

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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 500 mg/50 mL IV İnfüzyon İçin Konsantre Çözelti İçeren Flakon

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 50 mL'lik çözelti içinde 500 mg rituximab içerir.
Çözeltinin her mL'sinde 10 mg rituximab bulunur.

Rituximab insan IgG1 sabit bölgeleri ve sırasıyla değişken mürin hafif zincir ve ağır zincir içeren bir glikozile immunoglobulin sunan, genetik mühendisliği ile üretilen kimerik fare/insan monoklonal antikordur. Antikor, memelilerin (Çin hamster over hücresi) hücre süspansiyon kültüründe üretilir ve 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 mg/ mL
- Sodyum hidroksit : pH ayarı için y.m.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti içeren flakon.

Çözelti 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 rituximab 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.

Romatoid Artrit (RA)

MABTHERA metotreksat ile kombinasyon halinde aktif romatoid artrit bulunan ve bir veya daha fazla tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörü tedavilerine karşın hastalığı aktif kalan (DAS 28 skoru > 5,1) veya hastalığı aktif olmasına karşın (DAS 28 skoru > 5,1) TNF inhibitörü başlanması uygun olmayan/görülmeyen veya TNF inhibitörlerine karşı intoleransı olan hastalarda endikedir.

MABTHERA, metotreksat ile kombinasyon halinde verildiğinde, röntgen ile ölçülen eklem hasarının ilerlemesini azaltmış, fiziksel fonksiyonları iyileştirmiş ve majör klinik yanıtın başlatılmasını sağlamıştır.

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

Siklofosfamide dirençli veya siklofosfamid tedavisi verilemeyen ciddi, aktif granulatoz polianjiit (GPA, Wegener granülomatozu olarak da bilinir) ve mikroskopik polianjiit (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).

Premedikasyon ve profilaksi:

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.

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 i.v. prednizon/prednisolon uygulanması önerilmektedir.

Romatoid artrit, Granulatoz polianjiitis (Wegener) ve Mikroskobik polianjiitis hastalarında infüzyonla ilişkili reaksiyonların görülme sıklığını ve şiddetini azaltmak için her MABTHERA infüzyonundan 30 dakika önce tamamlanacak şekilde 100 mg i.v. metilprednisolon uygulanmalıdır.

Granulatoz polianjiitis (Wegener) ve Mikroskobik polianjiitis hastalarında MABTHERA'nın ilk infüzyonundan önce 1 ila 3 günlük 1.000 mg i.v./gün metilprednisolon önerilmektedir (metilprednisolonun 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.

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

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

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 (rituximab- siklofosamid, vinkristin, prednizon veya prednisolon) ile birlikte 8 kür (21 gün/kür)
- R-MCP (rituximab- mitoksantron, siklofosamid, prednizon veya prednisolon ile birlikte 8 kür (28 gün/kür)
- R-CHOP (rituximab- siklofosamid, hidrokidoksorubisin, onkovin, prednizon veya prednisolon) ile birlikte 8 kür (21 gün/kür); 4 kür sonunda tam remisyon elde edildiyse 6 kür kullanılır

- R-CHVP (rituximab- siklofosfamid, hidrokidoksorubisin, 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/m² 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/m² 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/m² 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/m² 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)

Daha önce tedavi edilmemiş ve relaps/refrakter hastalar için kemoterapiyle kombinasyon halinde önerilen MABTHERA dozu, toplam 6 kür olmak üzere, ilk tedavi kürünün 0. gününde uygulanan 375 mg/m² vücut yüzey alanı ve sonrasındaki her kürün 1. gününde uygulanan 500 mg/m² vücut yüzey alanıdır (bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler). Kemoterapi, MABTHERA infüzyonundan sonra verilmelidir.

Romatoid artrit (RA)

Bir MABTHERA kürü 2 adet 1.000 mg'lık i.v. infüzyonu içermektedir. MABTHERA'nın bir kür için önerilen dozu ilk 1.000 mg'lık i.v. infüzyondan iki hafta sonra ikinci bir 1.000 mg'lık i.v. infüzyon şeklindedir.

İlave kür ihtiyacı, önceki kürün ardından 24 hafta geçtikten sonra değerlendirilmelidir. Yeniden tedavi, rezidüel hastalık aktivitesi devam ediyorsa verilmelidir, aksi takdirde hastalık aktivitesi geri dönene kadar yeniden tedavi geciktirilmelidir.

Mevcut veriler, klinik yanıtın başlangıç tedavisi küründen sonra 16 ile 24 hafta içinde genellikle alındığını göstermektedir. Bu zaman aralığında hiçbir terapötik yarar kanıtı göstermeyen hastalarda devam edilecek tedavi dikkatle yeniden değerlendirilmelidir.

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

GPA ve MPA tedavisi için önerilen MABTHERA dozu, 4 hafta süreyle haftada bir kere i.v. infüzyon yoluyla verilen 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır.

Uygulama şekli:

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

Hazırlanmış infüzyon çözeltilerini i.v. puşe veya bolus yoluyla uygulamayınız (bkz. bölüm 6.6 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 düzelene 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 arttırılabilir.

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.

Yalnızca romatoid artrit

Alternatif izleyen, daha hızlı, infüzyon programı

Hastalarda, standart infüzyon programına göre uygulanan 1.000 mg'lık MABTHERA dozunun ilk veya izleyen infüzyonları ile ciddi bir infüzyonla ilişkili reaksiyon meydana gelmezse, önceki infüzyondaki (250 ml hacimde 4 mg/ml) ile aynı konsantrasyon kullanılarak ikinci veya izleyen infüzyonlar daha hızlı uygulanabilir. İnfüzyona ilk 30 dakika süreyle 250 mg/saat hızda ve daha sonra 90 dakika süreyle 600 mg/saat hızda başlanabilir. Bu daha hızlı olan infüzyon tolere edildiği takdirde bu infüzyon programı, izleyen infüzyonlar uygulanırken kullanılabilir.

Aritmi dahil klinik olarak anlamlı kardiyovasküler hastalığı olan veya daha önce herhangi bir biyolojik tedaviye ya da rituximaba karşı ciddi infüzyon reaksiyonu gösteren hastalara daha hızlı infüzyon uygulanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adolesanlarda (18 yaş altı) kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

MABTHERA'nın Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemide 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

MABTHERA'nın Romatoid artrit, Granulamatoz polianjiit (Wegener) (GPA) ve Mikroskopik polianjiit (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

UYARILAR

Ölümcül İnfüzyon Reaksiyonları

MABTHERA infüzyonları ciddi, ölümcül olabilen infüzyon reaksiyonları ile sonuçlanabilir. MABTHERA infüzyonu sonrasındaki 24 saat içinde ölüm vakaları görülmüştür. Ölümcül infüzyon reaksiyonlarının yaklaşık % 80'i ilk infüzyonla ilişkili olarak görülmüştür. İnfüzyon sırasında hastaları dikkatlice gözlemleyiniz. 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 taranmalı ve tedavi süresince ve sonrasında hastalar izlenmelidir. HBV reaktivasyonu gelişen hastalarda acilen MABTHERA ve birlikte kullanılan kemoterapi ilaçları kesilmelidir.

Progresif multifokal lökoensefalopati

MABTHERA'nın kullanımı sonrasında çok seyrek ölümcül PML vakaları bildirilmiştir. Hastalar, herhangi bir yeni veya kötüleşen nörolojik semptomlar açısından veya PML'yi düşündürebilecek belirtiler açısından düzenli aralıklarla izlenmelidir. PML'den şüphelenilmesi durumunda, PML dışlanana kadar doz uygulaması askıya alınmalıdır. Klinisyen, semptomların nörolojik disfonksiyonu gösterip göstermediğine ve nörolojik disfonksiyon varsa, bu semptomların PML'yi düşündürüp düşündürmediğine karar vermek

için hastayı değerlendirmelidir. Klinik gereklilik nedeniyle, bir nörolog tarafından konsültasyon yapılması da dikkate alınmalıdır.

Herhangi bir şüphe olması durumunda tercihen kontrastlı MRG, JC Viral DNA için BOS (Beyin Omurilik Sıvısı) 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

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

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

Sitokin salınım sendromu, tümör lizis sendromu ve anafilaktik ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarını içeren bu reaksiyon dizisi aşağıda tanımlanmaktadır. Bu reaksiyonlar, spesifik olarak MABTHERA'nın uygulama yoluyla ilişkili değildir ve her iki formülasyon ile de gözlenebilmektedir.

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

Şiddetli sitokin 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 tekrarlanmasıyla sonuçlanmıştır.

Özellikle şiddetli sitokin salıverilme sendromu açısından yüksek risk altında olabilecek, KLL'si olan hastalar gibi yüksek tümör yükü veya dolaşımında yüksek sayıda malign hücresi ($\geq 25 \times 10^9/L$) olan hastalar aşırı dikkatle tedavi edilmelidir. Bu hastalar ilk infüzyonun başından sonuna kadar çok yakından gözlemlenmelidir. Bu hastalarda, ilk infüzyon sırasında düşük bir infüzyon hızının kullanılması veya ilk kür sırasında ve lenfosit sayısının hala $>25 \times 10^9/L$ olması durumunda takip eden kürlerde dozun iki güne bölünerek verilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

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

miyelotoksisite indüklenmediği halde kemik iliği fonksiyonlarında azalma olan diğer risk gruplarında kullanılmıştır.

