

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MABTHERA 100 mg/10 mL i.v. infüzyon için konsantre solüsyon içeren flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir flakon 10 mL'lik çözelti içinde 100 mg rituksimab içerir.  
Çözeltinin her mL'sinde 10 mg rituksimab bulunur.

Ritüksimab insan IgG1 sabit bölgeleri ve sırasıyla değişken mürin hafif zincir ve ağır zincir içeren bir glikozile immünoglobulin sunan, genetik mühendisliği ile üretilen kimerik fare/insan monoklonal 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 : 9.0 mg/ mL
- Sodyum hidroksit : pH ayarı için y.m.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre solüsyon içeren flakon.

Çözelti berrak, renksiz bir sıvıdır.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

##### Hodgkin-dışı Lenfoma (NHL)

MABTHERA'nın,

- Nükseden veya kemorezistan CD20 pozitif foliküler lenfoma, difüz büyük B hücreli lenfoma, mantle hücreli lenfoma tanılı hastaların tedavisinde
- Daha önce tedavi edilmemiş evre III-IV foliküler lenfomalı hastalarda kemoterapi ile kombinasyon halinde
- İndüksiyon tedavisine yanıt veren foliküler lenfomalı hastalarda idame tedavisi olarak (en fazla 2 yıl süreyle ve en fazla 8 siklus 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 siklofosamid 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 siklofosamid ile kombine olarak 4 kür rituksimab kullanılması uygundur.

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

## **4.2 Pozoloji ve uygulama şekli**

### **Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:**

#### **Standart doz**

#### ***Düşük-evreli veya foliküler Hodgkin-dışı lenfoma:***

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

MABTHERA steroid içeren kemoterapiyle kombinasyon halinde verilmiyorsa, glukokortikoidlerle premedikasyon da ayrıca göz önünde bulundurulmalıdır.

#### *Başlangıç tedavisi:*

Erişkin hastalarda monoterapi olarak uygulanan MABTHERA için önerilen doz, 4 hafta süreyle haftada bir kere i.v. infüzyon yoluyla (bkz. İlk infüzyon ve izleyen infüzyonlar) verilen 375 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanıdır.

Herhangi bir kemoterapi ile kombinasyon halinde önerilen MABTHERA dozu, her siklüste 375 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı olacak şekilde toplam:

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

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

#### *Nüksten sonra tekrarlanan tedavi:*

Başlangıçta MABTHERA'ya yanıt veren hastalar dört hafta süreyle haftada bir kere i.v. infüzyon yoluyla uygulanan 375 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı dozunda MABTHERA ile yeniden tedavi edilmişlerdir (bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler; Tekrarlanan tedavi, haftada bir uygulama, toplam 4 doz).

### *İdame tedavisi:*

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

### ***Difüz büyük B hücreli Hodgkin-dışı lenfoma:***

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

MABTHERA steroid içeren kemoterapiyle kombinasyon halinde verilmiyorsa, glukokortikoidlerle premedikasyon da ayrıca göz önünde bulundurulmalıdır.

MABTHERA, CHOP (siklofosamid, doksorubisin, prednizon ve vinkristin) kemoterapisi ile kombinasyon şeklinde kullanılmalıdır. Önerilen MABTHERA dozu, her kemoterapi siklusunun 1. gününde, 8 siklus için, CHOP rejiminin glukokortikoid bileşeni i.v. yoldan uygulandıktan sonra verilmek üzere,  $375 \text{ mg/m}^2$  vücut yüzey alanıdır. CHOP rejiminin öteki bileşenleri, MABTHERA uygulandıktan sonra verilmelidir (bkz. ilk infüzyon ve izleyen infüzyonlar).

### ***Kronik Lenfositik Lösemi (KLL):***

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

MABTHERA steroid içeren kemoterapiyle kombinasyon halinde verilmiyorsa, glukokortikoidlerle premedikasyon da ayrıca 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  $> 25 \times 10^9/\text{L}$  olan tüm KLL hastalarında akut infüzyon reaksiyonları ve/veya sitokin salıverilme sendromunun oranını ve ciddiyetini azaltmak amacıyla, MABTHERA infüzyonundan kısa bir süre önce 100 mg IV prednizon/prednizolon uygulanması önerilmektedir.

Daha önce tedavi edilmemiş ve relaps/ refrakter hastalar için kemoterapiyle kombinasyon halinde önerilen MABTHERA dozu, toplam 6 kür olmak üzere, ilk tedavi kürünün 0.gününde uygulanan  $375 \text{ mg/m}^2$  vücut yüzey alanı ve sonrasındaki her kürün 1.gününde uygulanan  $500 \text{ mg/m}^2$  vücut yüzey alanıdır (bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler). Kemoterapi, MABTHERA infüzyonundan sonra verilmelidir.

### *İlk infüzyon*

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

### *İzleyen infüzyonlar*

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

### *Tedavi sırasında doz ayarlamaları*

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

### **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 solüsyonlarını i.v. push veya bolus yoluyla uygulamayınız.**(bkz. bölüm 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler)

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:**

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

#### **Pediyatrik popülasyon ve adolesanlar:**

MABTHERA'nın pediyatrik hastalar üzerinde güvenliliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda ( $\geq 65$  yaş) herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

- Etkin maddeye veya ürünün içindeki herhangi bir maddeye veya mürin proteinlerine aşırı duyarlılık olması durumunda
- Aktif, ciddi enfeksiyonlarda (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- İmmün sistemi ciddi şekilde baskılanmış hastalarda

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

###### **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 JC virüs aktivasyonu ve ölüm meydana gelebilir.**

#### **Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemi hastaları**

##### *İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar:*

MABTHERA'nın, infüzyonla ilişkili reaksiyonları sitokinlerin ve/veya diğer kimyasal mediyatörlerin salıverilmesine bağlı olabilir. İnfüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlar, aşırı duyarlılık reaksiyonlarından veya sitokin salınma sendromundan klinik olarak ayırt edilemeyebilir. Pazarlama sonrası kullanım sırasında ölümlü sonuçlanan şiddetli infüzyonla ilişkili vakalar bildirilmiştir. Sıklıkla ilk MABTHERA infüzyonun başlamasından 30 dakika - 2 saat sonra ortaya çıkan şiddetli infüzyonla ilişkili reaksiyonlar, *pulmoner olaylar* ile karakterizedir ve ateş, üşüme, titreme, hipotansiyon, ürtiker, anjiyoödem ve diğer semptomların yanısıra, bazı vakalarda *hızlı tümör lizisi* ve *tümör lizis sendromu (TLS)* belirtileri de görülmüştür ( bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

İnfüzyon reaksiyonu semptomları, genellikle infüzyonun kesilmesiyle geriler. Difenhidramin ve asetaminofenle infüzyon ile ilgili semptomların tedavisi tavsiye edilir. Bronkodilatörler ya da i.v salin çözeltisi ile ilave tedavi endike olabilir. Çoğu vakada infüzyona, semptomlar tamamen ortadan kalktığında hızı %50 azaltılarak (örneğin, 100 mg/saatten 50 mg/saate) devam edilebilir. Hayatı tehdit etmeyen infüzyon ile ilgili reaksiyon görülen çoğu hasta, MABTHERA tedavisini tam olarak tamamlayabilmiştir. Belirti ve semptomların tamamen ortadan kalkmasından sonra yapılan tedaviler, seyrek olarak

tekrarlayan ciddi infüzyon ile ilgili reaksiyonlarla sonuçlanmıştır. Anafilaktik ve diğer hipersensitivite reaksiyonları, hastalara proteinlerin intravenöz uygulamasını takiben rapor edilmiştir. MABTHERA'ya karşı hipersensitivite reaksiyonlarında derhal kullanım için epinefrin, antihistaminikler ve glukokortikoidler mevcut olmalıdır.

