare antikoru (HAMA) açısından değerlendirilen 67 hastanın hiçbirisi pozitif çıkmamıştır. İnsan anti-kimerik antikoru (HACA) açısından değerlendirilen 356 Hodgkin-dışı lenfoma hastasının %1.1'i (4 hasta) pozitif çıkmıştır.

Etkinlik/Klinik çalışmalar

Düşük evreli veya foliküler Hodgkin-dışı 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. Tek amaçlı analiz popülasyonunda genel cevap oranı (GCO) %48 (GA₉₅ %41 - %56) olup tam yanıt (TY) oranı %6 ve kısmi yanıt (KY) oranı %42 olarak gerçekleşmiştir. Cevap veren hastalarda hastalığın ilerlemesine kadar geçen süre (TTP) 13 ay'dır.

Yapılan bir alt-grup analizinde GCO, IWF B, C ve D histolojik alt-tiplerinde IWF A alt-tipine kıyasla daha yüksek (%12'ye karşılık %58), en büyük lezyonu <5 cm olan hastalarda, >7 cm olan hastalara kıyasla daha yüksek (%38'e karşılık %53) ve kemorezistan nüks grubu ile karşılaştırıldığında kemoduyarlı nüks hastalarında (cevap süresi <3 ay olarak tanımlanır) daha yüksek (%22'ye karşılık %50) bulunmuştur. Önceden otolog kemik iliği transplantasyonu (ABMT) ile tedavi edilmiş hastalarda GCO %78 iken, ABMT tedavisi görmeyenlerde %43 olmuştur. Yaş, cinsiyet, lenfoma evresi, başlangıçtaki tanı, geniş 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 bağlantı kaydedilmiştir. Kemik iliği tutulumu olan hastaların %40'ı yanıt verirken, kemik iliği tutulumu olmayan hastaların %59'u yanıt vermiştir (p=0.0186). Histolojik tip, başlangıç düzeyinde 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 evreli 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. GCO %57 (GA₉₅ %41-%73; TY %14, KY %43) ve ortalama TTP 19.4 ay (aralık 5.3 ila 38.9 ay) bulunmuştur.

Başlangıç tedavisi, geniş hacimli hastalık, haftada bir uygulama, toplam 4 doz:

Üç çalışmanın bir araya getirilmiş verilerinde, nüksetmiş veya kemorezistan, geniş hacimli hastalık (tek lezyon ≥ 10 cm çapında) özelliklerini taşıyan düşük evreli veya foliküler B hücreli NHL'si olan hastalara toplam dört doz, haftada bir kere 375 mg/m² MABTHERA, i.v. infüzyon yoluyla verilmiştir. GCO %36 (GA₉₅ %21-%51; TY %3, KY %33) ve yanıt veren hastalarda ortalama 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, cevap veren hastalar için GCO %38 (GA_{%95} %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 siklus, her 3 haftada bir CVP kemoterapisi (siklofosamid 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 siklusunun 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 aya karşılık 14.7 ay) (p < 0.0001, log-sıra testi). R-CVP grubunda medyan cevap 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 cevap oranlarında ve zamana bağlı parametrelerde olduğu gibi genel sağkalımda da belirgin iyileşmeler göstermiştir. Bu dört çalışmadan elde edilen anahtar sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmektedir.

Tablo 4. MABTHERA'nın foliküler lenfomada farklı kemoterapi rejimleriyle yararlarının değerlendirildiği dört faz III çalışmadan elde edilen sonuçların özetleri

Çalışma	Tedavi, n	Medyan takip süresi, ay	GCO, %	TY, %	Medyan TTF/PFS/ EFS	OS oranları, ay%
M39021	CVP, 159	53	57	10	Medyan TTP: 14.7	53 ay
	R-CVP, 162		81	41	33.6	71.1
					p<0.0001	80.9
						p=0.029

GLSG'00	CHOP, R-CHOP, 223	205 ₁₈	90 96	17 20	Medyan TTF:18 ay 2.6 yıl Ulaşılamamıştır p < 0.001	90 95 p = 0.016
OSHO-39	MCP, R-MCP, 105	96 ₄₇	75 92	25 50	Medyan PFS:48 ay 28.8 Ulaşılamamıştır p < 0.0001	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:

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 adet nükseden/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 gözleme (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 nükseden/refrakter foliküler NHL hastalarının klinik sonuçlarını belirgin olarak iyileştirdiği görülmüştür (*Bkz. Tablo 5*).