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

Enfeksiyonlar

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

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

MABTHERA tedavisi alan olgularda, ölümlü 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 kötüleştirmediğini göstermektedir. MABTHERA ile tedaviye başlamadan önce bütün hastalar (sadece HBV enfeksiyon riski olanlar değil) Hepatit B virüsü (HBV) açısından taranmalıdır. Bu ölçümler en azından hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)-durumu ve hepatit B çekirdek antikorunu (HBcAb)-durumunu içermelidir. Bunlar yerel kılavuzlara göre diğer uygun markörler ile tamamlanmalıdır. Aktif hepatit B hastalığı olan hastalar MABTHERA ile tedavi edilmemelidir. Pozitif hepatit B serolojisi olan hastalar (HBsAg veya HBcAb) tedavi başlangıcından önce karaciğer hastalıkları uzmanına danışmalıdır ve bu hastalar hepatit B reaktivasyonunun önlenmesi için yerel medikal standartlara göre takip edilmeli ve yönetilmelidir.

NHL ve KLL’de MABTHERA’nın pazarlama sonrası kullanımı sırasında çok seyrek PML vakaları bildirilmiştir (bkz, Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Hastaların büyük çoğunluğu MABTHERA’ yı kemoterapi ile birlikte veya hematopoetik kök hücre transplantasyonunun bir parçası olarak almışlardır.

İmmünizasyonlar

NHL ve KLL hastalarında, MABTHERA tedavisini takiben canlı viral aşılarda yapılan immünizasyonun güvenliliği üzerinde çalışma yapılmamıştır ve canlı virüs aşılıyla aşılama yapılması önerilmemektedir. MABTHERA ile tedavi edilen hastalar canlı olmayan aşılarda aşılabilirler ancak canlı olmayan aşılar için yanıt oranları düşüktür. 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). MABTHERA ile ilişkili olmasından şüphelenilen bu gibi durumlarda tedavi kalıcı olarak durdurulmalıdır.

Romatoid artrit, Granulatoz Polianjiitis (Wegener) (GPA) ve Mikroskopik Polianjiitis (MPA)

Romatoid artriti olan, daha önce metotreksat (MTX) uygulanmamış popülasyonlar

Olumlu bir yarar-risk ilişkisi belirlenmemiş olduğundan, daha önce MTX uygulanmamış hastalarda MABTHERA kullanımı önerilmemektedir.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

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

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 infüzyonun 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 yükü 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.

Polianjiitis olan granülomatöz ve Mikroskopik polianjiitisi bulunan hastalarda infüzyonla ilgili reaksiyonlar, klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde Romatoid artrit hastalarında görülenlere benzer olmuştur (bkz. bölüm 4.8).

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 öyküsü olan hastalar yakından izlenmelidir (bkz. yukarıda İnfüzyonla 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 başlanmadan 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.

Romatoid artrit ve Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ile vaskülit dahil otoimmün hastalıkların tedavisi için MABTHERA kullanımı ardından çok seyrek fatal PML vakaları bildirilmiştir.

Hepatit B Enfeksiyonları

MABTHERA alan romatoid artrit, polianjiitis olan granülomatöz ve mikroskopik polianjiitis hastalarında, ölümcül sonuçlanan da dahil olmak üzere hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir.

MABTHERA ile tedaviye başlanmadan önce bütün hastalar (sadece HBV enfeksiyon riski olanlar değil) Hepatit B virüsü (HBV) açısından taranmalıdır. Bu ölçümler en azından hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)-durumu ve hepatit B çekirdek antikorunu (HBcAb)-durumunu içermelidir. Bunlar yerel kılavuzlara göre diğer uygun markörler ile tamamlanmalıdır. Aktif hepatit B hastalığı olan hastalar MABTHERA ile tedavi

edilmemelidir. Pozitif hepatit B serolojisi olan hastalar (HBsAg veya HBcAb) tedavi başlangıcından önce karaciğer hastalıkları uzmanına danışmalıdır ve bu hastalar hepatit B reaktivasyonunun önlenmesi için yerel medikal standartlara göre takip edilmeli ve yönetilmelidir.

Geç nütropeni

Her MABTHERA küründen önce ve tedavinin sonlandırılması ardından 6 aya kadar düzenli olarak ve enfeksiyon belirti veya semptomlarının görülmesi üzerine, kan nütrofil 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). MABTHERA ile ilişkili olmasından şüphelenilen bu gibi durumlarda tedavi kalıcı olarak durdurulmalıdır.

İmmünizasyon

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

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

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

Romatoid artritte MABTHERA tekrar tedavisindeki bir yıldan uzun tecrübeye göre, S. pnömoni, influenza, kabakulak, kızamıkçık, suçiçeği ve tetanoz toksoidine karşı pozitif antikor titrelerine sahip hastaların oranı, başlangıç oranları ile genel olarak benzerdir.

Romatoid artritte diğer DMARD (Hastalığı-modifiye eden antiromatizmal ilaçlar)'ların eş zamanlı/ardışık kullanımı

MABTHERA'nın, romatoid artrit endikasyonu ve pozoloji altında belirtilenler dışındaki anti-romatizmal tedavilerle eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir.

MABTHERA'yı takiben diğer DMARD'ların (TNF inhibitörleri ve diğer biyolojik maddeler dahil) ardışık kullanımının güvenliğini tam olarak değerlendirmek için klinik

çalışmalardan sağlanan veriler kısıtlıdır (bkz. bölüm 4.5). Mevcut veriler, daha önce MABTHERA tedavisi uygulanan hastalarda bu tip tedaviler kullanıldığında klinik önemli enfeksiyonların oranının değişmediğini göstermektedir, ancak MABTHERA tedavisi ardından biyolojik ajanların ve/veya DMARD'ların kullanılması durumunda hastalar enfeksiyon belirtileri açısından yakından gözlenmelidir.

Malignite

İmmünomodülatör ilaçlar malignite riskini arttırabilir. 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.

Yardımcı maddeler

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.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliği

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

MABTHERA ile olası ilaç etkileşimleri konusunda sınırlı veri vardır.

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

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

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

Romatoid artrit klinik çalışma programında, 283 hasta bir sonraki tedavilerini diğer biyolojik bir DMARD ile almıştır. Bu hastalarda MABTHERA tedavisi sırasında ciddi enfeksiyon oranı, 100 hasta yılı başına 6,01 iken, sonraki tedavi olarak biyolojik DMARD almış hastalarda 100 hasta yılı başına 4,97'di.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

IgG immüno globulinlerinin plasenta engelini geçtiği bilinmektedir.

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

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

Anne vasıtasıyla MABTHERA'ya maruz kalan yenidoğandaki B hücre seviyeleri klinik çalışmalarla araştırılmamıştır. Gebe kadınlarda yapılmış çalışmalarda yeterli ve kontrollü veri elde edilememiştir, ancak gebelik süresince anneleri rituximaba maruz kalmış olan bazı yenidoğanlarda geçici B hücre depresyonu ve lenfositopeni bildirilmiştir. Benzer etkiler hayvan çalışmalarında da gözlemlenmiştir (bkz. bölüm 5.3). Bu sebeplerle MABTHERA, potansiyel faydalar riskten fazla olmadığı sürece gebe kadınlarda uygulanmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/ Fertilite

Hayvan çalışmaları, rituximabın üreme organları üzerine zararlı etkileri olduğunu göstermemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MABTHERA'nın araç veya makine kullanma becerisine etkisini belirleyecek çalışmalar yapılmamıştır, ancak farmakolojik aktivite ve bugüne kadar bildirilen yan etkiler bu etkinin beklenmesi gerektiğini göstermez.

4.8 İstenmeyen etkiler

Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemi hastalarından edinilen deneyimler

Güvenlilik profilinin özeti

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

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

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

En sık bildirilen veya gözlenen ciddi advers reaksiyonlar:

- Infüzyonla 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).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

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

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
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 Pnömositis jiroveci	PML	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	nötropeni, lökopeni, +febril nötropeni, +trombositopeni	anemi, +pansitopeni, +granülositopeni	pıhtılaşma bozuklukları, aplastik anemi, hemolitik anemi, lenfadenopati		serum IgM düzeylerinde geçici artış 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, 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
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 bozukluklar ^{4 ve 6}	kalp yetmezliği ^{4 ve 6}	

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Çok Seyrek	Bilinmiyor
Vasküler hastalıklar		hipertansiyon, ortostatik hipotansiyon, hipotansiyon			vaskülit (ağırlıklı 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 hastalıkları		hipertoni, miyalji, artralji, sırt ağrısı, boyun ağrısı, ağrı				
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları					böbrek yetmezliği ⁴	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	ateş, titreme, asteni, baş ağrısı	tümör ağrısı, kızarma, kırıklık, soğuk algınlığı sendromu, +yorgunluk, +nöbet titremesi, +çoklu organ yetmezliği ⁴	infüzyon yeri ağrısı			
Laboratuvar bulguları	azalmış IgG düzeyleri					

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Çok Seyrek	Bilinmiyor
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.						
¹ Reaktivasyonu ve primer enfeksiyonları içerir; sıklık, nüks eden/refrakter KLL’de R-FC rejimine dayanmaktadır.						
² Ayrıca aşağıdaki enfeksiyon bölümüne bakınız						
³ Ayrıca aşağıdaki hematolojik advers reaksiyonlar bölümüne bakınız						
⁴ Ayrıca aşağıdaki infüzyonla ilişkili reaksiyonlar bölümüne bakınız. Nadiren ölümcül vakalar bildirilmiştir.						
⁵ Kranial nöropati belirti ve semptomları. MABTHERA tedavisinin tamamlanmasından sonra çeşitli zamanlardan birkaç aya kadar oluşmuştur.						
⁶ Başlıca geçmiş kardiyak hastalığı olan ve/veya kardiyotoksik kemoterapi almış hastalarda gözlenmiş ve çoğunlukla infüzyonla ilişkili reaksiyonlarla bağlantılı olmuştur.						
⁷ Ölümcül vakaları içerir						

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, duyuusal bozukluk, pireksi.