KLL ve mantle hücreli lenfoma hastaları gibi, dolaşımda yüksek sayıda malign hücresi ( $>25 \times 10^9/L$ ) ya da yüksek tümör yükü olan hastalarda özellikle ciddi infüzyon ile ilgili reaksiyon görülme riski yüksek olabilir. Bu hastalar ancak aşırı dikkatle tedavi edilmelidir, ilk infüzyonun başından sonuna kadar çok yakından gözlemlenmelidir. Bu hastalarda, ilk kür sırasında ve lenfosit sayısının hala  $>25 \times 10^9/L$  olduğu takip eden kürlerde ilk infüzyon hızının azaltılması veya iki güne bölünerek verilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

#### *Pulmoner vakalar:*

Pulmoner vakalar hipoksi, akciğer infiltrasyonu ve akut solunum yetmezliğini içermektedir. Bu vakaların bir kısmında öncesinde şiddetli bronkospazm ve dispne görülmüştür. Bazı vakalarda, zaman içinde semptomlar daha da ağırlaşırken diğerlerinde başlangıçta görülen iyileşme daha sonra yerini klinik kötüleşmeye bırakmıştır. Bu nedenle, pulmoner vakalar ve diğer şiddetli infüzyonla ilişkili semptomları bulunan hastalar, semptomları tamamen ortadan kalkana kadar yakından takip edilmelidir. Geçmişte pulmoner yetmezliği olan hastalar veya pulmoner tümör infiltrasyonu bulunan hastalar daha kötü sonuç verme riski altında olabilirler ve bu hastalar daha dikkatli tedavi edilmelidirler. Akut solunum yetmezliğine, akciğer grafisinde görülen pulmoner dokular arası infiltrasyon ya da ödem gibi olaylar eşlik edebilir. Sendrom, genellikle ilk infüzyonun başlatılmasından sonraki bir ya da iki saat içinde kendini gösterir. Ciddi pulmoner olaylar görülen hastalarda infüzyon derhal kesilmeli (bkz. bölüm 2.2 Pozoloji ve uygulama şekli) ve agresif semptomatik tedavi başlanmalıdır.

#### *Hızlı tümör lizisi:*

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

#### *Ciddi mukokütanöz reaksiyonlar:*

MABTHERA tedavisi sırasında ölüme sonuçlanabilen mukokütanöz reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu vakalar paraneoplastik pemfigus, Stevens-Johnson sendromu, liken dermatiti, vezikülobüllöz dermatit ve toksik epidermal nekrolizi içermektedir. Bildirilen olaylarda reaksiyonun başlangıcı MABTHERA uygulamasının 1 ila 13 hafta sonrasında olmuştur. Şiddetli mukokütanöz reaksiyonlarla karşılaşılan hastalarda, tedaviye son

verilmeli ve hastalar gecikmeden tıbbi kontrolden geçirilmelidir. Deri biyopsisi, değişik mukokutanöz reaksiyonları ayırt etmeyi ve uygun tedaviye ulaşmayı sağlar. MABTHERA'nın mukokutanöz reaksiyonları göstermiş hastalarda tekrar kullanımı ile ilgili güvenliği tespit edilmemiştir.

#### *Kardiyovasküler:*

MABTHERA infüzyonu sırasında hipotansiyon oluşabileceğinden MABTHERA infüzyonundan 12 saat öncesinden başlanarak ve infüzyon sırasında antihipertansif ilaç kullanılmamasına dikkat edilmelidir. MABTHERA ile tedavi edilen hastalarda, anjina pectoris veya atriyal flutter ve fibrilasyon gibi kardiyak aritmiler, kalp yetmezliği ve/veya miyokardiyal infarktüs meydana gelmiştir. Bu nedenle kardiyak hastalık hikayesi olan hastalar infüzyon sırasında ve sonrasında dikkatle izlenmelidir.

#### *Kan sayımının izlenmesi:*

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

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

#### *Enfeksiyonlar:*

MABTHERA tedavisi sırasında ölümcül, ciddi enfeksiyonlar meydana gelebilir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). MABTHERA tedavisi, aktif, ciddi enfeksiyonu (ör. tüberküloz, sepsis ve fırsatçı enfeksiyonlar, bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar) bulunan hastalarda başlatılmamalıdır.

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 İstenmeyen etkiler).

#### *Hepatit B Enfeksiyonları:*

Fulminan hepatit raporları da dahil olmak üzere, bazı vakalarda ölümcül olabilen hepatit B reaktivasyonu vakaları rapor edilmiştir. Bu vakaların büyük çoğunluğu, sitotoksik kemoterapiye maruz kalmıştır. Raporlarda hem temelde yatan hastalık durumu, hem de sitotoksik kemoterapi birbirine karıştırılmaktadır. Relaps/refrakter KLL hastalarında yapılan bir çalışmadan elde edilen kısıtlı verilere göre, MABTHERA tedavisi primer hepatit B enfeksiyonlarının sonucunu da kötüleştirebilmektedir.

MABTHERA tedavisi başlatılmadan önce, yüksek risk taşıyan hastalarda hepatit B virüs (HBV) taraması göz önünde bulundurulmalıdır. Hepatit B taşıyıcısı olanlar ve geçmişinde hepatit B öyküsü bulunan hastalar, MABTHERA tedavisi sırasında ve tedaviden aylar

sonrasına (yedi ay) kadar aktif HBV enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar belirtilerine karşı, dikkatlice izlenmelidirler.

#### *Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML):*

MABTHERA'nın NHL'de kullanımı sırasında, progresif multifokal lökoensefalopati (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. NHL hastalarını tedavi eden doktorlar, nörolojik semptom bildiren hastaların ayırıcı tanısı sırasında PML'yi göz önünde bulundurmalı ve klinik gereklilik nedeniyle bir nörolog tarafından konsültasyon da dikkate alınmalıdır.

PML (Progresif Multifokal Lökoensefalopati) riski nedeniyle tedaviye devam edecek hastalardan yılda bir Nöroloji konsültasyonu istenmesi gerekir.

#### *İmmünizasyon:*

MABTHERA tedavisini takiben canlı viral aşılarda yapılan immünizasyonun güvenliliği üzerinde çalışma yapılmamıştır ve canlı virüs aşılıyla aşılanma yapılması önerilmemektedir.

MABTHERA ile tedavi edilen hastalar canlı olmayan aşılarda aşılanabilirler. Ancak canlı olmayan aşılarda yanıt oranları düşebilir. Randomize olmayan bir çalışmada MABTHERA monoterapisi alan relaps, düşük evreli NHL hastaları ile sağlıklı, tedavi görmemiş kontrol vakaları karşılaştırıldığında tetanoz hatırlatıcı antijenine (% 16'ya karşılık % 81) ve Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) neoantijenine (antikor titrelerinde >2 katı artışa göre değerlendirildiğinde % 4'e karşılık % 69) düşük oranda yanıt gerçekleşmiştir.

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

#### *Gastrointestinal reaksiyonlar:*

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

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

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

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

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



**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**  
Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Güvenlilik ve etkinliğe ilişkin veri bulunmadığından kullanımı önerilmez.