Tablo 5. 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				
GCO ²⁾	%74	%87	0.0003	yok
TY ²⁾	%16	%29	0.0005	yok
KY ²⁾	%58	%58	0.9449	yok
Sekonder Etkinlik				
OS (ortalama)	NR	NR	0.0508	%32
PFS(ortalama)	19.4 ay	33.2 ay	0.0001	%38

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: ulaşılammıştır; GCO: genel cevap 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).

Yeni lenfoma tedavisine kadar geçen medyan süre, MABTHERA idame tedavisinde gözleme oranla anlamlı ölçüde daha uzundur (38.8 ay'a karşı 20.1 ay, $p<0.0001$, log-sıra testi). Yeni bir tedaviye başlama riski %50 oranında azalmıştır (GA_{95} ; %30-%64). İndüksiyon tedavisine en iyi yanıt olarak TY/TYo (onaylanmamış tam yanıt) sonucunu veren hastalarda MABTHERA idame tedavisi, medyan hastalıksız sağkalım (DFS) süresini gözlem grubuna kıyasla önemli ölçüde uzatmıştır (53.7 ve 16.5 ay, $p=0.0003$, log-sıra testi) (Tablo 8). Tam yanıt verenlerde nüksetme riski %67 oranında düşmüştür (GA_{95} ; %39-%82).

Tablo 6. 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
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
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 6). 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'ye yanıt veren hastalarda ve R-CHOP'ye yanıt veren hastalarda klinik açıdan anlamlı fayda sağlamıştır, MABTHERA idame tedavisi, kütleli hastalığı olan hastalardan oluşan küçük bir alt grup haricinde test edilen cinsiyet (kadın ya da erkek), yaş (≤ 60 ya da > 60 yaş), evre (III, IV), WHO performans durumu (0 ya da > 0), B semptomları (mevcut ya da değil), kemik iliği tutulumu (var ya da yok), IPI (0-2 ya da 3-5), FLIPI skoru (0-1 ya da 2 ya da 3-5), ekstra nodal bölgelerin sayısı (0-1 ya da > 1), nodal bölgelerin sayısı (< 5 ya da ≥ 5), önceki rejimlerin sayısı (1 ya da 2), ilk tedaviye verilen en iyi yanıt (TY/KY ya da NC/PD), hemogloblin (< 12 g/dL ya da ≥ 12 g/dL), β_2 -mikroglobulin (< 3 mg/L ya da ≥ 3 mg/L), LDH (artmış ya da artmamış) gibi alt grupların daimi faydasını 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 siklus 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 siklusunun 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 (cevap oranları, progresyonsuz sağkalım, hastalıksız sağkalım, cevap süresi), CHOP ile karşılaştırıldığında R-CHOP tedavisinin etkisini doğrulamıştır. 8. siklusdan sonra tam cevap 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, geniş 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.

Romatoid artrit

MABTHERA'nın romatoid artrit belirti ve semptomlarını gidermedeki etkinlik ve güvenliliği üç randomize, kontrollü, çift-kör, çok merkezli çalışma ile ortaya konmuştur. Çalışma 1, bir veya daha fazla TNF inhibitörü tedavisinde yetersiz yanıt alınan ya da bu tedavileri tolere edemeyen 517 hastanın dahil edildiği çift-kör bir karşılaştırma çalışmasıdır. Uygun hastalar, ACR (American College of Rheumatology) kriterlerine göre teşhis konan şiddetli düzeyde aktif romatoid artrit hastalarıdır. Birincil sonlanma

noktası, 24. haftada ACR20 düzeyinde cevap veren hasta yüzdesidir. Hastalar 15 gün ara ile 2 kere 1000 mg i.v. MABTHERA infüzyonu ve takiben 100 mg i.v. metilprednizon infüzyonu almışlardır. Tüm hastalar, ilk infüzyonu takiben eşlik eden oral metotreksat (10-25 mg/hafta) ve 2-7 günlerde 60 mg ve 8-14. günlerde 30 mg oral prednizolon almışlardır. Uzun vadeli sonlanma noktaları için hastalar, 56. haftadaki radyografik inceleme de dahil olmak üzere, 24. haftanın sonrasında da takip edilmişlerdir. Bu süre içinde çalışma protokolünün açık etiketli olması nedeniyle hastalar ilave rituksimab kürleri almış olabilirler.

