

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

TRUXIMA 500 mg/50 mL iv infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre

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 immünoglobulin sunan, genetik mühendisliği ile üretilen kimerik fare/insan monoklonal antikorudur. Antikor, memelilerin (Çin hamster over hücresi) hücre süspansiyon kültüründe üretilir ve spesifik viral inaktivasyon ve çıkarma prosedürlerini içerecek şekilde afinite kromatografisi ve iyon değiştirme ile saflaştırılan bir biyobenzerdir.

Yardımcı maddeler:

- Tri-sodyum sitrat dihidrat : 7.36 mg/mL
- Sodyum klorür : 9.0 mg/mL

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)

TRUXIMA'nın,

- Nükseden veya kemorezistan CD20 pozitif foliküler lenfoma, difüz büyük B hücreli lenfoma, mantle hücreli lenfoma tanımlı 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 standart kemoterapi şemalarına ek olarak kullanımı endikedir.

Kronik lenfositik lösemi (KLL)

Birinci basamak

TRUXIMA, tedavi endikasyonu olan, performans durumu iyi olan (ECOG 0-1), 17p 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)

TRUXIMA metotreksat ile kombinasyon halinde aktif romatoid artriti bulunan ve bir veya daha fazla tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörü tedavilerine karşın hastalığı aktif kalan (DAS 28 skoru > 5.1) veya hastalığı aktif olmasına karşın (DAS 28 skoru > 5.1) TNF inhibitörü başlanması uygun olmayan/görülmeven veya TNF inhibitörlerine karşı intoleransı olan hastalarda endikedir.

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

Granülomatoz polianjiitis (Wegener) (GPA) ve mikroskopik polianjiitis (MPA)

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

TRUXIMA, acil uygulama için tüm resüsitasyon olanaklarının bulunduğu bir ortamda deneyimli bir sağlık mesleği mensubunun yakın gözetimi altında uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Her TRUXIMA 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, TRUXIMA glukokortikoid içeren kemoterapiyle kombinasyon halinde verilmiyorsa, glukokortikoidlerle premedikasyon göz önünde bulundurulmalıdır.

Romatoid artrit hastalarında infüzyonla ilişkili reaksiyonların sıklığını ve ciddiyetini azaltmak için her TRUXIMA infüzyonundan 30 dakika önce tamamlanacak şekilde 100 mg i.v. metilprednizolon uygulanmalıdır.

Granülomatoz polianjiitis (Wegener) ve mikroskopik polianjiitis hastalarında TRUXIMA'nın ilk infüzyonundan önce 1 ila 3 günlük 1.000 mg i.v./gün metilprednizolon önerilmektedir (metilprednizolonun son dozu TRUXIMA'nın ilk infüzyonu ile aynı günde verilebilir). Ardından TRUXIMA tedavisi sırasında ve sonrasında oral prednizon 1 mg/kg/gün (en fazla 80 mg/gün ve daha sonra klinik duruma göre mümkün olduğunca hızlı bir şekilde azaltılır) uygulanmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hodgkin-dışı lenfoma

Foliküler Hodgkin-dışı lenfoma:

Kombinasyon tedavisi

Önceden tedavi edilmemiş veya relaps/refrakter (nükseden/dirençli) foliküler lenfoma hastalarının indüksiyon tedavisinde, kemoterapi ile kombinasyon halinde önerilen TRUXIMA dozu, her kürde 375 mg/m² vücut yüzey alanı olacak şekilde en fazla 8 kürdür.

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

İdame tedavisi

Önceden tedavi edilmemiş foliküler lenfoma

Daha önce tedavi edilmemiş evre III-IV foliküler lenfomalı hastalarda kemoterapi ile kombinasyon halinde tedaviyi takiben en az kısmi yanıt alınan hastalarda idame tedavisi olarak 3 ayda bir 375 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda, hastalık ilerleyene kadar ya da en fazla 2 yıl süreyle ve en fazla 8 siklus halinde uygulanır.

Relaps/refrakter (nükseden/dirençli) foliküler lenfoma

Daha önce rituximab ile kombine kemoterapi tedavi uygulanmış ve en az kısmi yanıt alınmış relaps veya refrakter foliküler lenfoma olgularının idame tedavisinde 3 ayda bir 375 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda, hastalık ilerleyene kadar ya da en fazla 2 yıl süreyle ve en fazla 8 siklus halinde uygulanır.