#### 4.6 Gebelik ve laktasyon

**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)**

Rituksimab'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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

**Gebelik dönemi**

IgG immünoğlobulinlerinin plasenta engelini geçtiği bilinmektedir. Sinomolgüs maymunlarıyla yürütülen gelişimsel toksisite çalışmalarında intrauterin embriyotoksisiteye ilişkin bir kanıt bulunmamıştır. MABTHERA uygulanan yeni doğmuş memeli hayvanların yavrularında postnatal dönemde B hücre popülasyonu yıkımı olduğu kaydedilmiştir. Anne vasıtasıyla MABTHERA'ya maruz kalan insan yenidoğanındaki B hücre seviyeleri klinik çalışmalarla araştırılmamıştır.

Gebe kadınlarda yapılmış çalışmalarda yeterli ve kontrollü veri elde edilememiştir, ancak gebelik süresince anneleri rituksimab'a maruz kalmış olan bazı yenidoğanlarda geçici B hücre depleksiyonu ve lenfositopeni bildirilmiştir. Bu sebeplerle MABTHERA, potansiyel faydalar riskten fazla olmadığı sürece gebe kadınlarda uygulanmamalıdır.

**Laktasyon dönemi**

Rituksimab'ın insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Ancak maternal IgG süte geçmektedir. Bu durumda MABTHERA emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

**Üreme yeteneği/ Fertilite**

Üreme yeteneği üzerine etkisi hakkında bilgi mevcut değildir.

#### 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

## 4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık sınıflandırmasına göre sıralanmıştır.

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

### Hemato-Onkoloji klinik çalışmaları

MABTHERA ile tek başına ya da kemoterapi ile kombinasyonda rapor edilen yan etkilerin görülme sıklığı, aşağıda özetlenmektedir ve klinik çalışmalardan gelen verilere dayanmaktadır. Bu yan etkiler, hem tek kollu çalışmalarda meydana gelmiştir hem de başlıca randomize klinik çalışmaların en az birinde kontrol koluna kıyasla en az %2'lik bir farkla ortaya çıkmıştır. Yan etkiler, başlıca klinik çalışmaların herhangi birinde görülen en yüksek insidans oranına göre aşağıda uygun kategoriye eklenmiştir. Her sıklığın gruplandırmasında yan etkiler, azalan ciddiyet sırasına göre listelenmektedir.

#### ***MABTHERA monoterapisi/ idame tedavisi:***

Aşağıda verilen yan etkiler, Hodgkin-dışı lenfoma tedavisi ya da tekrar tedavisi için, tek ajan olarak haftalık MABTHERA ile tedavi edilen 356 düşük dereceli ya da foliküler lenfoma hastasının bulunduğu tek kollu çalışmalardan alınan verilere dayanmaktadır.(bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler). Aynı zamanda, CHOP ya da R-CHOP ile başlangıç indüksiyonuna yanıt veren sonrasında 2 yıla kadar idame tedavisi olarak MABTHERA alan foliküler lenfomalı 166 hastadan alınan verilere dayanan yan etkileri de içermektedir (bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler). Yan etkiler, monoterapi ile tedaviden sonra 12 aya kadar ve MABTHERA idame tedavisinden sonra 1 aya kadar rapor edilmiştir.

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

##### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Çok yaygın : bakteriyel enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar  
Yaygın : sepsis, <sup>+</sup>pnömoni, <sup>+</sup>febril enfeksiyon, <sup>+</sup>herpes zoster, <sup>+</sup>solunum sistemi enfeksiyonu, fungal enfeksiyonlar, etiyolojisi bilinmeyen enfeksiyonlar

##### **Kan ve lenfatik sistem hastalıkları**

Çok yaygın : nütropeni, lökopeni  
Yaygın : anemi, trombositopeni  
Yaygın olmayan : pıhtılaşma bozuklukları, geçici aplastik anemi, hemolitik anemi, lenfadenopati

##### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok yaygın : anjiyoödem  
Yaygın : hipersensitivite

##### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın : hiperglisemi, kilo kaybı, periferik ödem, yüz ödemi, yüksek LDH, hipokalsemi

### **Psikiyatrik bozukluklar**

Yaygın olmayan : depresyon, sinirlilik

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın : parestezi, hipoestezi, ajitasyon, uykusuzluk, vazodilatasyon, baş dönmesi, anksiyete

Yaygın olmayan : tat alma duyusunda bozukluk

### **Göz hastalıkları**

Yaygın : lakrimasyon bozukluğu, konjonktivit

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın : kulak çınlaması, kulak ağrısı

### **Kardiyak bozukluklar**

Yaygın : <sup>+</sup>miyokardiyal enfarktüs, aritmi, <sup>+</sup>atrial fibrilasyon, taşikardi, <sup>+</sup>kardiyak bozukluk

Yaygın olmayan : <sup>+</sup>sol ventrikül yetmezliği, <sup>+</sup>supraventriküler taşikardi, <sup>+</sup>ventriküler taşikardi, <sup>+</sup>anjina, <sup>+</sup>miyokardiyal iskemi, bradikardi

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın : hipertansiyon, ortostatik hipotansiyon, hipotansiyon

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın : bronkospazm, solunum hastalığı, göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük, rinit

Yaygın olmayan : astım, bronşiyolit obliterans, akciğer hastalığı, hipoksi

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın : bulantı

Yaygın : kusma, diyare, karın ağrısı, disfaji, stomatit, konstipasyon, dispepsisi anoreksi, boğaz irritasyonu

Yaygın olmayan : karın genişlemesi

### **Deri ve deri altı dokusu hastalıkları**

Çok yaygın : kaşıntı, döküntü

Yaygın : ürtiker, <sup>+</sup>alopesi, terleme, gece terlemeleri

### **Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik hastalıkları**

Yaygın : hipertoni, miyalji, artralji, sırt ağrısı, boyun ağrısı, ağrı

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın : ateş, titreme, asteni, baş ağrısı

Yaygın : tümör ağrısı, kızarma, kırıklık, soğuk algınlığı sendromu

Yaygın olmayan : infüzyon yeri ağrısı

### **Araştırmalar**

Çok yaygın : azalmış IgG seviyeleri

Her bir terim için görülme sıklığı, sadece ciddi ( $\geq 3$ .derece Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) yaygın toksisite kriterleri) reaksiyonların dayandırıldığı "+" ile işaretlenmiş

terimler haricinde, her dereceden (orta şiddetten ciddiye kadar) reaksiyona dayandırılmıştır. Sadece her iki çalışmada da gözlenen en yüksek frekans rapor edilmektedir.

### ***NHL ve KLL’de MABTHERA ile kemoterapi kombinasyonu***

Aşağıda listelenen yan etkiler, monoterapi/idame tedavisi ile ve/veya daha yüksek bir görülme sıklığı gruplandırmasında: R-CHOP ile tedavi edilen difüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) olan 202 hasta ve sırasıyla, R-CHOP ya da R-CVP ile tedavi edilen foliküler lenfomalı 234 ve 162 hastadan ve fludarabin ve siklofosamid ile kombinasyon halinde rituksimab ile tedavi edilen (R-FC) daha önce tedavi edilmemiş 397 KLL hastasından ve 274 relaps/refrakter KLL hastasından görülenlere ilaveten oluşan kontrollü klinik çalışmalardan rituksimab kolu verilerine dayanmaktadır (bkz. bölüm 3.1 Farmakodinamik özellikler).