Çalışma 2, en az 5 farklı, hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) ile tedaviden yanıt alınamamış olan aktif romatoid artrit hastalarında, iki infüzyonal kortikosteroid rejimi ile veya bu rejim olmaksızın haftalık metotreksat ile kombine iki farklı rituksimab doz seviyesini karşılaştıran randomize, çift-kör, çift-plasebo, kontrollü, 3 x 3 multifaktoriyel bir çalışmadır.

Çalışma 3, 1 ila 5 DMARD ile tedaviden yanıt alınamamış olan aktif romatoid artrit hastalarında rituksimab monoterapisini ve rituksimabı siklofosamid veya metotreksat ile kombinasyonunda değerlendiren çift-kör, çift-plasebo, kontrollü bir çalışmadır.

Her üç çalışmada da kontrol grupları haftalık metotreksattır (10-25mg/hafta).

Hastalık Aktivitesi Bulguları

Her üç çalışmada da, 2 kere 1000 mg dozunda uygulanan rituksimab, ACR (American College of Rheumatology) skorunda en az %20 iyileşme olan hasta oranını, sadece metotreksat alan hastalara oranla anlamlı derecede arttırmıştır (Tablo 7). Hastalardaki tedavi etkinliği romatoid faktör statüsünden, yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı, ırk ve önceki tedavi sayısı ya da hastalık statülerinden bağımsız olarak benzer bulunmuştur.

ACR yanıtının tüm bireysel komponentleri için (yumuşak ve ödem gelişimli eklem sayımları, hasta ve hekim global değerlendirmeleri, fonksiyonel özürölülük skorları (HAQ), ağrı değerlendirmesi ve CRP (mg/dL)) klinik ve istatistik olarak anlamlı gelişim kaydedilmiştir.

Tablo 7. ACR Yanıtlarının 24. Haftadaki Çapraz Çalışma Karşılaştırmaları (Tüm Tedavi Popülasyonu - ITT)

	ACR Yanıtı	Plasebo+ MTX	Ritüksimab+ MTX
Çalışma 1		n= 201	n= 298
	ACR20	36 (%18)	153 (%51) ¹
	ACR50	11 (%5)	80 (%27) ¹
	ACR70	3 (%1)	37 (%12) ¹
Çalışma 2		n= 143	n= 185
	ACR20	45 (%31)	96 (%52) ²
	ACR50	19 (%13)	61 (%33) ²
	ACR70	6 (%4)	28 (%15) ²
Çalışma 3		n= 40	n= 40
	ACR20	15 (%38)	28 (%70) ³
	ACR50	5 (%13)	17 (%43) ³
	ACR70	2 (%5)	9 (%23) ³

¹ p ≤ 0.0001; ² p ≤ 0.001; ³ p < 0.05

Çalışma 3'te, sadece metotreksat ile tedavi gören hastalardaki %38 oranına karşılık, sadece rituksimab ile tedavi gören hastalardaki ACR20 yanıt oranları %65 olmuştur (p=0.025).

Ritüksimab ile tedavi gören hastalardaki hastalık aktivite skoru (DAS28) sadece metotreksat ile tedavi gören hastalara oranla anlamlı düzeyde daha yüksek olmuştur. İyi ile orta düzey arasında değişen EULAR yanıtı (tedavi etkinliğinin gelişimsel + durumsal

analiz skoru), sadece metotreksat ile tedavi gören hastalara oranla, anlamlı düzeyde daha fazla olarak rituksimab ile tedavi gören hastalardan alınmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. DAS ve EULAR Yanıtlarının 24. Haftadaki Çapraz Çalışma Karşılaştırmaları (Tüm Tedavi Popülasyonu - ITT)

	Plasebo+ MTX	Rituksimab + MTX 2 × 1g
Çalışma 1	(n = 201)	(n = 298)
DAS28'de değişim [Ortalama (SD)]	-0.4 (1.2)	-1.9 (1.6)*
EULAR yanıtı (%)		
Yok	%78	%35
Orta düzeyde	%20	%50*
İyi düzeyde	%2	%15
Çalışma 2	(n = 143)	(n = 185)
DAS28'de ortalama değişim (SD)	-0.8 (1.4)	-2.0 (1.6)
EULAR yanıtı (%)		
Yok	%61	%37
Orta düzeyde	%35	%40
İyi düzeyde	%4	%23
Çalışma 3	n=40	n=40
DAS'de değişim [Ortalama (SD)]	-1.3 (1.2)	-2.6 (1.3)
EULAR yanıtı (%)		
Yok	%50	%18
Orta düzeyde	%45	%63
İyi düzeyde	%5	%20

*p değeri <0.0001. p değeri çalışma 2 ve 3 için hesaplanmamıştır.