MABTHERA ile ilgili klinik çalışmalarda hastaların %50’sinden fazlasında infüzyon ile ilişkili bir reaksiyonu düşündürülen belirtiler ve semptomlar bildirilmiş ve bunlar çoğunlukla ilk infüzyon sırasında ve genelde ilk bir iki saat içinde görülmüştür. Bu belirtiler çoğunlukla ateş, titreme ve kasılmadan oluşmaktadır. Diğer semptomlar ise kızarma, anjiyoödem, bronkospazm, kusma, bulantı, ürtiker/döküntü, yorgunluk, baş ağrısı, boğazda tahriş, rinit, kaşıntı, ağrı, taşikardi, hipertansiyon, hipotansiyon, dispne, dispepsi, asteni ve tümör lizis sendromuna ilişkin belirleyici özelliklerdir. Vakaların %12’sinde infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlar (bronkospazm, hipotansiyon gibi) meydana gelmiştir.

Bazı vakalarda bildirilen diğer reaksiyonlar ise miyokard enfarktüsü, atriyal fibrilasyon, pulmoner ödem ve akut reversibl trombositopenidir. Anjina pectoris veya konjestif kalp yetmezliği veya şiddetli kardiyak bozukluklar (kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, atriyal fibrilasyon) gibi önceden var olan kardiyak hastalıkların, pulmoner ödemin, çoklu organ yetmezliğinin, tümör lizis sendromunun, sitokin 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 azalmıştır.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

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, reaktif olan veya şiddetlenen diğer ciddi viral enfeksiyonlar rapor edilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu MABTHERA'yı kemoterapi ile birlikte veya hematopoetik kök hücre transplantasyonunun bir parçası olarak almışlardır. Bu çeşitli ciddi viral enfeksiyonlara herpes virüsleri nedeniyle oluşan enfeksiyonlar (sitomegalovirüs, Varisella zoster virüs ve Herpes simpleks virüs), JC virüs (PML) ve Hepatit C virüsü örnek verilebilir. Klinik çalışmalarda hastalık progresyonundan ve tekrar tedaviden sonra ölüme neden olabilen PML vakaları bildirilmiştir. Hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir, bu vakaların çoğunluğu sitotoksik kemoterapi ile birlikte MABTHERA alan hastalarda görülmüştür. 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 rituximab kullanan hastalarda Kaposi sarkomu'nda ilerleme gözlenmiştir. Bu vakalar, onaylı olmayan endikasyonlara bağlı kullanım sonucu meydana gelmiştir ve hastaların da çoğu HIV pozitif hastalardır.

Hematolojik advers reaksiyonlar

4 hafta boyunca MABTHERA monoterapisi verilerek yapılan klinik çalışmalarda, hastaların küçük bir kısmında hematolojik anormallikler meydana gelmiştir ve bunlar genelde hafif ve geri dönüşümlüdür. Hastaların %4,2'sinde ciddi nötropeni (evre 3/4), %1,1'inde anemi ve %1,7'sinde trombositopeni bildirilmiştir. MABTHERA ile yapılan 2 yıla 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 advers reaksiyonlar

MABTHERA monoterapisi ile yapılan klinik çalışmalar sırasında hastaların %18,8'inde en sık bildirilen kardiyovasküler reaksiyonlar hipotansiyon ve hipertansiyondur. İnfüzyon sırasında evre 3 veya 4 aritmi (ventriküler ve supraventriküler taşikardi dahil) ve anjina pectoris bildirilmiştir. İdame tedavisi sırasında, evre 3/4 kardiyak bozukluk insidansı MABTHERA ile tedavi edilen hastalar ve gözlem hastaları arasında karşılaştırılabilir. Gözlem grubunda görülen <math><1\%</math> 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 bozukluklar

Tedavi periyodu sırasında (en çok sekiz kür boyunca R-CHOP'tan oluşan indüksiyon tedavisi aşaması), R-CHOP ile tedavi edilen hepsi kardiyovasküler risk faktörlü dört hastada (%2) ilk tedavi kürü sırasında tromboembolik serebrovasküler olaylar görülmüştür. Diğer tromboembolik olayların insidansında tedavi grupları arasında hiçbir farklılık olmamıştır. Buna karşın CHOP grubunda üç hastanın (%1,5) hepsinde takip döneminde meydana gelen serebrovasküler olaylar olmuştur. KLL'de, birinci basamak 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, immunosüpresif 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 değer alt limitinin (LLN) (<7 g/L) altındadır. Gözlem grubunda IgG seviyeleri sonradan medyan LLN'nin üzerine kadar artmıştır ancak MABTHERA grubunda sabit kalmıştır. IgG seviyeleri LLN'nin altında olan hastaların oranı gözlem grubunda azalırken (2 yıl sonra %36), 2 yıllık tedavi periyodunun başından sonuna kadar MABTHERA grubunda yaklaşık %60 olmuştur.

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Toksik Epidermal Nekroliz (Lyell Sendromu) ve Stevens-Johnson Sendromu gibi bazıların ölümle sonuçlanabilen ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

MABTHERA monoterapisi

Geriyatrik popülasyon (≥65 yaş)

Tüm evrelerde 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 evrede AİR görülme insidansı bu iki grupta benzerdir.

Tedavinin tekrarlanması

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

MABTHERA kombinasyon tedavisi

Geriyatrik hastalar (≥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.

Romatoid artritli hastalardaki deneyimler

Romatoid artrit deneyimleri

Güvenlilik profilinin özeti

MABTHERA'nın romatoid artritteki genel güvenlilik profili, klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası gözetimden elde edilen verilere dayanmaktadır.

MABTHERA'nın orta ila ciddi romatoid artriti (RA) olan hastalardaki güvenlilik profili, aşağıdaki bölümlerde özetlenmiştir. Klinik çalışmalarda 3.100'den fazla hasta en az bir tedavi kürü almış ve 6 aydan 5 yıla kadar takip edilmiştir; bu hastalardan yaklaşık 2.400 hasta iki veya daha fazla tedavi kürü almış, bunların da 1.000'den fazlası 5 veya daha fazla kür almıştır. Pazarlama sonrası deneyimler sırasında toplanan güvenlilik bilgileri, MABTHERA klinik çalışmalarında görülmüş beklenen advers reaksiyon profilini yansıtmaktadır (bkz. bölüm 4.4).

Hastalar, metotreksata (10-25 mg/hafta) ek olarak, iki hafta arayla 2 x 1.000 mg MABTHERA almıştır. MABTHERA infüzyonları, 100 mg metilprednizolon intravenöz infüzyonundan sonra uygulanmıştır; hastalar ayrıca 15 gün boyunca oral prednizon tedavisi almıştır.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Advers reaksiyonlar Tablo 2'de listelenmektedir. Sıklıklar çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$) ve çok seyrek ($< 1/10.000$) olarak tanımlanmıştır. Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasında sunulmaktadır.

MABTHERA alımına bağlı olduğu düşünülen en sık advers reaksiyon, infüzyon ile ilişkili reaksiyonlardır. Klinik çalışmalarda ilk infüzyon ile görülen genel IRR insidansı %23 olup, bu değer sonraki infüzyonlarla azalmıştır. Ciddi IRR'ler yaygın değildir (hastaların %0,5'inde) ve çoğunlukla ilk kür sırasında görülmüşlerdir. Rituximab ile yapılan RA klinik çalışmalarında görülen advers reaksiyonlara ek olarak, pazarlama sonrası deneyimde PML (bkz. bölüm 4.4) ve serum hastalığı benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir.

Tablo 2 MABTHERA alan romatoid artrit hastalarında meydana gelen klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası gözetimde bildirilmiş advers ilaç reaksiyonlarının özeti

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Çok Seyrek
---------------------	------------	--------	----------------	--------	------------

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonları	bronşit, sinüzit, gastroenterit, tinea pedis			PML, hepatit B reaktivasyonu
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		nötropeni ¹		geç nötropeni ²	serum hastalığı benzeri reaksiyon
Bağışıklık sistemi hastalıkları	³ İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar (hipertansiyon, bulantı, döküntü, pireksi, kaşıntı, ürtiker, boğazda tahriş, sıcak basması, hipotansiyon, rinit, katılık, taşikardi, yorgunluk, orofarengeal ağrı, periferik ödem, eritem)		³ İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar ⁵ (genel ödem, bronkospazm, hırıltı, laringeal ödem, anjiyönörotik ödem, genel kaşıntı, anafilaksi, anafilaktoid reaksiyon)		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar					
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		hiperkolesterolemi			
Psikiyatrik hastalıklar		depresyon, anksiyete			
Sinir sistemi hastalıkları	baş ağrısı	parestezi, migren, baş dönmesi, siyatik			
Kardiyak hastalıklar				anjina pektoris, atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü	atriyal flutter
Gastrointestinal hastalıklar		dispepsi, diyare, gastro-özofajiyal reflü, ağız ülserasyonu, üst abdominal ağrı			
Deri ve deri altı doku hastalıkları		alopesi			toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu) Stevens-Johnson sendromu ⁵
Kas-iskelet ve bağ doku bozuklukları		artralji / kas iskelet sisteminde ağrı, osteoartrit, bursit			

Laboratuvar bulguları	azalmış IgM düzeyleri ⁴	azalmış IgG düzeyleri ⁴			
¹ Klinik çalışmalarda rutin laboratuvar izleminin parçası olarak toplanan laboratuvar değerlerinden sağlanan sıklık kategorisi. ² Pazarlama sonrası verilerden sağlanan sıklık kategorisi. ³ İnfüzyon sırasında veya 24 saat içinde meydana gelen reaksiyonlar. Ayrıca aşağıdaki infüzyonla ilgili reaksiyonlara da bakınız. İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar, aşırı duyarlılığın bir sonucu olarak ve/veya etki mekanizması ile ilgili olarak meydana gelebilir. ⁴ Rutin laboratuvar izleminin parçası olarak toplanan gözlemleri içerir. ⁵ Ölümcül vakaları içerir					