**DBBHL’de R-CHOP (n=202), foliküler lenfomada R-CHOP (n=234), foliküler lenfomada R-CVP (n=162), daha önce tedavi edilmemiş (n=397) veya relaps/refrakter KLL’de R-FC (n= 274) alan hastalarda rapor edilen ciddi yan etkilerin özeti:**

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Çok yaygın : bronşit  
Yaygın : akut bronşit, sinüzit, hepatit B\*

#### **Kan ve lenfatik sistem hastalıkları**

Çok yaygın : febril nötropeni, trombositopeni  
Yaygın : pansitopeni, granülositopeni

#### **Deri ve deri altı dokusu hastalıkları**

Çok yaygın : alopesi  
Yaygın : cilt bozukluğu

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın : yorgunluk, titreme

\*Reaktivasyon ve primer enfeksiyonları içerir; sıklık, relaps/refrakter KLL’deki R-FC rejimine dayanmaktadır

Görülme sıklığı, klinik çalışmalarda  $\geq 3$ .derece NCI yaygın toksisite kriterleri olarak belirtilmiş olan sadece ciddi reaksiyonlara dayandırılmıştır.

Yalnızca herhangi bir çalışmada gözlemlenen en yüksek sıklık raporlanır.

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

Diğer kemoterapilerle (örneğin, MCP, CHVP-IFN) kombinasyonda MABTHERA için güvenilirlik profili, eşdeğer popülasyonlarda MABTHERA ve CVP, CHOP veya FC kombinasyonu için tanımlanan güvenilirlik profiliyle karşılaştırılabilir.

### **Seçilmiş, ciddi advers ilaç reaksiyonları üzerine daha fazla bilgi**

#### İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar:

Klinik çalışmalarda hastaların %50'sinden fazlasında infüzyon ile ilgili bir reaksiyonu düşündüren belirtiler ve semptomlar bildirilmiş ve bunlar çoğunlukla ilk infüzyondan sonra 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 olaylar (kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, atriyal fibrilasyon) gibi önceden var olan kardiyak hastalıkların, pulmoner ödemin, çoklu organ yetmezliğinin ve solunum yetmezliğinin şiddetlenmesi çok az veya bilinmeyen bir sıklıkta bildirilmiştir. İnfüzyon ile ilgili semptomların insidansı, sonraki infüzyonlarla önemli ölçüde azalmış ve MABTHERA (içeren) tedavisinin sekizinci kürüyle %1'den daha aza inmiştir.

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

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

Randomize çalışmaların MABTHERA içeren kolunda Herpes zoster'in yanı sıra lokalize olmuş kandida enfeksiyonları daha yüksek bir insidanda bildirilmiştir. MABTHERA monoterapisi ile tedavi edilen hastaların %4'ünde şiddetli enfeksiyonlar raporlanmıştır. Gözlem grubu ile karşılaştırıldığında, MABTHERA ile 2 yıla kadarki idame tedavisi sırasında evre 3 veya 4 enfeksiyonlar dahil genel enfeksiyon sıklığı daha yüksektir. 2 yıllık tedavi periyodu boyunca rapor edilen enfeksiyonlar bakımından hiçbir kümülatif toksisite bulunmamaktadır. Ek olarak MABTHERA tedavisiyle bir kısmı ölümlü sonuçlanan yeni, reaktif olan veya şiddetlenen diğer ciddi viral enfeksiyonlar rapor edilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu MABTHERA'yı kemoterapi ile birlikte veya hematopoetik kök hücre transplantasyonunun bir parçası olarak almışlardır. Bu çeşitli ciddi viral enfeksiyonlara herpes virüsleri nedeniyle oluşan enfeksiyonlar (sitomegalovirüs, Varisella zoster virüs ve Herpes simpleks virüs), JC virüs (Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)) ve Hepatit C virüsü örnek verilebilir. Klinik çalışmalarda hastalık progresyonundan ve tekrar tedaviden sonra ölüme neden olabilen PML vakaları bildirilmiştir. Sitotoksik kemoterapi ile birlikte MABTHERA alan gönüllülerin çoğunda hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir. Nükseden/ dirençli KLL'li hastalarda, evre 3/4 hepatit B enfeksiyonu insidansı FC kolundaki %0 değerine karşı R-FC'de %2'dir. Önceden Kaposi sarkomu olan ve rituksimab kullanan hastalarda Kaposi sarkomu'nda ilerleme gözlenmiştir. Bu vakalar, onaylı olmayan endikasyonlara bağlı kullanım sonucu meydana gelmiştir ve hastaların da çoğu HIV pozitif hastalardır.

### **Kan ve lenfatik sistem hastalıkları**

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'ye karşı %23 R-FC), nötropeni (önceden tedavi edilmemiş KLL'de %14 CVP'ye karşı %24 R-CVP, %88 CHOP'a karşı %97 R-CHOP, %19 FC'ye karşı %30 R-FC) ve pansitopeni (önceden tedavi edilmemiş KLL'de %1 FC'ye karşı %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 ve MABTHERA artı kemoterapi grubunda nötropeni uzun sürmemiştir. Anemi insidansı için bildirilmiş herhangi bir farklılık yoktur. MABTHERA'nın son infüzyonundan sonra dört haftadan uzun süren bazı geç nötropeni vakaları bildirilmiştir. KLL birinci basamak çalışmasında, Binet C evresindeki hastalarda FC kolu ile karşılaştırıldığında (%71 FC'ye karşı %83 R-FC) R-FC kolunda daha fazla advers olay yaşanmıştır. Nükseden/refrakter KLL çalışmasında, FC grubundaki hastaların %9'una karşılık R-FC grubunda hastaların %11'inde evre 3/4 trombositopeni bildirilmiştir.

Waldenström makroglobulinemi hastalarında MABTHERA ile yapılan çalışmalarda, tedavi başladıktan sonra serum IgM düzeylerinde hiperviskozite ve ilgili semptomlarla ilişkili olabilecek geçici artışlar gözlenmiştir. Bu geçici IgM artışları genellikle 4 ay içinde en azından başlangıç düzeyine dönmüştür.

### **Kardiyovasküler reaksiyonlar**

MABTHERA monoterapisi ile yapılan klinik çalışmalar sırasında hastaların %18'inde en sık bildirilen kardiyovasküler reaksiyonlar hipotansiyon ve hipertansiyondur. İnfüzyon sırasında evre 3 veya 4 aritmi (ventriküler ve supraventriküler taşikardi dahil) ve anjina pektoris bildirilmiştir. İdame tedavisi sırasında, evre 3/4 kardiyak bozukluk insidansı MABTHERA ile tedavi edilen hastalar ve gözlem hastaları arasında karşılaştırılabilir. Gözlem grubunda görülen <%1 değer ile karşılaştırıldığında, MABTHERA ile tedavi edilen hastaların %3'ünde ciddi advers olay (atriyal fibrilasyon, miyokard enfarktüsü, sol ventrikül yetersizliği, miyokardiyal iskemi dahil) olarak kardiyak olaylar bildirilmiştir. Kemoterapi ile birlikte MABTHERA'nın değerlendirildiği çalışmalarda evre 3 ve 4 kardiyak aritmi insidansı, çoğunlukla taşikardi ve atriyal ritim bozukluğu/fibrilasyon gibi supraventriküler aritmiler CHOP grubuna kıyasla (3 hasta, %1.5) R-CHOP grubunda daha yüksektir (14 hasta, %6.9). Bu aritmilerin tümü ya bir MABTHERA infüzyonu ile ilişkili olarak meydana gelmiş ya da ateş, enfeksiyon, akut miyokard enfarktüsü veya önceden var olan solunum ve kardiyovasküler hastalık gibi predispozan koşullarla bağlantılıdır. R-CHOP ve CHOP grubu arasında kalp yetmezliği, miyokardiyal hastalık ve koroner arter hastalığı belirtilerini kapsayan diğer evre 3 ve 4 kardiyak olayların insidansında hiçbir farklılık gözlenmemiştir. KLL'de, birinci basamak çalışma (%4 R-FC, %3 FC) ve nükseden/refrakter çalışmanın (%4 R-FC, %4 FC) her ikisinde de evre 3 veya 4 toplam kardiyak bozukluk insidansı çok düşüktür.