Radyografik cevap

Çalışma 1, bir veya daha fazla TNF inhibitörü tedavilerine yetersiz cevap veren veya intolerans gelişen hastalarda gerçekleştirilmiştir. Yapısal eklem hasarı radyografik olarak incelenmiş ve modifiye edilmiş total Sharp skorunda ve bileşkenlerinde (erozyon skoru ve eklem aralığı daralma skoru) değişiklik olarak tarif edilmiştir. 56. haftada, rituksimab+MTX grubundaki hastalar, yalnızca metotreksat kullanan gruba göre belirgin olarak daha az radyografik ilerleme göstermişlerdir. 56. haftanın sonrasında da rituksimab alan hastalarda eroziv ilerleme görülme durumu daha yüksek orandadır (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışma 1'de 56. haftadan sonra radyografik ortalama değişiklikler

	Plasebo+ MTX	Rituksimab + MTX 2 × 1g
Çalışma 1	(n = 184)	(n = 273)
Toplam Sharp skoru	2.31	1.00 p=0.0046
Eroziv skor	1.32	0.59 p=0.0114
Eklem aralığı daralma skoru	0.99	0.41 p=0.0006
56. haftadan sonra eroziv ilerleme göstermeyen hastaların oranı	%52	%61 p=0.0494

Yaşam Kalitesi Bulguları

Rituksimab ile tedavi gören hastalar, tüm hasta bildirim sonuçlarında (Sağlık Değerlendirme Anketi/Health Assessment Questionnaire HAQ-DI; Kronik Hastalık

Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi/Functional Assessment of Chronic Illness Therapy FACIT-F ve Kısa Sağlık Araştırması Formu SF-36) bir gelişim kaydetmişlerdir (Tablo 10 ve 11). Sadece metotreksat ile tedavi gören hastalara oranla, rituksimab ile tedavi gören hastalarda fonksiyonel özürüllük (HAQ-DI) ve yorgunlukta (FACIT-F) anlamlı düzeyde azalmalar ve SF-36'nın hem fiziki hem mental sağlık alanlarında gelişim gözlenmiştir.

Tablo 10. Kısa Sağlık Araştırması Formu (SF-36): Başlangıç Değerlerine Oranla 24. Haftadaki Ortalama ve Kategorik Değişim

	Çalışma 1		Çalışma 2	
	Plasebo + MTX n=197	Rituksimab + MTX n=294	Plasebo + MTX n=141	Rituksimab + MTX n=178
Mental Sağlık				
Ortalama değişim (SD)	1.3 (9.4)	4.7 (11.8)	1.8 (8.0)	3.2 (11.2)
p değeri*	0.0002			
Gelişim	40 (%20)	111 (%38)	29 (%21)	60 (%34)
Sabit kalma	128 (%65)	144 (%49)	99 (%70)	90 (%51)
Kötüleşme	29 (%15)	39 (%13)	13 (%9)	28 (%16)
p değeri*	0.0015			
Fiziki Sağlık				
Ortalama değişim (SD)	0.9 (5.7)	5.8 (8.5)	1.96 (6.3)	6.1 (8.2)
p değeri*	<0.0001			
Gelişim	25 (%13)	141 (%48)	37 (%26)	88 (%49)
Sabit kalma	158 (%80)	136 (%46)	92 (%65)	81 (%46)
Kötüleşme	14 (%7)	17 (%6)	12 (%9)	9 (%5)
p değeri*	<0.0001			

*Çalışma 2 datasına test uygulanmamıştır.