Çoklu kürler

Çoklu tedavi kürlerinde, ilk uygulamayı takiben gözlenen benzer bir AİR profili görülmüştür. İlk MABTHERA maruziyetini takiben tüm AİR'ler için en yüksek oran ilk 6 ayda görülmüş ve daha sonra azalmıştır. Tümü en fazla tedavinin ilk 6 ayında görülmekle beraber, bu çoğunlukla infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (en sık ilk tedavi kürü sırasında), RA şiddetlenmesi ve enfeksiyonlar için hesaplanmıştır.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Klinik çalışmalarda MABTHERA'nın alımını takiben en sık bildirilen AİR'ler infüzyonla ilişkili reaksiyonlardır (IRR'ler) (Tablo 2'ye bakınız). MABTHERA ile tedavi edilen 3.189 hasta arasından 1135'inde (%36) en az bir IRR görülmüş ve hastaların 733/3.189'unda (%23) MABTHERA'ya ilk maruziyetin ilk infüzyonundan sonra bir IRR yaşanmıştır. IRR insidansı, sonraki tüm infüzyonlar için azalmıştır. Klinik çalışmalarda hastaların %1'inden azında (17/3.189) bir ciddi IRR görülmüştür. Klinik çalışmalarda CTC Evre 4 IRR yaşanmamış veya IRR'ye bağlı ölüm gözlenmemiştir. CTC Evre 3 olayların oranı ve ilacın geri çekilmesine neden olan IRR'lerin oranı kür ile azalmış olup, 3. kürden itibaren seyrekleşmiştir. İntravenöz glukokortikoid ile uygulanan premedikasyon, IRR insidansını ve şiddetini anlamlı düzeyde azaltmıştır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4). Pazarlama sonrası ortamda, ölümcül sonuçlara neden olabilen infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlar bildirilmiştir.

Romatoid artrit hastalarında daha hızlı MABTHERA infüzyonunun güvenliliğinin değerlendirilmesi için tasarlanan bir çalışmada, incelenen ilk infüzyon sırasında veya sonraki 24 saat içinde ciddi bir IRR görülmeyen orta seviyeli veya şiddetli aktif RA hastalarının 2 saatlik intravenöz MABTHERA infüzyonu almasına izin verilmiştir. RA'ya yönelik bir biyolojik tedaviye karşı ciddi bir infüzyon reaksiyonu öyküsü bulunan hastalar çalışmanın dışında bırakılmıştır. IRR'lerin insidansı, tipi ve şiddeti şimdiye kadar gözlenenler ile tutarlı olmuştur. Ciddi IRR gözlenmemiştir.

Enfeksiyonlar

Genel enfeksiyon oranı, MABTHERA ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta yılında yaklaşık 94'tür. Enfeksiyonlar genelde hafif-orta şiddetlidir ve çoğunlukla üst solunum yolları enfeksiyonu ve idrar yolları enfeksiyonlarından oluşmaktadır. Ciddi veya i.v. antibiyotik uygulaması gerektiren enfeksiyonların insidansı, 100 hasta yılında yaklaşık 4'tür. Ciddi enfeksiyon oranı, MABTHERA'nın çoklu tedavi kürlerinden sonra herhangi bir önemli artış göstermemiştir. Klinik çalışmalar sırasında, kontrol kolları ile

karşılaştırıldığında MABTHERA kollarında benzer insidansta alt solunum yolları enfeksiyonları (pnömoni dahil) bildirilmiştir.

Otoimmün hastalıkların tedavisi için MABTHERA kullanımını takiben ölümcül sonuçları olabilen progresif multifokal lökoensefalopati vakaları bildirilmiştir. Buna Romatoid Artrit ve Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ve Vaskülit dahil endikasyon dışı otoimmün hastalıklar dahildir.

Sitotoksik kemoterapi ile beraber rituximab alan Hodgkin dışı lenfoma hastalarında, hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir (bkz. Hodgkin dışı lenfoma). Ayrıca çok seyrek olarak MABTHERA alan RA hastalarında da hepatit B enfeksiyonu reaktivasyonu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Kardiyovasküler advers reaksiyonlar

Plasebo ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta yılında 1,3 oranında görülme oranı ile karşılaştırıldığında, MABTHERA ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta yılında 1,3 oranında ciddi kardiyak olaylar bildirilmiştir. Kardiyak olay (tümü veya ciddi olanlar) yaşayan hastaların oranı, çoklu tedavi kürleri boyunca artmamıştır.

Nörolojik olaylar

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

Nötropeni

MABTHERA tedavisiyle nötropeni olayları gözlenmiş olup, çoğunluğu geçici ve hafif-orta şiddette olmuştur. Nötropeni, MABTHERA uygulamasından aylar sonra oluşabilmektedir (bkz. bölüm 4.4).

Klinik çalışmaların plasebo kontrollü dönemlerinde, rituximab tedavisi alan hastaların %0,94'ünde (13/1.382) ve plasebo alan hastaların %0,27'sinde (2/731) şiddetli nötropeni gelişmiştir.

Pazarlama sonrası gözetim koşullarında, ölümcül enfeksiyonlarla ilişkili olabilen şiddetli geç başlangıçlı ve sürekli nötropeni dahil, nötropenik olaylar nadir olarak bildirilmiştir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Laboratuvar anormallikleri

MABTHERA ile tedavi uygulanan RA hastalarında hipogamaglobulinemi (IgG veya IgM düzeylerinin normal alt limitten düşük olması) gözlenmiştir. IgG veya IgM düzeylerindeki azalmanın ardından genel enfeksiyonların veya ciddi enfeksiyonların oranında artış olmamıştır (bkz. bölüm 4.4).

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

Polianjiitisi granülomatoz ve mikroskobik polianjiitis deneyimleri

Yetişkin remisyona indüksiyonu (GPA/MPA çalışma 1)

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

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Tablo 3'te listelenen AİR'ler, MABTHERA grubunda \geq %5 insidansında oluşan advers olaylardır.

Tablo 3. GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 1) 6 ay içinde, MABTHERA alan hastaların \geq %5'inde ve karşılaştırma grubundan daha yüksek sıklıkta oluşan advers ilaç reaksiyonları

MedDRA Sistem organ sınıfıAdvers reaksiyon	Rituximab (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 reaksiyonlar

İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar

GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 1; remisyon indüksiyonu çalışması) 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

GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 1), 99 MABTHERA hastasında genel enfeksiyon oranı, 6 aylık primer sonlanım noktasında 100 hasta yılında yaklaşık 237 olmuştur (%95 GA 197-285). Enfeksiyonlar ağırlıklı 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

GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 1), MABTHERA tedavisi uygulanan hastalarda malignite insidansı, çalışmanın ortak kapatılma tarihinde (son hasta takip dönemini tamamladığında) 100 hasta yılında 2,00 olmuştur. Standardize insidans oranları temelinde malignitelerin insidansı, ANCA ile ilişkili vaskülit olan hastalarda daha önce bildirilene benzer görünmektedir.

Kardiyovasküler advers reaksiyonlar

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

Nörolojik olaylar

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

Hepatit B reaktivasyonu

Pazarlama sonrası koşullarda MABTHERA alan 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.

GPA/MPA klinik çalışmasının (çalışma 1) 6. ayında; başlangıçta immunoglobulin düzeyleri normal olan MABTHERA grubundaki hastaların %27, %58 ve %51'inde sırasıyla IgA, IgG ve IgM düzeyleri düşük bulunmuş, bu değerler 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

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

Deri ve deri altı hastalıkları

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

İnsanlar ile yürütülen klinik çalışmalarda intravenöz MABTHERA formülasyonunun onaylanan dozundan daha yüksek dozlar ile deneyim kısıtlıdır. Bugüne kadar insanlarda test edilen en yüksek intravenöz MABTHERA dozu, KLL hastaları ile yürütülen doz artırma çalışmasında test edilen 5.000 mg'dır (2.250 mg/m²). Ek bir güvenlilik sinyali tespit edilmemiştir.

Doz aşımı görülen hastalarda infüzyon derhal kesilmelidir ve hastalar yakından izlenmelidir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikorlar

ATC kodu: L01X C02

Etki mekanizması

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

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

Periferdeki B hücre sayısı ilk MABTHERA dozundan sonra normalin altına düşer. Hematolojik malignite tedavisi gören hastalarda B hücrelerinin normal düzeyine dönmesi tedavinin 6. ayı içinde başlar, bazı hastalarda daha uzun sürse bile (indüksiyon tedavisi sonrası medyan iyileşme zamanı olarak 23 aya kadar), genellikle tedavi tamamlandıktan sonraki 12 ay içinde de normal düzeylere döner (bkz. bölüm 4.8 Hemato-Onkoloji klinik çalışmaları). Romatoid artrit hastalarında, 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 rituximab infüzyonu sonrasında periferik kan B-hücreleri 10 hücre/mcL'nin altına düşmüştür ve 6 ay boyunca hastaların çoğunda aynı seviyede kalmıştır. Hastaların çoğu (%81), 12. ayda >10 hücre/mcL sayısı ile, 18. ay itibarıyla hastaların % 87'sine çıkarak B hücre geri dönüşü işaretleri göstermiştir

Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemide klinik deneyim

Foliküler Lenfoma

Monoterapi

Başlangıç tedavisi, haftada bir uygulama, toplam 4 doz

Ana çalışmada, nüksetmiş veya kemorezistan düşük seviyeli ya da foliküler B hücreli NHL'ye sahip 166 hastaya haftada bir, toplam dört doz olarak i.v. infüzyon halinde 375 mg/m² MABTHERA verilmiştir. ITT popülasyonunda genel yanıt oranı (GYO) %48 (GA_{%95} %41 - %56) olup tam yanıt (TY) oranı %6 ve kısmi yanıt (KY) oranı %42 olarak gerçekleşmiştir. Yanıt veren hastalarda hastalığın ilerlemesine kadar geçen medyan süre (TTP) 13 ay'dır.