## **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Bazıları ölümlü sonuçlanabilen interstisyel akciğer hastalığı vakaları bildirilmiştir.

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Tedavi periyodu sırasında, R-CHOP ile tedavi edilen hepsi kardiyovasküler risk faktörlü dört hastada (%2) ilk tedavi kürü sırasında tromboembolik serebrovasküler olaylar görülmüştür. Diğer tromboembolik olayların insidansında tedavi grupları arasında hiçbir farklılık olmamıştır. Buna karşın CHOP grubunda üç hastanın (%1.5) hepsinde takip döneminde meydana gelen serebrovasküler olaylar olmuştur. KLL'de birinci basamak çalışma (%4 R-FC, %4 FC) ve nükseden/refrakter çalışmanın (%3 R-FC, %3 FC) her ikisinde de evre 3 veya 4 toplam sinir sistemi bozukluğu insidansı çok düşüktür.

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

### **Gastrointestinal hastalıklar**

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

### **IgG seviyeleri**

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.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler – MABTHERA monoterapisi**

#### **Geriyatrik popülasyon (≥ 65 yaş):**

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

#### **Geniş hacimli (bulky) hastalık**

Geniş hacimli hastalığı olan kişilerde, evre 3/4 AİR görülme insidansı, geniş hacimli hastalığı olmayanlardan daha yüksektir (%15.4'e karşı %25.6). Herhangi bir derecede AİR görülme insidansı bu iki grupta benzerdir.

## Yeniden tedavi

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

## MABTHERA kombinasyon tedavisi

### Geriyatrik popülasyon (≥ 65 yaş):

Evre 3/4 kan ve lenfatik advers olay görülme insidansı, önceden tedavi edilmemiş KLL'li veya nökseden/refrakter KLL'li genç hastalara (<65 yaş) kıyasla yaşlı hastalarda daha yüksektir.

#### *İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar:*

Klinik çalışmalarda MABTHERA'nın alımını takiben en sık bildirilen AİR'ler infüzyonla ilişkili reaksiyonlardır (IRR'ler) (Tablo 1'ye bakınız). MABTHERA ile tedavi edilen 3189 hasta arasından 1135'inde (%36) en az bir IRR görülmüş ve hastaların 733/3189'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 (17/3189) 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.

#### *Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:*

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 IV 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 rituksimab 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:*

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.

#### 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda yapılan klinik çalışmalarda aşırı dozla ilgili deneyim olmamıştır. Kontrollü klinik çalışmalarda 1000 mg'ın üzerindeki tek dozlar test edilmemiştir. Bugüne kadar test edilen en yüksek doz kronik lenfositik lösemi hastalarında 5 gramdır. İlave güvenlik belirtileri tespit edilmemiştir. Doz aşımı durumu yaşayan hastalara acilen müdahale edilmeli veya infüzyon hızları azaltılmalı ve yakından takip edilmelidir. Kan hücre sayımının düzenli takibi gereken durumlar ve hastaların B hücrelerinin azalması nedeniyle artan enfeksiyon riskleri değerlendirilmelidir.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik

ATC kodu: L01X C02

#### Etki mekanizması

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

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

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

AAV hastalarında, periferik kan CD19 B-hücreleri rituksimabın ilk iki infüzyonundan sonra 10 hücre/mikrolitre'den az oranda azalır ve 6 ay süresince çoğu hastada bu seviyede kalırlar.

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

## **Klinik etkinlik ve güvenlilik**

### ***Düşük evreli veya foliküler Hodgkin-dışı lenfoma***

#### **Monoterapi**

*Başlangıç tedavisi, haftada bir uygulama, toplam 4 doz*

Ana çalışmada, nüksetmiş veya kemorezistan düşük seviyeli ya da foliküler B hücreli NHL'ye sahip 166 hastaya haftada bir, toplam dört doz olarak i.v. infüzyon halinde 375 mg/m<sup>2</sup> MABTHERA verilmiştir. ITT popülasyonunda genel yanıt oranı (GYO) %48 (GA<sub>95</sub> %41 - %56) olup tam yanıt (TY) oranı %6 ve kısmi yanıt (KY) oranı %42 olarak gerçekleşmiştir. Yanıt veren hastalarda hastalığın ilerlemesine kadar geçen medyan süre (TTP) 13 ay'dır.

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

Yanıt oranları ile kemik iliği tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı kaydedilmiştir. Kemik iliği tutulumu olan hastaların %40'ı yanıt verirken, kemik iliği tutulumu olmayan hastaların %59'u yanıt vermiştir (p=0.0186). Histolojik tip, 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/m<sup>2</sup> MABTHERA verilmiştir. GYO %57 (CI<sub>95</sub> %41–%73; TY %14, KY %43) ve medyan TTP 19.4 ay (aralık 5.3 ila 38.9 ay) bulunmuştur.

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

Üç çalışmanın bir araya getirilmiş verilerinde, nüksetmiş veya kemorezistan, bulky hastalık (tek lezyon ≥ 10 cm çapında) özelliklerini taşıyan düşük dereceli veya foliküler B hücreli NHL'si olan 39 hastaya toplam dört doz, haftada bir kere 375 mg/m<sup>2</sup> MABTHERA, i.v. infüzyon yoluyla verilmiştir. GYO %36 (GA<sub>95</sub> %21–%51; TY %3, KY %33) ve yanıt veren hastalarda medyan TTP 9.6 ay olmuştur (aralık 4.5 ila 26.8 ay).

*Tekrarlanan tedavi, haftada bir uygulama, toplam 4 doz*

Çok merkezli, tek kollu bir çalışmada, önceki bir MABTHERA küründe objektif klinik yanıt alınan, nüksetmiş veya kemorezistan düşük evreli veya foliküler B hücreli NHL'si olan 58 hasta toplam dört doz, haftada bir kere, i.v. infüzyon yoluyla 375 mg/m<sup>2</sup> 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 (GA<sub>95</sub> %26–%51; TY %10, KY %28) ve yanıt veren hastalarda projekte edilen ortalama TTP, 17.8 ay (aralık 5.4 ila 26.6 ay) olmuştur. Bu değerler, önceki MABTHERA küründe elde edilen sonuçlar (12.4 ay) ile olumlu yönde karşılaştırılabilir niteliktedir.

### **Kemoterapi ile kombinasyon halinde**

*Başlangıç tedavisi*

Randomize, açık tasarımlı bir çalışmada, daha önce tedavi görmemiş foliküler lenfoması olan 322 hasta, 8 siklus, her 3 haftada bir CVP kemoterapisi (siklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup>, 1. gün maksimum 2 mg doza kadar, vinkristin 1.4 mg/m<sup>2</sup> ve 1-5. gün arasında prednizolon 40 mg/m<sup>2</sup>/gün) ya da CVP ile kombinasyon halinde MABTHERA 375 mg/m<sup>2</sup> (R-CVP) alacak şekilde randomize edilmiştir. MABTHERA her tedavi siklusunun ilk gününde uygulanmıştır. Toplam 321 hasta (162 R-CVP, 159 CVP) tedavi görmüş ve etkinlik bakımından analiz edilmiştir.

Hastaların medyan takip süresi 53 aydır. R-CVP, primer sonlanma noktası olan tedavi başarısızlığına kadar geçen süre açısından CVP'ye göre önemli bir üstünlük sağlamıştır (27 aya karşılık 6.6 ay, p < 0.0001, log-sıra testi). Tümör cevabı bulunan hastaların oranı (TY, TYo, KY), R-CVP grubunda (%80.9) CVP grubundan (%57.2) önemli oranda daha yüksek olmuştur (p < 0.0001, Ki-Kare testi). R-CVP ile yapılan tedavi, hastalık ilerlemesi veya ölüme kadar geçen süreyi belirgin bir şekilde artırmıştır (33.6 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.