Mental Sağlıkta Değişim Kategorisi: Değişim > 6.33 = gelişim, -6.33<= Değişim < 6.33 = sabitkalma, Değişim < -6.33 = kötüleşme

Fiziki Sağlıkta Değişim Kategorisi: Değişim > 5.42 = gelişim, -5.42<= Değişim < 5.42 = sabitkalma, Değişim < -5.42 = kötüleşme

Tablo 11. Çalışma 1: 24. hafta HAQ and FACIT-F yanıtları

24'üncü haftada yanıt: Başlangıç değerlerine göre değişim	Plasebo+ MTX ¹ n= 201 ortalama (SD)	Rituksimab+ MTX ¹ n= 298 ortalama (SD)	p değeri
HAQ²	-0.1 (0.5)	-0.4 (0.6)	<0.0001
FACIT-F³	-0.5 (9.8)	-9.1 (11.3)	<0.0001

¹ MTX, ² Sağlık Değerlendirme Anketi: Health Assessment Questionnaire (HAQ), ³ Kronik Hastalık Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT-F)

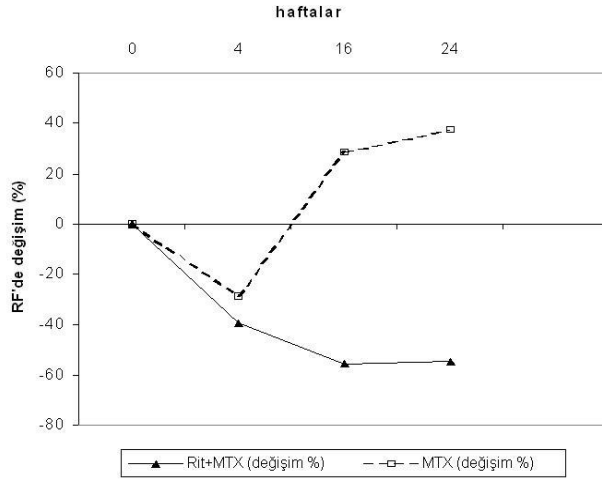
24. haftada, her üç çalışmada da, rituksimab ile tedavi gören hasta gruplarında klinik önemi olan HAQ-DI gelişim (bireysel toplam skor azalması > 0.25 olarak tanımlı) oranı, sadece metotreksat ile tedavi gören hastalara oranla daha yüksek olmuştur.

Laboratuvar Değerlendirmeleri

Klinik çalışmalarda, test edilen romatoid artrit hastalarının yaklaşık %10'unda HACA (İnsan Anti-Kimerik Antikoru) pozitif bulunmuştur. HACA'nın görülmesi, bu hastaların büyük çoğunluğunda klinik kötüleşme ya da müteakip infüzyonlara karşı reaksiyon riski artışı ile ilişkilendirilmemiştir. HACA'nın varlığı, müteakip kürlerin ikinci infüzyonundan sonra infüzyon veya allerjik reaksiyonların kötüleşmesi ve ilave tedavi kürlerinin alımından sonra seyrek olarak gözlenen B hücrelerinin sayısının azalmasının sağlanamaması durumu ile ilişkilendirilebilir.

Romatoid faktör (RF) pozitif olan hastalarda, her üç çalışmadaki rituksimab tedavisini takiben RF konsantrasyonlarında aşağıdaki şekilde işaretli azalmalar gözlenmiştir (%45-64 aralığında, Şekil 1).

Şekil 1. Çalışma 1’de Toplam RF Konsantrasyonunun Zaman Göstergeli Yüzde Değişimi (Tedaviye Alınan Tüm Popülasyon-ITT; RF-Pozitif Hastalar)



MABTHERA tedavisini takiben, tedavinin ilk dört haftasındaki lökosit sayımlarının normal sınırların altına geçici olarak düşmesi haricinde, toplam plazma immünoglobulin konsantrasyonları, toplam lenfosit sayımları ve lökositler genel olarak normal sınırlarda kalmıştır. Romatoid artrit hastalarında, IgG antijen spesifik kabakulak, rubella, varisella, tetanoz toksini, influenza ve streptococcus pneumococci antikor titrasyonları, MABTHERA’ya uygulamasını takip eden 24 hafta boyunca sabit kalmıştır.