Yapılan bir alt-grup analizinde GYO, IWF B, C ve D histolojik alt-tiplerinde IWF A alt-tipine kıyasla daha yüksek (%58'e karşılık %12), en büyük lezyonu <5 cm olan hastalarda, >7 cm olan hastalara kıyasla daha yüksek (%53'e karşılık %38) ve kemorezistan nüks grubu ile karşılaştırıldığında kemoduyarlı nüks hastalarında (yanıt süresi <3 ay olarak tanımlanır) daha yüksek (%22'ye karşılık %50) bulunmuştur. Önceden otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) ile tedavi edilmiş hastalarda GYO %78 iken, OKİT tedavisi görmeyenlerde %43 olmuştur. Yaş, cinsiyet, lenfoma derecesi, başlangıçtaki tanı, büyük hacimli hastalık varlığı ya da yokluğu, normal ya da yüksek LDH düzeyleri veya ektranodal hastalık varlığının MABTHERA 'ya karşı verilen yanıt üzerinde istatistik olarak anlamlılık (Fischer'in exact testi) taşıyan bir etkisi bulunmamaktadır.

Yanıt oranları ile kemik iliği tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı kaydedilmiştir. Kemik iliği tutulumu olan hastaların %40'ı yanıt verirken, kemik iliği tutulumu olmayan hastaların %59'u yanıt vermiştir (p=0,0186). Histolojik tip, başlangıçta bcl-2 pozitifliği, son kemoterapiye karşı direnç ve ağır hastalık faktörlerinin prognostik faktörler olarak tanımlandığı kademeli lojistik regresyon analizi bu bulguyu desteklememiştir.

Başlangıç tedavisi, haftada bir uygulama, toplam 8 doz

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

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

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

Tekrarlanan tedavi, haftada bir uygulama, toplam 4 doz

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

Kemoterapi ile kombinasyon halinde

Başlangıç tedavisi

Randomize, açık tasarımlı bir çalışmada, daha önce tedavi görmemiş foliküler lenfoması olan 322 hasta, 8 kür, her 3 haftada bir CVP kemoterapisi (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 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 4. MABTHERA'nın foliküler lenfomada farklı kemoterapi rejimleriyle yararlarının değerlendirildiği dört faz III randomize çalışmadan elde edilen sonuçların özetleri

Çalışma	Tedavi, n	Medyan takip süresi, ay	GYO, %	TY, %	Medyan TTF/PFS/EFS ay	OS oranları, %	
M39021	CVP, 159	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:

EFS: Olaysız sağkalım

TTP: Progresyona veya ölüme kadar geçen süre

PFS: Progresyonsuz sağkalım

TTF: Tedavinin başarısızlığına kadar geçen süre

OS oranları: Analiz zamanlarında genel sağkalım oranları

İdame tedavisi

Önceden tedavi edilmemiş foliküler lenfoma

Prospektif, açık etiketli, uluslararası, çok merkezli bir faz III çalışmada 1.193 daha önce tedavi edilmemiş ileri seviye foliküler lenfoma hastası, R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) vey R-FCM (n=44) ile indüksiyon tedavisi almıştır. 1.018'i MABTHERA idame tedavisine (n=505) veya gözleme (n=513) randomize edilmiş olan toplam 1.078 hasta indüksiyon tedavisine yanıt vermiştir. İki tedavi grubu, başlangıç karakteristiklerine ve hastalık durumuna göre iyi dengelenmiştir. MABTHERA idame tedavisi, maksimum iki sene süresince ya da hastalık ilerleyene kadar, iki ayda bir 375 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda verilen tek MABTHERA uygulamasından ibarettir.

Randomizasyondan 25 aylık bir medyan gözlem süresinde yapılan, önceden belirlenmiş bir primer analiz sırasında, önceden tedavi edilmemiş foliküler lenfoma hastalarında

gözleme kıyasla MABTHERA ile idame tedavisi araştırmacı tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PFS) primer sonlanım noktasında klinik olarak anlamlı ve istatistiksel olarak dikkate değer bir gelişme ile sonuçlanmıştır (Bkz. Tablo 4).

Primer analizde MABTHERA ile idame tedavisiyle, sekonder sonlanım noktaları olan olaysız sağkalım (EFS), bir sonraki anti-lenfoma tedavisine kadar geçen süre (TNLT), bir sonraki kemoterapiye kadar geçen süre (TNCT) ve toplam yanıt oranında (ORR) dikkate değer yarar sağlanmıştır (Tablo 5).

Çalışmadaki hastaların uzatılmış takip verileri (9 yıllık medyan takip süresi), MABTHERA'nın idame tedavisinde uzun süreli faydasını PFS, EFS, TNLT ve TNCT bakımından doğrulamıştır (Tablo 5).

Tablo 5. MABTHERA idame tedavisine karşı protokolle belirtilmiş primer analizde ve 9 yıllık medyan takibi (sonuç analizi) sonrasında etkililik sonuçlarına genel bakış

	Primer analiz (medyan takip: 25 ay)		Sonuç analizi (medyan takip: 9 yıl)	
	Gözlem N=513	MABTHERA N=505	Gözlem N=513	MABTHERA N=505
Primer etkililik				
Progresyonsuz sağkalım (medyan)	NR	NR	4,06 yıl	10,49 yıl
log- sıra p değeri	<0,0001		<0,0001	
risk oranı (%95 GA) risk azalması	0,50 (0,39; 0,64) %50		0,61 (0,52; 0,73) %39	
Sekonder etkililik				
Genel sağkalım (medyan)	NR	NR	NR	NR
log- sıra p değeri	0,7246		0,7948	
risk oranı (%95 GA) risk azalması	0,89 (0,45; 1,74) %11		1,04 (0,77; 1,40) %-6	
Olaysız geçen sağkalım (medyan)	38 ay	NR	4,04 yıl	9,25 yıl
log- sıra p değeri	<0,0001		<0,0001	
risk oranı (%95 GA) risk azalması	0,54 (0,43; 0,69) %46		0,64 (0,54; 0,76) %36	
TNLT (medyan)	NR	NR	6,11 yıl	NR
log- sıra p değeri	0,0003		<0,0001	
risk oranı (%95 GA) risk azalması	0,61 (0,46; 0,80) %39		0,66 (0,55; 0,78) %34	
TNCT (medyan)	NR	NR	9,32 yıl	NR
log- sıra p değeri	0,0011		0,0004	
risk oranı (%95 GA) risk azalması	0,60 (0,44; 0,82) %40		0,71 (0,59; 0,86) %39	
Genel yanıt oranı*	%55	%74	%61	%79
ki-kare test p değeri	<0,0001		<0,0001	
olasılık oranı (%95 GA)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	

Tam yanıt (TY/TYo) oranı*	%48	%67	%53	%67
ki-kare test p değeri	<0,0001		<0,0001	
Olasılık oranı (%95 GA)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

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

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

MABTHERA idame tedavisi, test edilen bütün önceden belirlenmiş alt gruplarda; cinsiyet (erkek, kadın), yaş (<60 yaş, ≥60 yaş), FLIPI skoru (≤1, 2 ya da ≥ 3), indüksiyon terapisi (R-CHOP, R-CVP veya R-FCM), ve indüksiyon tedavisine yanıtın kalitesinden bağımsız olarak (TY/TYo ya da KY) devamlı yarar sağlamıştır. İdame tedavisinin sağladığı yararın 36/53 araştırma ile ilgili analizi, yaşlı hastalarda (>70 yaş) daha az belirgin etki gözlemlendiğini göstermiştir, bununla birlikte örneklem sayısı azdır.

Relaps / Refrakter Foliküler Lenfoma

Prospektif, açık etiketli, uluslararası, çok merkezli bir faz III çalışmada 465 relaps/refrakter foliküler NHL hastası, CHOP (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon; n=231) veya MABTHERA + CHOP (R-CHOP, n=234) ile yapılan indüksiyon tedavisine ilk basamakta randomize edilmiştir. İki tedavi grubu, başlangıç karakteristiklerine ve hastalık durumuna göre iyi dengelenmiştir. İndüksiyon tedavisinden sonra tam ya da kısmi remisyona 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 6).

Tablo 6. 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 (GA₉₅; %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 (GA₉₅; %22-%75).

Tablo 7. 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
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	%55
R-CHOP	NR	NR	0,0482	%56

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

MABTHERA idame tedavisinin faydası, indüksiyon rejimi (CHOP ya da R-CHOP) ya da indüksiyon tedavisine verilen yanıtların niteliğiyle (TY ya da KY) ilgili olmaksızın tüm alt gruplarda analiz edilmiştir (Tablo 7). 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 siklofosamid 750 mg/m², doksorubisin 50 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² ile maksimum 2 mg'a kadar ve 1-5. günlerde prednizolon 40 mg/m²/gün) veya 375 mg/m² 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, hastalıksız sağkalım, yanıt süresi), CHOP ile karşılaştırıldığında R-CHOP tedavisinin etkisini doğrulamıştır. 8. kürden sonra tam yanıt oranı, R-CHOP grubunda %76,2 ve CHOP grubunda %62,4 bulunmuştur (p=0,0028). Hastalığın ilerleme riski %46 ve nüks riski %51 oranında azaltılmıştır.

Tüm hasta alt gruplarında (cinsiyet, yaş, yaşa göre ayarlanmış IPI, Ann Arbor evresi, ECOG, Beta 2 Mikroglobulin, LDH, Albümin, B-semptomları, büyük hacimli hastalık, ektranodal hastalık, kemik iliği tutulumu), olaysız sağkalım ve genel sağkalıma ilişkin risk oranları (R-CHOP'ye karşılık CHOP) sırasıyla 0,83 ve 0,95'den daha az bulunmuştur. Yaşa göre ayarlanmış IPI'ye göre R-CHOP, hem yüksek hem de düşük risk taşıyan hastalarda, sonuçta ulaşılan iyileşme düzeyiyle ilişkili bulunmuştur.