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 TRUXIMA 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 TRUXIMA monoterapisi ile geçmiş tedaviye yanıt veren hastalarda TRUXIMA 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

TRUXIMA, CHOP (siklofosamid, doksorubisin, prednizon ve vinkristin) kemoterapisi ile kombinasyon şeklinde kullanılmalıdır. Önerilen TRUXIMA 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, TRUXIMA uygulandıktan sonra verilmelidir. Difüz büyük B hücreli Hodgkin-dışı lenfomada diğer kemoterapilerle kombinasyon halinde TRUXIMA'nın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Tedavi sırasında doz ayarlamaları

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

Kronik lenfositik lösemi (KLL)

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

Daha önce tedavi edilmemiş ve relaps/refrakter hastalar için kemoterapiyle kombinasyon halinde önerilen TRUXIMA dozu, toplam 6 kür olmak üzere, ilk tedavi kürünün 0. gününde uygulanan 375 mg/m^2 vücut yüzey alanı ve sonrasındaki her kürün 1. gününde uygulanan 500 mg/m^2 vücut yüzey alanıdır. Kemoterapi, TRUXIMA infüzyonundan sonra verilmelidir.

Romatoid artrit (RA)

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

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 genellikle 16 ile 24 hafta içinde alındığını göstermektedir. Bu zaman aralığında hiçbir terapötik yarar kanıtı göstermeyen hastalarda devam edilecek tedavi dikkatle yeniden değerlendirilmelidir.

Granülomatoz polianjiit (Wegener) (GPA) ve mikroskobik polianjiit (MPA)

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

GPA veya MPA hastalarına TRUXIMA tedavisi sırasında ve sonrasında uygun şekilde Pnömosistis jiroveci pnömoni (PCP) profilaksisi önerilmektedir.

Uygulama şekli:

TRUXIMA sadece ona ayrılmış damar yoluyla, tek başına intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır. TRUXIMA tüm resüsitasyon olanaklarının eksiksiz olarak hazır bulunduğu bir sağlık kuruluşunda 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 salıverilme sendromu başlaması açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Özellikle şiddetli dispne, bronkospazm veya hipoksi şeklinde şiddetli reaksiyon belirtileri gelişen hastalarda infüzyon derhal kesilmelidir. Hodgkin-dışı lenfomalı hastalar daha sonra, uygun laboratuvar testleri ile tümör lizis sendromu belirtileri açısından ve göğüs röntgeni ile pulmoner infiltrasyon açısından değerlendirilmelidir. Semptomlar tamamen düzeline kadar ve laboratuvar değerleriyle göğüs röntgeni bulguları normalleşene dek tüm hastalarda infüzyona tekrar başlanmamalıdır. Ayrıca infüzyona başlangıç olarak daha önce uygulananın en çok yarısı kadar bir hızda yeniden başlanmalıdır.

Aynı şiddetli advers reaksiyonlar ikinci kez meydana gelirse tedavinin durdurulması yönünde bir karar vaka bazında ciddi olarak düşünülmelidir.

Hafif veya orta dereceli infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (IRR) (Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler), 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 İnfüzyonlar

Tüm endikasyonlar

Sonraki TRUXIMA 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 takip eden, daha hızlı, infüzyon programı

Hastalarda, standart infüzyon programına göre uygulanan 1.000 mg'lık rituximab dozunun ilk ve 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 ve adolesanlar:

18 yaşın altındaki çocuklarda TRUXIMA'nın güvenliliği ve etkililiği ortaya konulmamıştır. Yeterli veri yoktur. Çocuklarda ve adolesanlarda (18 yaş altı) kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

TRUXIMA'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

TRUXIMA'nın romatoid artrit, granülomatoz polianjiit (Wegener) (GPA) ve mikroskopik polianjiitiste (MPA) kullanım için kontrendike olduğu durumlar:

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UYARILAR

Diğer tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi TRUXIMA için de potansiyel immünojenisite riski söz konusudur.

Ölümcül İnfüzyon Reaksiyonları

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

Tümör Lizis Sendromu (TLS)

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

Ciddi Mukokütanöz Reaksiyonlar

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

Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML)

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

Hepatit B Virüs (HBV) Reaktivasyonu

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

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)

TRUXIMA'nın kullanımı sonrasında çok seyrek ölümcül progresif multifokal lökoensefalopati (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 beyin-omurilik sıvısı (BOS) testi ve tekrarlı nörolojik değerlendirmeler dahil detaylı muayene dikkate alınmalıdır.

Hekim, özellikle hastanın fark etmeyebileceği PML semptomları (örn. bilişsel, nörolojik veya psikiyatrik semptomlar) açısından dikkatli olmalıdır. Hastanın farkında olmadığı semptomları fark edebilmeleri nedeniyle, hastaların ayrıca eşleri ve hastaya bakanlar tedavi konusunda bilgilendirilmelidirler.