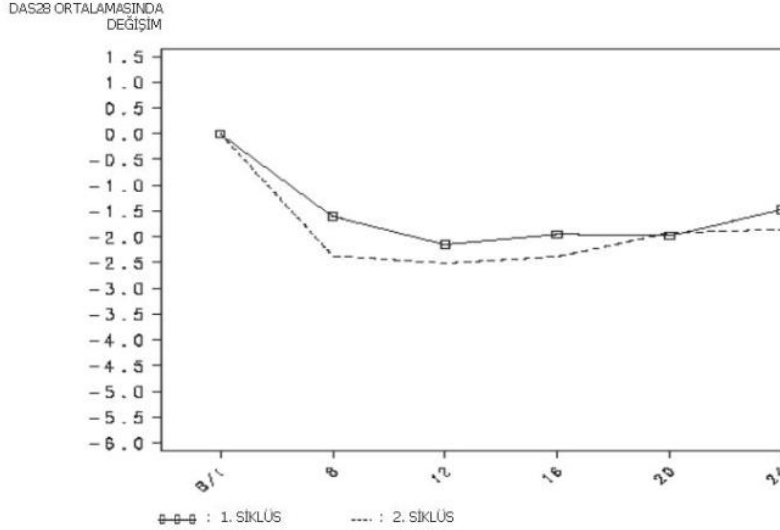
Rituksimabın bir grup biyomarkör üzerindeki etkisi Çalışma 3’e dahil olan hastalarda değerlendirilmiştir. Bu alt çalışma, inflamasyon markörleri [İnterlökin 6, C Reaktif protein, Serum amiloid tip A protein, Protein S100 izotip A8 ve A9], otoantikor (RF ve anti-siklus sitrülünat peptid immünoglobulin) üretimi ve kemik döngüsü [osteokalsin ve prokolajen 1 N terminal peptid (P1NP)] de aralarında olmak üzere, tek kür rituksimab tedavisinin biyokimyasal markör seviyeleri üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Metotreksat monoterapisi ile karşılaştırıldığında, rituksimab tedavisi hem monoterapide, hem de metotreksat veya siklofosamid ile kombine edildiğinde inflamasyon markörlerini ilk 24 haftalık takip süresi boyunca anlamlı oranda azaltmıştır. Metotreksat monoterapisi ile karşılaştırıldığında, rituksimab gruplarında kemik döngüsü markörleri olan osteokalsin ve P1NP seviyeleri anlamlı düzeyde artmıştır.

Çoklu Kür Tedavileri

24 haftalık çift-kör, karşılaştırmalı çalışma döneminin tamamlanmasının ardından, hastalar açık-etiketli, uzun dönem bir takip çalışmasına alınmıştır. Hastalar, müteakip MABTHERA kürlerini, tedaviyi gerçekleştiren klinisyenlerin hastalık aktivitesi değerlendirmelerine uygun olarak ve periferik B lenfosit sayımı kriter dışı tutularak almışlardır.

Kürler arasındaki zaman değişkendir; hastaların büyük çoğunluğu ilave tedavileri bir önceki kürden 6-12 ay sonra almıştır. Hatta bazı hastalar daha da seyrek tedavilere ihtiyaç duymuşlardır. Başlangıç değerleri hastalık aktivite skoru DAS28’deki değişiminin ortaya koyduğu üzere, ikinci kür tedaviye alınan yanıt da en az ilk tedavi kürünü takiben alınan yanıt ölçüsünde olmuştur.

Şekil 2. İlk ve İkinci Tedavi Kürlerini Takiben Hastalık Aktivite Skoru DAS28'deki Zamana Bağlı, Ortalama Değişim



5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Uygulama şekli nedeniyle veri yoktur.

Biyotransformasyon:

Uygulama şekli nedeniyle veri yoktur.

Dağılım ve eliminasyon:

Hodgkin-dışı lenfoma

Tek bir ajan olarak ya da CHOP tedavisi ile kombinasyonda rituksimabın tek ya da çoklu infüzyonlarını alan 298 NHL hastasından bir grup hastanın 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. Rituksimab'ın tahmin edilen medyan terminal eliminasyon yarı-ömrü, 22 gündür (aralık, 6.1 ila 52 gün). Bazal CD19-pozitif hücre sayımları ve ölçülebilir tümör lezyonlarının boyutu, 4 haftalık dozlar için bir i.v. infüzyon olarak 375 mg/m² verilen 161 hastadan elde edilen verilerde rituksimab'ın KL2'sindeki değişkenliğin bir kısmına katkıda bulunmuştur. Daha yüksek CD19-pozitif hücre sayımları ya da tümör lezyonları olan hastaların daha yüksek KL2'si olmuştur. Bununla birlikte, CD19-pozitif hücre sayımları ve tümör lezyonu boyutu için düzeltme yapıldıktan sonra, KL2 için bireyler arası değişkenliğin büyük kısmı aynen kalmıştır. V1, vücut yüzey alanı (BSA) ve CHOP tedavisi ile değişmiştir. Sırasıyla, BSA'daki aralık (1.53 ila 2.32 m²) ve eşzamanlı CHOP tedavisinin katkıda bulunduğu V1'deki (%27.1 ve %19.0) bu değişkenlik, göreceli olarak küçüktür.