Klinik laboratuvar bulguları

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

Kronik lenfositik lösemi

Açık etiketli randomize iki çalışmada, daha önce tedavi görmemiş toplam 817 KLL hastası ve 552 relaps/refrakter KLL hastası, 6 kür için 4 haftada bir FC kemoterapi (fludarabin 25 mg/m², siklofosamid 250 mg/m², 1-3. günler) veya FC ile kombinasyon halinde MABTHERA (R-FC) alacak şekilde randomize edilmiştir. MABTHERA, ilk kür sırasında kemoterapiden bir gün önce 375 mg/m² dozunda ve sonraki her tedavi kürünün 1. gününde 500 mg/ m² dozunda uygulanmıştır. Etkililik için birinci basamak çalışmasında (Tablo 8a) ve (Tablo 8b) toplam 810 hasta (403 R-FC, 407 FC), relaps/refrakter çalışmada da (Tablo 9) 552 hasta (276 R-FC, 276 FC) analiz edilmiştir.

Birinci basamak çalışmasında 48,1 aylık medyan gözlem süresinden sonra medyan PFS R-FC grubunda 55 ay ve FC grubunda 33 ay olmuştur (p<0,0001, log-sıra testi). Genel sağkalım analizi, yalnızca FC kemoterapisi kullanılan kola göre, R-FC kolu için anlamlı bir fayda göstermiştir (p=0,0319; log-sıra testi) (Tablo 8a). PFS açısından fayda, başlangıçtaki hastalık riskine göre (yani Binet A-C evreleri) (Tablo 8b) analiz edilen hasta alt gruplarının çoğunda tutarlı olarak gözlenmiştir.

Tablo 8a. Kronik lenfositik lösemnin birinci basamak tedavisi - Tek başına FC'ye kıyasla MABTHERA+FC için etkinlik sonuçlarına genel bakış – 48,1 aylık medyan gözlem süresi

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 8b. 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

GA: Güven aralığı

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

Tablo 9 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	<i>uygulanabilir değil</i>
TY oranları	%13,0	%24,3	0,0007	<i>uygulanabilir değil</i>
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 kladribin dahil) kombinasyon halinde MABTHERA kullanılan diğer destekleyici çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, hafif yükselmiş toksisiteye (özellikle miyelotoksisite) rağmen yüksek genel yanıt oranları ile birlikte anlamlı PFS değerleri elde edilmiştir. Bu çalışmalar MABTHERA'nın herhangi bir kemoterapi ile kullanımını desteklemektedir.

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

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik kullanım ile ilgili bilgiler için Bölüm 4.2'ye bakınız.

Romatoid artrit klinik deneyim

TNF inhibitörlerine yeterli bir yanıt vermeyen hastalarda romatoid artrit belirti ve bulgularının hafifletilmesinde MABTHERA'nın etkinliği ve güvenliliği pivotal, randomize, kontrollü, çift kör, çok merkezli bir çalışmada gösterilmiştir (Çalışma 1).

Çalışma 1'de bir veya daha fazla TNF inhibitörü ile yapılan tedaviye yeterli yanıt vermeyen veya tolerans göstermeyen 517 hasta değerlendirilmiştir. Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) kriterlerine göre teşhis edilmiş aktif romatoid artrit olan hastalar uygun

hastalar olarak değerlendirilmiştir. MABTHERA, 15 gün arayla iki i.v. infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Hastalar, MTX ile kombinasyon halinde 2 x 1.000 mg intravenöz MABTHERA infüzyonu veya plasebo almışlardır. Tüm hastalara eş zamanlı olarak ilk infüzyondan sonraki 2-7. gün arasında 60 mg oral prednizon ve 8-14. gün arasında 30 mg oral prednizon verilmiştir. Primer sonlanım noktası, 24. haftada ACR20 yanıtına ulaşılan hasta oranı olmuştur. Hastalar, 56. ve 104. haftada radyografik değerlendirme yapılmak suretiyle uzun dönem sonlanım noktaları için 24 haftadan daha uzun bir süre takip edilmiştir. Bu süre zarfında aslen plasebo grubundaki hastaların %81'i, açık etiketli bir uzatma çalışması protokolü çerçevesinde, 24. ve 56. haftalar arasında MABTHERA almıştır.

Erken artriti olan hastalarda (önceden metotreksat ile tedavi görmemiş hastalar ile metotreksata yeterli yanıt vermeyen ancak henüz TNF-alfa inhibitörleri ile tedavi edilmemiş hastalar) MABTHERA ile yapılan çalışmalar buna ilişkin primer sonlanım noktalarını karşılamıştır. Uzun dönem MABTHERA tedavisi ile ilgili güvenilirlik verileri özellikle malignite ve PML gelişme riski açısından yeterli olmadığından MABTHERA bu hastalarda endike değildir.

Hastalık Aktivitesi Bulguları

Metotreksat ile kombinasyon şeklinde MABTHERA uygulaması, tek başına metotreksat ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında ACR skorunda en az %20'lik bir iyileşmeye ulaşan hasta oranını anlamlı düzeyde arttırmıştır (Tablo 10). Tüm geliştirme çalışmaları boyunca tedavi faydasının yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı, ırk, daha önceden alınan tedavi sayısı veya hastalık durumundan bağımsız olarak benzer olduğu bulunmuştur.

ACR yanıtının her bir unsuru (hassas ve şişmiş eklem sayısı, hasta ve doktor global değerlendirmesi, yeti yitimi indeksi skoru (HAQ), ağrı değerlendirmesi ve C-Reaktif Proteinleri (mg/dL)) için de klinik ve istatistiksel olarak anlamlı iyileşme bildirilmiştir.

Tablo 10 Çalışma 1'de primer sonlanım noktasındaki klinik yanıt sonuçları (ITT popülasyonu)

	Sonuç [†]	Plasebo+MTX	MABTHERA +MTX (2 x 1000 mg)
Çalışma 1		N= 201	N= 298
	ACR20	36 (%18)	153 (%51) ^{***}
	ACR50	11 (%5)	80 (%27) ^{***}
	ACR70	3 (%1)	37 (%12) ^{***}
	EULAR Yanıt (İyi/Orta)	44 (%22)	193 (%65) ^{***}
	DAS'taki Ortalama Değişiklik	-0,34	-1,83 ^{***}

[†]24. haftadaki sonuç

Primer zaman noktasında plasebo+metotreksattan anlamlı farklılık: ^{***}p≤0,0001

Metotreksat ile kombinasyon şeklinde MABTHERA ile tedavi edilen hastalarda, tek başına metotreksat ile tedavi edilen hastalara kıyasla hastalık aktivite skorunda (DAS28) anlamlı oranda daha fazla bir azalma görülmüştür (Tablo 10). Benzer şekilde, tek başına metotreksat ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında, MABTHERA ve metotreksat

uygulanan MABTHERA tedavi grubu hastalarında iyi ila orta derecede Avrupa Romatizma ile Savaş Derneği (EULAR) yanıtına ulaşanların sayısı anlamlı oranda daha fazla olmuştur (Tablo 11).

Radyografik yanıt

Yapısal eklem hasarı radyografik olarak değerlendirilmiş ve modifiye Toplam Sharp Skorunda (mTSS) ve bunun bileşenleri olan erozyon skoru ve eklem boşluğunda daralma skorunda değişiklik olarak ifade edilmiştir.

Bir veya birden fazla TNF inhibitör tedavisine yeterli yanıt vermeyen ya da tolerans göstermeyen hastalarda yürütülen Çalışma 1’de, aslen tek başına metotreksat alan hastalarla kıyaslandığında metotreksat ile kombinasyon şeklinde MABTHERA uygulaması ile 56. haftada anlamlı oranda daha az radyografik progresyon meydana geldiği gösterilmiştir. Aslen tek başına metotreksat alan hastaların %81’i 16-24. haftalar arasında ya da uzatma araştırmasında 56. haftadan önce kurtarma tedavisi olarak MABTHERA almıştır. Aslen MABTHERA/MTX tedavisi alan hastaların daha yüksek bir oranında 56 hafta boyunca eroziv progresyona rastlanmamıştır (Tablo 11).

Tablo 11 1 yıldaki radyografik sonuçlar (mITT popülasyonu)

	Plasebo+MTX	MABTHERA+MTX 2 × 1.000 mg
Çalışma 1	(n = 184)	(n = 273)
Başlangıca göre ortalama değişiklik: Modifiye Toplam Sharp skoru	2,30	1,01*
Erozyon skoru	1,32	0,60*
Eklem boşluğunda daralma skoru	0,98	0,41**
Radyografik değişiklik görülmeyen hasta oranı	%46	%53, NS
Eroziv değişiklik görülmeyen hasta oranı	%52	%60, NS

Çalışma 1’de orijinal olarak plasebo+MTX’e randomize edilmiş 150 hasta, bir yıl boyunca en az bir kür RTX+MTX almıştır.

*p<0,05, **p<0,001. Kısaltma: NS, anlamlı değil.

Ayrıca, uzun dönemde progresif eklem hasarı oranında azalma gözlenmiştir. Çalışma 1’de 2 yılda yapılan radyografik analiz, tek başına metotreksat ile karşılaştırıldığında metotreksat ile kombinasyon şeklinde MABTHERA alan hastalarda yapısal eklem hasarı progresyonunda anlamlı bir azalma olduğunu ve ayrıca 2 yıl boyunca eklem hasarı progresyonu görülmeyen hasta oranının anlamlı oranda daha yüksek seyrettiğini göstermiştir.