Eğer bir hastada PML gelişirse, dozlama kalıcı şekilde durdurulmalıdır.

PML olan bağıışıklığı zayıflamış hastalarda immün sistemin yeniden düzenlenmesi ardından, stabilizasyon veya sonuçlarda iyileşme olduğu görülmüştür. PML'nin erken saptanmasının ve TRUXIMA tedavisinin askıya alınmasının benzer stabilizasyon veya sonuçlarda iyileşme sağlayıp sağlamayacağı bilinmemektedir.

Hodgkin dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemi

İnfüzyon reaksiyonları

TRUXIMA sitokinlerin ve/veya diğer kimyasal araçların salınması ile bağlantılı olabilecek infüzyon reaksiyonları ile ilişkilendirilmektedir. Sitokin salıverilme sendromu klinik olarak akut aşırı duyarlılık reaksiyonlarından ayırt edilemeyebilir.

Sitokin salıverilme sendromu, tümör lizis sendromu ve anafilaktik ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarını içeren reaksiyonlar topluluğu aşağıda tarif edilmiştir.

Rituximabın intravenöz formülasyonunun pazarlama sonrası deneyimlerde kullanımı esnasında, ilk intravenöz rituximab infüzyonunun başlamasının ardından 30 dakika ila 2 saat içerisinde başlayan ve ölümlü sonuçlanan ciddi infüzyon reaksiyonları rapor edilmiştir. Bunlar pulmoner olaylar ile karakterizedir ve bazı vakalarda ateş, titreme, kasılma, hipotansiyon, ürtiker, anjiyoödem ve diğer semptomlara ek olarak hızlı tümör lizis ve tümör lizis sendromu özelliklerini de içermiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

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 zayıf sonuçlar açısından 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 Pozoloji ve uygulama şekli) ve bu hastalara agresif semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Klinik semptomlarda başta görülen iyileşmenin ardından kötüleşme olabileceğinden, bu hastalar tümör lizis sendromu ve pulmoner infiltrasyon geçene kadar veya dışlanana kadar yakından izlenmelidir. Belirtilerin ve semptomların tamamen ortadan kalkması ardından hastalara uygulanan tedavi, nadiren şiddetli sitokin salıverilme sendromunun tekrarlamasıyla sonuçlanmıştır.

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 İstenmeyen etkiler). Bu semptomlar genellikle rituximab 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. TRUXIMA uygulaması sırasındaki alerjik reaksiyon olgularında acil kullanım için, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tedavisine yönelik ilaçlar 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.

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

Kardiyak hastalıklar

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

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

Enfeksiyonlar

TRUXIMA tedavisi sırasında ölümcül, ciddi enfeksiyonlar meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). TRUXIMA aktif, şiddetli enfeksiyonu (örn. tüberküloz, sepsis ve fırsatçı enfeksiyonlar, bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar) 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 İstenmeyen etkiler).

Rituximab alan olgularda, ölümle 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, rituximab tedavisinin ayrıca primer hepatit B enfeksiyonlarının sonucunu kötüleştirmediğini göstermektedir. TRUXIMA 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 TRUXIMA 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 TRUXIMA’nın pazarlama sonrası kullanımı sırasında çok seyrek progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir (bkz, Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Hastaların büyük çoğunluğu rituximabı kemoterapi ile birlikte veya hematopoetik kök hücre transplantasyonunun bir parçası olarak almışlardır.

İmmünizasyonlar

NHL ve KLL hastalarında, TRUXIMA tedavisini takiben canlı viral aşılarla yapılan immünizasyonun güvenliliği üzerinde çalışma yapılmamıştır ve canlı virüs aşılarıyla aşılama yapılması önerilmemektedir. TRUXIMA ile tedavi edilen hastalar canlı olmayan aşılarla aşılanabilirler. Ancak canlı olmayan aşılar yanıt oranları düşebilir. Randomize olmayan bir çalışmada monoterapi olarak rituximab 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) daha düşük oranda aşı yanıtı gerçekleşmiştir. Her iki hastalık arasındaki benzerlikler dikkate alındığında, KLL olan hastalar için benzer bulgular öngörülebilir fakat klinik çalışmalarda incelenmemiştir.

Bir grup antijene karşı (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeği) ortalama tedavi öncesi antikor titreleri rituximab 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 İstenmeyen etkiler). Bu gibi durumlarda olayın TRUXIMA ile ilişkili olduğundan şüpheleniliyorsa tedavi kalıcı olarak durdurulmalıdır.