**Tablo1. MABTHERA'nın foliküler lenfomada farklı kemoterapi rejimleriyle yararlarının değerlendirildiği dört faz III çalışmadan elde edilen sonuçların özetleri**

Çalışma	Tedavi, n	Medyan takip süresi, ay	GYO, %	TY, %	Medyan TTF/PFS/ EFS ay	OS oranları, %
<b>M39021</b>	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Medyan TTP: 14.7 33.6 p<0.0001	53 ay 71.1 80.9 p=0.029
<b>GLSG'00</b>	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Medyan TTF: 2.6 yıl Ulaşılamamıştır p < 0.001	18 ay 90 95 p = 0.016
<b>OSHO-39</b>	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Medyan PFS: 28.8 Ulaşılamamıştır p < 0.0001	48 ay 74 87 p = 0.0096
<b>FL2000</b>	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Medyan EFS: 36 Ulaşılamamıştır p<0.0001	42 ay 84 91 p=0.029

Kısaltmalar:

TTP: Progresyona veya ölüme kadar geçen süre

PFS: Progresyonsuz sağkalım

TTF: Tedavinin başarısızlığına kadar geçen süre

OS oranları: Analiz zamanlarında genel sağkalım oranları

### İdame tedavisi

Prospektif, açık etiketli, uluslararası, çok merkezli bir faz III çalışmada 465 relaps/refrakter foliküler NHL hastası, CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon; n=231) veya MABTHERA + CHOP (R-CHOP, n=234) ile yapılan indüksiyon tedavisine ilk basamakta randomize edilmiştir. İki tedavi grubu, başlangıç karakteristiklerine ve hastalık durumuna göre iyi dengelenmiştir. İndüksiyon tedavisinden sonra tam ya da kısmi remisyon sağlanan toplam 334 hasta, ikinci aşamada MABTHERA idame tedavisi (n=167) veya gözlem koluna (n=167) randomize edilmiştir. MABTHERA idame tedavisi, maksimum iki sene süresince ya da hastalık ilerleyene kadar, üç ayda bir 375 mg/m<sup>2</sup> 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 2).

**Tablo 2. İndüksiyon fazı: CHOP ile R-CHOP'ın karşılaştırmalı etkinlik sonuçlarına genel bakış (31 aylık medyan gözlem süresi)**

	CHOP	R-CHOP	p değeri	Risk Azaltımı <sup>1)</sup>
<b>Primer Etkinlik</b>				
GYO <sup>2)</sup>	%74	%87	0.0003	yok
TY <sup>2)</sup>	%16	%29	0.0005	yok
KY <sup>2)</sup>	%58	%58	0.9449	yok
<b>Sekonder Etkinlik</b>				
OS (ortalama)	NR	NR	0.0508	%32
PFS(ortalama)	19.4 ay	33.2 ay	0.0001	%38

<sup>1)</sup> Tahminler, risk oranlarına göre hesaplanmıştır.

<sup>2)</sup> Araştırmacı tarafından değerlendirilen son tümör yanıtı. “Yanıt” için yapılan “primer” istatistiksel test, tam yanıt, kısmi yanıt ve hiç yanıt olmaması durumlarını karşılaştıran bir eğilim testidir (p < 0.0001)

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

Çalışmanın idame fazına randomize edilen hastalar için medyan gözlem süresi, idame randomizasyonundan itibaren 28 aydır. MABTHERA ile idame tedavisi, sadece gözlem koluna kıyasla, primer sonlanma noktası olan PFS’de (idame randomizasyonundan nükse, hastalık ilerlemesine ya da ölüme kadar olan süre) klinik olarak anlamlı ve istatistiksel olarak belirgin düzelme ile sonuçlanmıştır (p<0.0001, log-sıra testi). Medyan PFS, MABTHERA idame kolunda 42.2 ayken gözlem kolunda 14.3 aydır. Cox regresyon analizi kullanıldığında, hastalık ilerlemesi ya da ölüm riski, MABTHERA idame tedavisi ile gözleme göre %61 oranında azalmıştır (GA<sub>95</sub>; %45-%72). 12 ayda Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanan progresyonsuz oranlar, MABTHERA idame grubunda %78 iken gözlem grubunda %57’dir. Genel sağkalım analizi, MABTHERA idamesinin, gözleme göre belirgin fayda sağladığını kanıtlamıştır. MABTHERA idame tedavisi, ölüm riskini %56 azaltmıştır (GA<sub>95</sub>; %22-%75).

Yeni lenfoma tedavisine kadar geçen medyan süre, MABTHERA idame tedavisinde gözleme oranla anlamlı ölçüde daha uzundur (38.8 ay’a karşı 20.1 ay, p<0.0001, log-sıra testi). Yeni bir tedaviye başlama riski %50 oranında azalmıştır (GA<sub>95</sub>; %30-%64). İndüksiyon tedavisine en iyi yanıt olarak TY/TYo (onaylanmamış tam yanıt) sonucunu veren hastalarda MABTHERA idame tedavisi, medyan hastaliksiz sağkalım (DFS) süresini gözlem grubuna kıyasla önemli ölçüde uzatmıştır (53.7 ve 16.5 ay, p=0.0003, log-sıra testi) (Tablo 3). Tam yanıt verenlerde nüksetme riski %67 oranında düşmüştür (GA<sub>95</sub>; %39-%82).

**Tablo 3. 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 <sup>a</sup>	16.5	53.7	0.0003	%67
Alt Grup Analizi				
PFS				
CHOP	11.6	37.5	<0.0001	%71
R-CHOP	22.1	51.9	0.0071	%46
TY	14.3	52.8	0.0008	%64
KY	14.3	37.8	<0.0001	%54
TS				
CHOP	NR	NR	0.0348	%55
R-CHOP	NR	NR	0.0482	%56

NR: ulaşılamamıştır; <sup>a</sup>: 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 3). 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.

MABTHERA idame tedavisi, bulky hastalığı olan hastalardan oluşan küçük bir alt grup haricinde test edilen cinsiyet (kadın ya da erkek), yaş (≤60 ya da >60 yaş), evre (III, IV), WHO performans durumu (0 ya da >0), B semptomları (mevcut ya da değil), kemik iliği tutulumu (var ya da yok), IPI (0-2 ya da 3-5), FLIPI skoru (0-1 ya da 2 ya da 3-5), ekstra nodal bölgelerin sayısı (0-1 ya da >1), nodal bölgelerin sayısı (<5 ya da ≥5), önceki rejimlerin sayısı (1 ya da 2), ilk tedaviye verilen en iyi yanıt (TY/KY ya da NC/PD), hemoglobin (<12 g/dL ya da ≥12 g/dL), β<sub>2</sub>-mikroglobulin (<3 mg/L ya da ≥3 mg/L), LDH (artmış ya da artmamış) gibi alt grupların daimi faydasını sağlamıştır.

### ***Difüz büyük B hücreli Hodgkin-dışı lenfoma (DBBHL)***

Randomize, açık tasarımlı bir çalışmada, difüz büyük B hücreli lenfoması olan önceden tedavi görmemiş, yaşları 60 ile 80 arası değişen 399 hastaya, sekiz siklus boyunca her üç haftada bir standart CHOP kemoterapisi (1. günde siklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup>, doksorubisin 50 mg/m<sup>2</sup>, vinkristin 1.4 mg/m<sup>2</sup> ile maksimum 2 mg'a kadar ve 1-5. günlerde prednizolon 40 mg/m<sup>2</sup>/gün) veya 375 mg/m<sup>2</sup> MABTHERA + CHOP (R-CHOP) verilmiştir. MABTHERA tedavi siklusunun birinci gününde uygulanmıştır.