Fiziksel fonksiyonlar ve yaşam kalitesi sonuçları

Tek başına metotreksat ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında MABTHERA ile tedavi edilen hastalarda yeti yitimi indeksi (HAQ-DI) ve yorgunluk (FACIT-Yorgunluk) skorlarında anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Ayrıca HAQ-DI’da (her bir toplam skorda >0,22 düzeyinde azalma olarak tanımlanmış) klinik olarak anlamlı en küçük değişim

(MCID) gösteren MABTHERA ile tedavi edilmiş hasta oranı, tek başına metotreksat alan hastalar arasında görülenden daha fazladır (Tablo 12).

SF-36'nın hem fiziksel sağlık skoru (PHS) hem de mental sağlık skorunda (MHS) anlamlı bir iyileşme ile birlikte sağlık ile ilişkili yaşam kalitesinde anlamlı bir iyileşme görülmüştür. Ayrıca bu skorlar için MCID'ye ulaşan hasta oranı anlamlı düzeyde daha fazla olmuştur (Tablo 12).

Tablo 12 Çalışma 1'de 24. haftada Fiziksel Fonksiyon ve Yaşam Kalitesi sonuçları

Sonuç†	Plasebo+MTX	MABTHERA +MTX (2 x 1000 mg)
	n=201	n=298
HAQ-DI'da ortalama değişiklik	0,1	-0,4***
% HAQ-DI MCID	%20	%51
FACIT-T'de ortalama değişiklik	-0,5	-9,1***
	n=197	n=294
SF-36 PHS'de ortalama değişiklik	0,9	5,8***
% SF-36 PHS MCID	%13	%48***
SF-36 MHS'de ortalama değişiklik	1,3	4,7**
% SF-36 MHS MCID	%20	%38*

†24 haftadaki sonuçlar

Primer zaman noktasında plasebodan anlamlı farklılık: *p<0,05, **p<0,001, ***p≤0,0001
MCID HAQ-DI ≥0,22, MCID SF-36 PHS >5,42, MCID SF-36 MHS >6,33

Otoantikor (RF ve/veya anti-CCP) seropozitif hastalarda etkinlik

Metotreksat ile kombinasyon şeklinde MABTHERA ile tedavi edilmiş Romatoid Faktör (RF) ve/veya Siklik peptid içeren sitrulin antikörleri (anti-CCP) açısından seropozitif hastalar, bunların her ikisi açısından negatif olan hastalara kıyasla yanıtta artış göstermişlerdir.

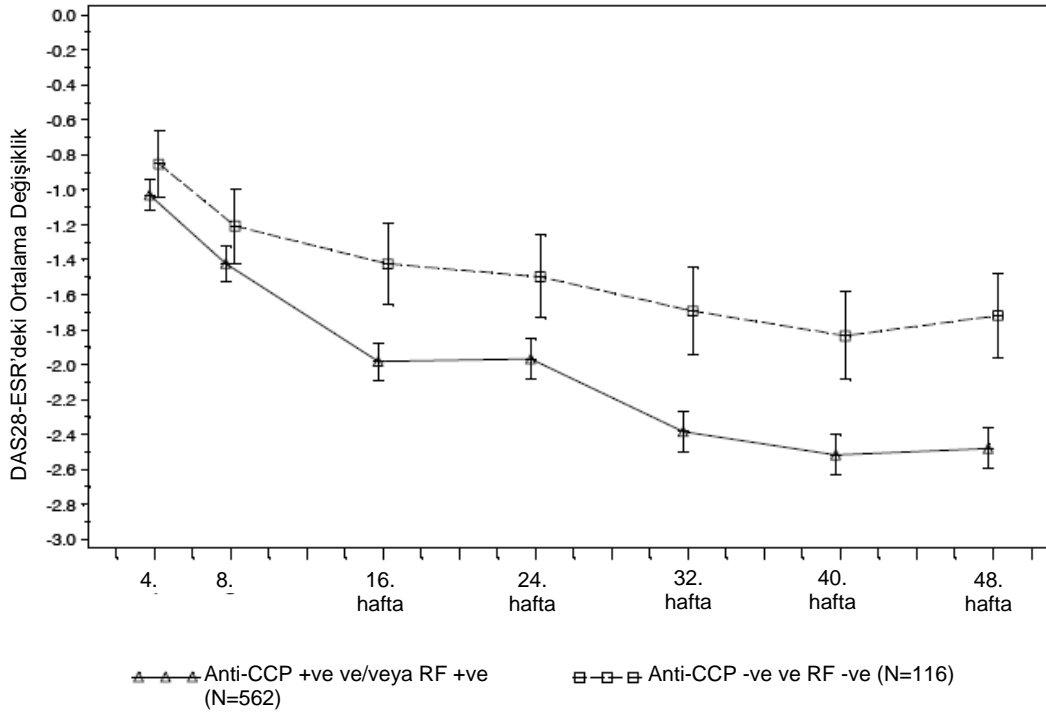
MABTHERA ile tedavi edilen hastalarda etkinlik sonuçları, tedaviye başlamadan önce antikör durumuna dayanılarak analiz edilmiştir. 24. haftada başlangıçta RF ve/veya anti-CCP için seropozitif olan hastalar, seronegatif hastalara kıyasla ACR20 ve 50 yanıtlarına ulaşma ihtimalinde anlamlı bir artış göstermiştir (p=0,0312 ve p=0,0096) (Tablo 13). Bu bulgular otoantikor seropozitifliğinin ACR70'e ulaşma ihtimalinde anlamlı bir artış sağladığı 48. haftada değişmiştir. 48. haftada seropozitif hastaların seronegatif hastalara kıyasla ACR yanıtlarına ulaşma ihtimali 2-3 kat daha fazla olmuştur. Ayrıca seropozitif hastalarda, seronegatif hastalara kıyasla DAS28-ESR'de anlamlı oranda daha fazla bir azalma görülmüştür (Şekil 1).

Tablo 13 Başlangıçtaki otoantikor durumuna göre etkinliğin özeti

	24. hafta		48. hafta	
	Seropozitif (n=514)	Seronegatif (n=106)	Seropozitif (n=506)	Seronegatif (n=101)
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71,1*	51,5
ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
EULAR Yanıtı (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
DAS28-ESR'de ortalama değişiklik	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Anlamli düzeyler * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$ olarak tanımlanmıştır.

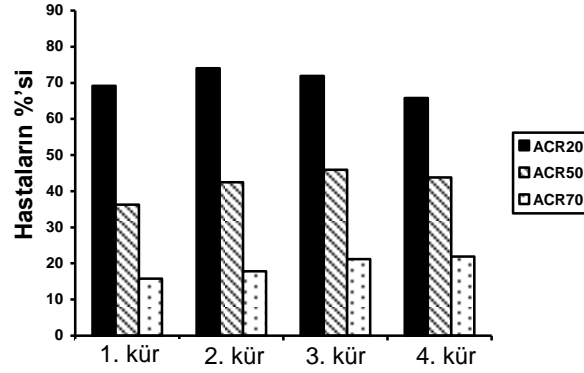
Şekil 1: Başlangıçtaki otoantikor durumuna dayanılarak başlangıca göre DAS28-ESR'deki değişiklik



Çoklu tedavi kürleri ile uzun dönem etkinlik

Çoklu tedavi kürleri boyunca metotreksat ile kombinasyon halinde MABTHERA tedavisi, çalışılan tüm hasta popülasyonlarında belirgin olan ACR, DAS28-ESR ve EULAR yanıtları ile gösterildiği gibi RAS belirti ve semptomlarında uzun süreli iyileşmeler sağlamıştır (Şekil 2). Ayrıca HAQ-DI skoru ve HAQ-DI için MCID'ye ulaşan hasta oranı ile gösterildiği gibi fiziksel fonksiyonda uzun süreli iyileşme gözlenmiştir.

Şekil 2: TNF inhibitörlerine yeterli yanıt vermeyen hastalarda (n=146) 4 tedavi kürü için ACR yanıtları (her bir kürden 24 hafta sonra (hasta içi, vizit içi))



Klinik laboratuvar bulguları

Romatoid artritli toplam 3.095 hastadan 392'si (%12,7), klinik çalışmalarda MABTHERA tedavisinden sonra HACA açısından pozitif bulunmuştur. HACA'nın ortaya çıkışı, pek çok hastada klinik bozulma ya da izleyen infüzyonlara gösterilen reaksiyon riskinde artış ile ilişkili bulunmamıştır. HACA varlığı, izleyen kürlerin ikinci infüzyonundan sonraki alerjik veya infüzyona bağlı reaksiyonlar ile ilişkili olabilir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik kullanım ile ilgili bilgiler için Bölüm 4.2'ye bakınız.

Granulomatoz polianjiit (Wegener's) (GPA) ve Mikroskobik polianjiit (MPA)'te Klinik Deneyim

Yetişkin remisyon indüksiyonu

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

Hastalar 3-6 ay boyunca her gün oral siklofosfamid (2 mg/kg/gün) ve ardından azatioprin veya 4 hafta boyunca haftada bir MABTHERA (375 mg/m²) almak üzere 1:1 oranında randomize edilmişlerdi. Her iki koldaki hastalar 1 ila 3 gün boyunca günde 1.000 mg pulse intravenöz (i.v.) metilprednizolon (veya eşdeğer-doza 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 tamamlanmıştı.

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

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

Tablo 14 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 (%-3,2, %24,3) ^a

GA = güven aralığı.