Rituksimab'ın farmakokinetiği üzerine yaş, cinsiyet, ırk ve DSÖ performans statüsünün hiçbir etkisi olmamıştır. Bu analiz, test edilen eşdeğişken faktörlerin herhangi biriyle

rituksimab'ın doz ayarlamasının, farmakokinetik değişkenlikte anlamlı bir azalmayla sonuçlanmasının beklenmediğini belirtmektedir. 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 mcg/mL (aralık, 77.5 ila 996.6 mcg/mL) idi. Rituksimab'ın tepe ve direk serum seviyeleri, devreden 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.

Ritüksimab 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}, ilk infüzyondan sonra 243 mcg/mL'lik (aralık, 16 – 582 µg/mL) bir ortalama, sekizinci infüzyondan sonra 550 mcg/mL'ye (aralık, 171 – 1177 µg/mL) kadar yayılarak ardışık her bir infüzyonla artmıştır.

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

Romatooid artrit

İki hafta aralıklarla uygulanan iki 1000 mg intravenöz rituksimab infüzyonunu takiben, ortalama terminal yarılanma ömrü 20.8 gün (aralık 8.58 ila 35.9 gün), ortalama sistemik klerens 0.23 L/gün (aralık 0.091 ila 0.67 L/gün) ve ortalama kararlı durum dağılım hacmi 4.6 L (aralık 1.7 ila 7.51 L) olmuştur. Aynı verilerin popülasyon farmakokinetiği analizinde, sistemik klerens ve yarılanma ömrü, benzer ortalama değerler elde edilerek, sırasıyla 0.26 L/gün ve 20.4 gün bulunmuştur. Popülasyon farmakokinetiği analizi, vücut yüzey alanı ve cinsiyetin, farmakokinetik parametrelerdeki bireysel farklılıkları açıklayan en anlamlı kovaryantlar olduğunu ortaya koymuştur. Vücut yüzey alanı ayarlamasının sonucunda, tedaviye dahil olan kadınlara oranla, erkeklerde dağılım hacmi daha yüksek ve klerens daha hızlıdır. Cinsiyete bağlı farmakokinetik farklılıklar klinik olarak anlamlı bulunmamıştır ve doz ayarlamasına gerek görülmemiştir. İki hafta aralıklarla uygulanan 500 ve 1000 mg dozlarındaki iki intravenöz rituksimab infüzyonunu takiben, ortalama C_{maks} değerleri sırasıyla 183 mcg/mL (aralık 81.8 ila 279 mcg/mL) ve 370 mcg/mL (aralık 212 ila 637 mcg/mL) ve ortalama yarılanma ömrü değerleri sırasıyla 17.9 gün (aralık 12.3 ila 31.3 gün) ve 19.7 gün (aralık 12.3 ila 34.6 gün) bulunmuştur. Çoklu tedavi kürü uygulanan hastalara ilişkin farmakokinetik veri bulunmamaktadır. Anti-TNF tedavisine yeterli yanıt vermeyen popülasyonundaki farmakokinetik parametreleri, aynı dozaj rejimini (2 hafta ara ile 2 x 1000 mg i.v.) takiben, 369 mg/mL ortalama maksimum serum konsantrasyonu ve 19.2 gün ortalama terminal yarılanma ömrü değerleri ile, benzer bulunmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalara ait farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Geçerli değil.

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

Seyreltilmiş ürünlerin saklaması için:

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.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

50 ml’de 500 mg rituksimab (10 mg/ml) içeren, bütül kauçuk tıpalı Tip I cam flakon.
1 flakon içeren ambalajlarda.

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

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller ‘Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

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

Romatoid artrit için üniversite ve eğitim-araştırma hastanesi immünoloji ve romatoloji kliniklerinde hastane koşullarında 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 ulaşınca 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.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi
Eski Büyükdere Asfaltı No:17/A
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: 03.04.2002
Ruhsat yenileme tarihi: 03.04.2007

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