Nihai etkinlik analizi randomize edilen tüm hastaları (197 CHOP, 202 R-CHOP) kapsamıştır ve ortalama izleme süresi yaklaşık 31 aydır. İki tedavi grubu, başlangıç düzeyi özellikleri ve hastalık durumu bakımından iyi dengelenmiştir. Nihai analiz, R-CHOP tedavisinin olaysız geçen sağkalım süresini (primer etkinlik parametresi, buradaki olaylar ölüm, nüks veya lenfoma ilerlemesi ya da yeni bir anti-lenfoma tedavisinin tesis edilmesidir) önemli oranda uzattığını doğrulamıştır (p=0.0001). Medyan olaysız sağkalım süresine ilişkin Kaplan-Meier tahminlerine göre, CHOP kolundaki 13 ay ile, R-CHOP kolunda 35 ayın karşılaştırılması riskin %41 azaldığını göstermektedir. 24. ayda, genel sağkalıma ilişkin tahminler CHOP kolundaki %57.4'lük orana kıyasla R-CHOP kolunda %68.2 olarak bulunmuştur. Medyan 60 aylık izleme süresi ile gerçekleştirilen daha sonraki bir genel sağkalım süresi analizi, R-CHOP tedavisinin CHOP tedavisinden daha yararlı olduğunu doğrulamış (p=0.0071) ve riskin %32 azaldığını göstermiştir.

Tüm sekonder parametrelerin analizi (yanıt oranları, progresyonsuz sağkalım, hastaliksız sağkalım, yanıt süresi), CHOP ile karşılaştırıldığında R-CHOP tedavisinin etkisini doğrulamıştır. 8. sikludan 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-septomları, geniş hacimli hastalık, ektranodal hastalık, kemik iliği tutulumu), olaysız sağkalım ve genel sağkalıma ilişkin risk oranları (R-CHOP'ye karşılık CHOP) sırasıyla 0.83 ve 0.95'den daha az bulunmuştur. Yaşa göre ayarlanmış IPI'ye göre R-CHOP, hem yüksek hem de düşük risk taşıyan hastalarda, sonuçta ulaşılan iyileşme düzeyiyle ilişkili bulunmuştur.

### ***Daha önce tedavi edilmemiş ve relaps/refrakter kronik lenfositik lösemi***

Açık etiketli randomize iki çalışmada, daha önce tedavi görmemiş toplam 817 KLL hastası ve 552 relaps/refrakter KLL hastası, 6 kür için 4 haftada bir FC kemoterapi (fludarabin 25mg/m<sup>2</sup>, siklofosfamid 250 mg/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> dozunda ve sonraki her tedavi kürünün 1. gününde 500 mg/ m<sup>2</sup> dozunda uygulanmıştır. Etkililik için birinci basamak çalışmasında (Tablo 4) ve (Tablo 5) toplam 810 hasta (403 R-FC, 407 FC), relaps/refrakter çalışmada da (Tablo 6) 552 hasta (276 R-FC, 276 FC) analiz edilmiştir.

Birinci basamak çalışmasında, 20.7'lik medyan gözlem süresi sonunda, medyan progresyonsuz sağkalım (primer sonlanım noktası) R-FC grubunda 40 ay iken FC grubunda 32 aydır (p < 0.0001, log-rank testi) (Tablo 7). Genel sağkalım analizi, R-FC kolu (p=0.0427, log-rank testi) lehine iyileşmiş bir sağkalım göstermiştir. Bu sonuçlar uzun süreli takip ile de konfirme edilmiştir; 48.1 aylık medyan gözlem süresi sonunda,

medyan PFS R-FC grubunda 55 ay ve FC grubunda 33 aydır ( $p < 0.0001$ , log-rank testi), genel sağkalım analizi, yalnızca FC kemoterapisi kullanılan kola göre, R-FC kolu lehine belirgin bir fayda göstermeye devam etmiştir ( $p=0.0319$ , log-rank testi). PFS açısından fayda, başlangıçtaki hastalık riskine göre analiz edilen hasta alt gruplarının çoğunda tutarlı olarak gözlenmiştir (örneğin Binet A-C evreleri) ve uzun süreli takip ile konfirme edilmiştir (Tablo 5).

**Tablo 4. Kronik lenfositik lösemnin birinci basamak tedavisi - Tek başına FC'ye kıyasla MABTHERA artı FC için etkinlik sonuçlarına genel bakış (medyan gözlem süresi 20.7 ay)**

Etkinlik Parametresi	Olaya Kadar Geçen Medyan Süre için Kaplan-Meier			Risk oranı
	FC (n=407)	R-FC (n=403)	Log-sıra p değeri	
Progresyonsuz sağkalım (PFS)	32.2 (32.8)***	39.8 (55.3)***	< 0.0001 (< 0.0001)***	0.56 (0.55)***
Genel Sağkalım	NR (NR)***	NR (NR)***	0.0427 (0.0319)***	0.64 (0.73)***
Olaysız Sağkalım	31.1 (31.3)***	39.8 (51.8)***	< 0.0001 (< 0.0001)***	0.55 (0.56)***
Cevap oranı (TY, nKY veya KY)	%72.7	%86.1	< 0.0001	n.a.
TY oranları	%17.2	%36.0	< 0.0001	n.a.
Cevap süresi (DoR)	34.7 (36.2)***	40.2 (57.3)***	0.0040 (< 0.0001)***	0.61 (0.56)***
Hastaliksız sağkalım (DFS)**	NR (48.9)***	NR (60.3)***	0.7882 (0.0520)***	0.93 (0.69)***
Yeni KLL tedavisine kadar geçen süre	NR (47.2)***	NR (69.7)***	0.0052 (< 0.0001)***	0.65 (0.58)***

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

NR: ulaşılmadı;

n.a. uygulanamaz

\*: Yalnızca TY, nKY veya KY elde edilen hastalar için tedavi sonu yanıtı olarak geçerlidir;

\*\* : Yalnızca TY elde edilen hastalar için tedavi sonu yanıtı olarak geçerlidir;

\*\*\*: Parantez içindeki rakamlar 48.1 aylık medyan gözlem süresine karşılık gelir (ITT popülasyonu: 409 FC, 408 R-FC)



**Tablo 5. Binet evresine göre (ITT) progresyonsuz sağkalım risk oranı-medyan gözlem süresi 20.7 ay**

Progresyonsuz sağkalım (PFS)	Hasta sayısı		Risk oranı (%95 CI)	Log-Rank p değeri
	FC	R-FC		
Binet Evre A	22 (22)*	18 (18)*	0.13 (0.03; 0.61) (0.39 (0.15; 0.98))*	0.0025 (0.0370)*
Binet Evre B	257 (259)*	259 (263)*	0.45 (0.32; 0.63) (0.52 (0.41; 0.66))*	<0.0001 (<0.0001)*
Binet Evre C	126 (126)*	125 (126)*	0.88 (0.58; 1.33) (0.68 (0.49; 0.95))*	0.5341 (0.0215)*

CI: Güven aralığı

*\*Kalın parantez içindeki değerler 48.1 aylık medyan gözlem süresine karşılık gelir (ITT popülasyonu: 409 FC, 408 R-FC)*

### Relaps/refrakter kronik lenfositik lösemi

Relaps/refrakter çalışmada, R-FC grubunda medyan progresyonsuz sağkalım (primer sonlanım noktası) 30.6 ay iken FC grubunda 20.6 aydır (p = 0.0002, log-rank testi). PFS açısından fayda, başlangıçtaki hastalık riskine göre analiz edilen hasta alt gruplarının çoğunda gözlenmiştir. R-FC kolunda FC koluna kıyasla, genel sağkalımda (OS) az fakat belirgin olmayan bir artış bildirilmiştir.