*En kötü durum isnadı

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

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

Tablo 15 Hastalık durumuna göre 6 aydaki tam remisyon

	MABTHERA	Siklofosfamid	Fark (%95 GA)
Tüm hastalar	n=99	n=98	
Yeni teşhis koyulmuş hastalar	n=48	n=48	
Relaps görülen hastalar	n=51	n=50	
Tam remisyon			
Tüm hastalar	%63,6	%53,1	%10,6 (-3,2, 24,3)
Yeni teşhis koyulmuş hastalar	%60,4	%64,6	- %4,2 (- 23,6, 15,3)
Relaps görülen hastalar	%66,7	%42,0	%24,7 (5,8, 43,6)

Verileri eksik olan hastalar için en kötü durum modeli geçerlidir.

12 ve 18. aylarda tam remisyon

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

Laboratuvar Değerlendirmeleri

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim

Hodgkin-dışı lenfoma

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

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

MABTHERA'nın NHL'li 37 hastaya 8 doz boyunca haftada bir aralarla intravenöz infüzyon olarak 375 mg/m²'lik bir dozda uygulanmasından sonra, ortalama C_{maks} her bir ardışık infüzyon ile artmış olup, ilk infüzyondan sonra ortalama 243 mcg/mL (aralık, 16 – 582 mcg/mL) ve sekizinci infüzyondan sonra 550 mcg/mL (aralık, 171 – 1.177 mcg/mL) arasında değişmiştir.

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

Kronik Lenfositik Lösemi

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

Romatoid artrit

İki hafta arayla uygulanan 1.000 mg dozundaki iki intravenöz MABTHERA infüzyonunu takiben, ortalama terminal yarılanma ömrü 20,8 gün (8,58 ila 35,9 gün aralığında), ortalama sistemik klerens 0,23 L/gün (0,091 ile 0,67 L/gün aralığında) ve ortalama kararlı hal dağılım hacmi 4,6 L (1,7 ile 7,51 L aralığında) olmuştur. Aynı verilere ait popülasyon farmakokinetik analizi, sistemik klerens ve yarılanma ömrü için 0,26 L/gün ve 20,4 gün olmak üzere benzer ortalama değerleri göstermiştir. Popülasyon farmakokinetik analizleri vücut yüzey alanı ve cinsiyet farklılıklarının, farmakokinetik parametreler arasındaki bireyler arası farkı açıklayan en anlamlı ortak değişken olduğunu göstermiştir. Vücut yüzey alanı ayarlanmasından sonra, erkeklerde kadınlara göre daha büyük dağılım hacmi ve daha hızlı klerens görülmüştür. Cinsiyet kaynaklı farmakokinetik farklılıklar klinik olarak ilişkili bulunmamakta ve doz ayarlanmasını gerektirmemektedir. Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Dört çalışmada, iki hafta aralıkla 1. gün ve 15. günde uygulanan 500 ve 1.000 mg dozlarındaki iki intravenöz rituximab infüzyonunu takiben, rituximab farmakokinetiği araştırılmıştır. Bu çalışmaların hepsinde rituximab farmakokinetiği, araştırılan limitli doz aralığı ile doğrudan orantılı olmuştur. İlk infüzyonu takiben ortalama C_{maks} değerleri sırasıyla 2 x 500 mg doz için 157 ile 171 mcg/mL ve 2 x 1.000 mg doz için 298 ile 341 mcg/mL aralığında olmuştur. İkinci infüzyonu takiben, ortalama C_{maks} değerleri sırasıyla 2 x 500 mg doz için 183 ile 198 mcg/mL ve 2 x 1.000 mg doz için 355 ile 404 mcg/mL olmuştur. Ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü 2 x 500 mg doz için 15 ile 16 gün ve ve 2 x 1.000 mg doz için 17 ile 21 gün olmuştur. Her iki doz için birinci infüzyona kıyasla, ikinci infüzyon sonrası ortalama C_{maks} %16 ile %19 daha fazla olmuştur.

Rituximabın farmakokinetiği ikinci doz küründe yeniden tedavi sonrasında 500 mg ve 1.000 mg'lık iki i.v. dozu takiben değerlendirilmiştir. İlk infüzyonu takiben serum rituximabı için ortalama C_{maks} 2 x 500 mg dozu için 170 ila 175 mcg/mL ve 2 x 1.000 mg dozu için 317 ila 370 mcg/mL'dir. İkinci infüzyonu takiben C_{maks} 2 x 500 mg dozu için 207 mcg/mL'dir ve 2 x 1.000 mg dozu için 377 ila 386 mcg/mL arasında değişmiştir. İkinci kürü takiben ikinci infüzyondan sonra ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü 2 x 500 mg dozu için 19 gündür ve 2 x 1.000 mg dozu için 21 ile 22 gün arasında değişmiştir.

Anti-TNF tedavisine yeterli yanıt vermeyen popülasyonundaki farmakokinetik parametreleri, aynı dozaj rejimini (2 hafta ara ile 2 x 1.000 mg i.v.) takiben, 369 mcg/mL ortalama maksimum serum konsantrasyonu ve 19,2 gün ortalama terminal yarılanma ömrü değerleri ile, benzer bulunmuştur.

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

Dört doz boyunca haftada bir kez 375 mg/m² MABTHERA almış polianjit ile granülomatoz ve mikroskopik polianjit görülen 97 hastada popülasyon farmakokinetiği analizi temelinde hesaplanmış ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü 23 gündür (9 ila 49 gün aralığında). Rituximab ortalama klerensi ve dağılım hacmi sırasıyla 0,313 L/gün (0,116 ila 0,726 L/gün aralığında) ve 4,50 L'dir (2,25 ila 7,39 L aralığında). İlk 180 gün boyunca maksimum konsantrasyon (C_{maks}) sırasıyla, 180. Günde minimum konsantrasyon (C_{180}) ve 180 gün boyunca eğrinin altındaki kümülatif alan (AUC₁₈₀) (medyan [aralık]) 372,6 (252,3-533,5) mcg/mL, 2,1 (0-29,3) mcg/mL ve 10302 (3653-21874) mcg/mL/gün'dür. Bu hastalarda rituximabın FK parametreleri romatoid artrit hastalarında gözlenen benzer görünmektedir.

Biyotransformasyon

Hodgkin-dışı lenfoma

Veri bulunmamaktadır.

Kronik Lenfositik Lösemi

Veri bulunmamaktadır.

Romatoid artrit

Veri bulunmamaktadır.

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

Veri bulunmamaktadır.

Dağılım

Hodgkin-dışı lenfoma

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

Kronik Lenfositik Lösemi

Veri bulunmamaktadır.

Romatoid artrit

Popülasyon farmakokinetiği analizi, vücut yüzey alanı ve cinsiyetin, farmakokinetik parametrelerdeki bireysel farklılıkları açıklayan en anlamlı kovaryantlar olduğunu ortaya koymuştur. Vücut yüzey alanı uyarlamasının 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.

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

Rituximab ortalama klerensi ve dağılım hacmi sırasıyla 0,313 L/gün (0,116 ila 0,726 L/gün) ve 4,50 L (2,25 ila 7,39 L) olarak bulunmuştur. GPA ve MPA hastalarında rituximabın PK parametreleri RA hastalarında gözlemlenene benzer görünmektedir (bakınız yukarıdaki bölüm).

Eliminasyon

Hodgkin-dışı lenfoma

Rituximabın tahmin edilen medyan terminal eliminasyon yarı ömrü 22 gündür (aralık, 6,1 ila 52 gün). Rituximabın, 4 haftalık dozlar halinde 375 mg/m² i.v. infüzyon olarak verildiği 161 hastadan elde edilen verilerde KL₂'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 KL₂'si olmuştur. Bununla birlikte, CD19-pozitif hücre sayısı 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.

Kronik Lenfositik Lösemi

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

Romatoid artrit

İki hafta aralıkla uygulanan iki 1.000 mg intravenöz rituximab 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 uyarlamasının 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.

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

Dört doz boyunca haftada bir kere 375 mg/m² rituximab alan 97 GPA ve MPA hastasındaki verilerin popülasyon farmakokinetik analizine dayanılarak, tahmini medyan terminal eliminasyon yarı ömrü 23 gündür (aralık, 9 ila 49 gün). Rituximab ortalama klerensi ve dağılım hacmi sırasıyla 0,313 L/gün (0,116 ila 0,726 L/gün) ve 4,50 L (2,25 ila 7,39 L) olarak bulunmuştur. GPA ve MPA hastalarında rituximabın PK parametreleri RA hastalarında gözlemlenene benzer görünmektedir (bakınız yukarıdaki bölüm).

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Dört çalışmada, iki hafta aralıklarla 1. gün ve 15. günde uygulanan 500 mg ve 1000 mg dozlardaki iki intravenöz rituximab infüzyonunu takiben, rituximab farmakokinetiği

araştırılmıştır. Bu çalışmaların hepsinde, rituximab farmakokinetiği araştırılan limitli doz aralığı için doz ile orantılı olmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalara ait farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

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

6.2 Geçimsizlikler

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

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon:

30 ay

Seyreltilmiş ürün:

- Sodyum klorür çözeltisinde aseptik seyreltme sonrasında

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

- D-glukoz çözeltisinde aseptik seyreltme sonrasında

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

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

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

50 mL'de 500 mg rituximab (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

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, tek dozluk flakonlarda bulunur.

MABTHERA' yı hazırlamak için steril bir iğne ve şırınga kullanılmalıdır. Gerekli miktarda MABTHERA'yı aseptik koşullarda çekiniz ve içinde steril, pirojen bulundurmeyen, %0,9'luk sodyum klorürün veya %5'lik dekstrozun sudaki çözeltisinden bulunan bir infüzyon torbasında, hesaplanmış olan 1-4 mg/mL'lik rituximab konsantrasyonuna 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.

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
Uniq İstanbul, Ayazağa Cad. No:4, D/101
Maslak 34396, Sarıyer- İstanbul
Tel: (0 212) 366 90 00 Faks: (0 212) 285 22 00

8. RUHSAT NUMARASI

112/18

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

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

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

21.08.2021