**Tablo 6. Relaps/refrakter kronik lenfositik lösemninin tedavisi - Tek başına FC'ye kıyasla MABTHERA-FC için etkinlik sonuçlarına genel bakış (medyan gözlem süresi 25.3 ay)**

Etkinlik Parametresi	Olaya Kadar Geçen Medyan Süre için Kaplan-Meier Tahmini (Ay)			Risk Azaltımı
	FC (n=276)	R-FC (n=276)	Log-sıra p değeri	
Progresyonsuz sağkalım (PFS)	20.6	30.6	0.0002	%35
Genel Sağkalım	51.9	ulaşamadı	0.2874	%17
Olaysız Sağkalım	19.3	28.7	0.0002	%36
Yanıt oranı (TY, nKY veya KY)	%58.0	%69.9	0.0034	uygulanabilir değil
TY oranları	%13.0	%24.3	0.0007	uygulanabilir değil
Yanıt süresi*	27.6	39.6	0.0252	%31
Hastaliksız sağkalım (DFS)**	42.2	39.6	0.8842	-%6
Yeni KLL tedavisine kadar geçen süre	34.2	ulaşamadı	0.0024	%35

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

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

\*\* : Yalnızca TY elde edilen hastalar için geçerlidir

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

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### Emilim:

Uygulama şekli nedeniyle veri yoktur.

### Biyotransformasyon:

Uygulama şekli nedeniyle veri yoktur.

### Dağılım ve Eliminasyon:

#### *Hodgkin-dışı lenfoma*

Tek bir ajan olarak ya da CHOP tedavisi ile kombinasyonda rituksimabın tek ya da çoklu infüzyonlarını alan 298 NHL hastasının farmakokinetik analizine dayanarak, muhtemelen B hücreleri ya da tümör yükünün katkıda bulunduğu spesifik olmayan klerensin (KL<sub>1</sub>), spesifik klerensin (KL<sub>2</sub>) tipik hasta grubu tahminleri ve santral dağılım hacmi (V<sub>1</sub>), sırasıyla 0.14 L/gün, 0.59 L/ gün ve 2.7 L'dir. Rituksimab'ın tahmin edilen medyan terminal eliminasyon yarı ömrü 22 gündür (aralık, 6.1 ila 52 gün). Rituksimabın, 4 haftalık dozlar halinde 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. infüzyon olarak verildiği 161 hastadan elde edilen verilerde KL<sub>2</sub>'sindeki değişkenliğin bir kısmına başlangıç CD19-pozitif hücre sayısı ve ölçülebilir tümör lezyonlarının boyutu katkıda bulunmuştur. Daha yüksek CD19-pozitif hücre sayısı ya da tümör lezyonları olan hastaların daha yüksek KL<sub>2</sub>'si olmuştur. Bununla birlikte, CD19-pozitif hücre sayısı ve tümör lezyonu boyutu için düzeltme yapıldıktan sonra, KL<sub>2</sub> için bireyler arası değişkenliğin büyük kısmı aynen kalmıştır. V<sub>1</sub>, vücut yüzey alanı (BSA) ve CHOP tedavisi ile değişmiştir. Sırasıyla, BSA'daki aralık (1.53 ila 2.32 m<sup>2</sup>) ve eşzamanlı CHOP tedavisinin katkıda bulunduğu V<sub>1</sub>'deki (%27.1 ve %19.0) bu değişkenlik, göreceli olarak küçüktür.

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

375 mg/m<sup>2</sup>'lik dozdaki rituksimab, daha önce rituksimab almamış olan 203 NHL hastasına 4 doz için haftada bir i.v. infüzyon olarak uygulanmıştır. Dördüncü infüzyonu takiben ortalama C<sub>maks</sub> 486 mikrogram/mL'dir (aralık, 77.5 ila 996.6 mikrogram/mL). Ritüksimab'ın tepe ve direkt serum seviyeleri, sirkülasyondaki CD19-pozitif B hücrelerinin sayısı ve hastalık yükü ölçümleri için bazal değerleri ile ters ilişkilidir. Medyan kararlı serum seviyeleri, yanıt vermeyenlere kıyasla yanıt verenler için daha yüksektir. Serum seviyeleri, alt tip A'lılara kıyaslandığında Uluslararası Çalışma Formülasyonu (IWF) alt tip B, C ve D'li hastalarda daha yüksektir. Ritüksimab son

tedavinin tamamlanmasından 3-6 ay sonra hastaların serumunda saptanabilecek düzeydedir.

375 mg/m<sup>2</sup>'lik bir dozda rituksimab, NHL'li 37 hastaya 8 doz için haftada bir i.v. infüzyon olarak uygulanmıştır. Ortalama C<sub>maks.</sub> başarılı her bir infüzyonla artmış ve ilk infüzyondan sonra 243 mikrogram/mL'ye (aralık, 16–582 mikrogram/mL) sekizinci infüzyondan sonra ise 550 mikrogram/mL'ye (aralık, 171–1177 mikrogram/mL) çıkmıştır..

6 kür CHOP kemoterapisi ile kombinasyonda, 375 mg/m<sup>2</sup>'lik 6 infüzyon olarak uygulandığında rituksimab'ın farmakokinetik profili, tek başına rituksimab ile gözlenenle benzerdir.

### *Kronik Lenfositik Lösemi*

Rituksimab KLL hastalarında, fludarabin ve siklofosfamid ile kombinasyon halinde, IV infüzyon olarak ilk kürde 375 mg/m<sup>2</sup>, sonraki 5 kürün her birinde 500 mg/m<sup>2</sup>'ye artırılarak uygulanmıştır. Beşinci 500 mg/m<sup>2</sup>'lik infüzyondan sonra ortalama C<sub>maks.</sub> (n=15), 408 mikrogram/mL'dir (97-764 mikrogram/mL aralığında)

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalara ait farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Veri yoktur.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

- Sodyum sitrat dihidrat: 7.35 mg/mL
- Sodyum klorür : 9.0 mg/ mL
- Sodyum hidroksit : pH ayarı için y.m.
- Polisorbitat 80
- Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)
- Enjeksiyonluk su

### **6.2 Geçimsizlikler**

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

### **6.3 Raf ömrü**

30 ay.

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

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

Seyreltilmiş ürünlerin saklaması için:

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

## 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

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

MABTHERA berrak ve renksiz bir sıvı olup steril, koruyucu maddeler içermeyen, pirojen olmayan, tek dozluk flakonlarda bulunur. Gerekli miktarda MABTHERA'yı aseptik koşullarda çekiniz ve içinde steril, pirojen bulundurmayan, %0.9'luk sodyum klorürün veya %5'lik dekstrozun sudaki çözeltisinden bulunan bir infüzyon torbasında, hesaplanmış olan 1-4 mg/mL'lik rituksimab konsantrasyonuna ulaşınca dek seyreltiniz. Çözeltiyi karıştırmak için, torbayı köpük oluşumunu önleyecek şekilde nazikçe ters çeviriniz.

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

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

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

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

## 7. RUHSAT SAHİBİ

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

## 8. RUHSAT NUMARASI

112/18

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsatlandırma tarihi: 3 Nisan 2002

Ruhsat yenileme tarihi: 17 Aralık 2009

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**