Romatoid artrit, polianjiitisi olan granülomatoz ve mikroskobik polianjiitisi

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

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

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

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

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 İstenmeyen etkiler). Bildirilen reaksiyonlar TRUXIMA 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, TRUXIMA 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.

TRUXIMA uygulaması sırasındaki alerjik reaksiyon olgularında acil kullanım için, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tedavisine yönelik ilaçlar 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 TRUXIMA kullanımıyla ilgili güvenlilik verisi bulunmamaktadır. Rituximab ile tedavi edilen hastalarda, atriyal fibrilasyon ve flutter ile anjina pectoris gibi önceden mevcut olan iskemik kardiyak koşulların belirti verdiği gözlemlenmiştir. Bu sebeple, TRUXIMA tedavisinden önce, bilinen bir kardiyak öyküsü olan ve önceden kardiyopulmoner advers reaksiyon yaşamış olan hastalarda, infüzyon reaksiyonlarından kaynaklanan kardiyovasküler komplikasyonların riski dikkate alınmalı ve hastalar uygulama sırasında dikkatle gözlenmelidir. Rituximab infüzyonu sırasında hipotansiyon oluşabileceğinden, TRUXIMA infüzyonu öncesindeki 12 saatlik süre boyunca herhangi bir antihipertansif ilacın alınmamış olmasına dikkat edilmelidir.

Polianjiitisi olan granülomatoz ve mikroskobik polianjiitisi bulunan hastalarda infüzyonla ilgili reaksiyonlar, klinik çalışmalarda romatoid artrit hastalarında görülenlere benzer olmuştur (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Kardiyak hastalıklar

Rituximab 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 infüzyonla ilgili reaksiyonlar).

Enfeksiyonlar

TRUXIMA'nın etki mekanizması ve B hücrelerinin normal immün cevabın sürdürülmesinde önemli rol oynaması bilgisine dayanarak, TRUXIMA tedavisi ardından hastalarda artan enfeksiyon riski taşımaktadır (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler). TRUXIMA tedavisi sırasında ölümcül, ciddi enfeksiyonlar meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). TRUXIMA aktif, şiddetli enfeksiyonu (örn. tüberküloz, sepsis ve fırsatçı enfeksiyonlar, bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar) 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 İstenmeyen etkiler). TRUXIMA tedavisine başlanmadan önce immünoglobulin düzeylerinin saptanması önerilir.

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

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

Hepatit B Enfeksiyonları

Rituximab alan romatoid artrit, polianjiitis olan granülomatoz ve mikroskopik polianjiitis hastalarında, ölümlü sonuçlananlar da dahil olmak üzere hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir.

TRUXIMA ile tedaviye başlanmadan önce bütün hastalar (sadece HBV enfeksiyon riski olanlar değil) Hepatit B virüsü (HBV) açısından taramalıdır. 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 TRUXIMA 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 nötropeni

Rituximab ile tedaviye başlanmadan önce ve tedavinin sonlandırılması ardından 6 aya kadar düzenli olarak ve enfeksiyon belirti veya semptomlarının görülmesi durumunda, kan nötrofil ölçümü yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Deri reaksiyonları

Toksik Epidermal Nekroliz (Lyell Sendromu) ve Stevens-Johnson Sendromu gibi bazılarının ölümcül sonuçları olabilen ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen

etkiler). Bu gibi durumlarda olayın TRUXIMA ile ilişkili olduğundan şüpheleniliyorsa tedavi kalıcı olarak durdurulmalıdır.

İmmünizasyon

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

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

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

Romatoid artritte rituximab tekrar tedavisindeki bir yıldan uzun tecrübeye göre, S. pneumoniae, 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

TRUXIMA'nın, romatoid artrit endikasyonu ve pozoloji altında belirtilenler dışındaki antiromatizmal tedavilerle eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir.

TRUXIMA'yı takiben diğer DMARD'ların (TNF inhibitörleri ve diğer biyolojik maddeler dahil) ardışık kullanımının güvenliliğini tam olarak değerlendirmek için klinik çalışmalardan sağlanan veriler kısıtlıdır (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Mevcut veriler, daha önce rituximab tedavisi uygulanan hastalarda bu tip tedaviler kullanıldığında klinik önemli enfeksiyonların oranının değişmediğini göstermektedir, ancak TRUXIMA 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 rituximab ile sınırlı deneyimler vardır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Mevcut veriler malignite riskinde herhangi bir artış olduğunu düşündürmemektedir. Ancak solid tümör gelişimine ilişkin olası risk göz ardı edilemez.

TRUXIMA, flakon başına yaklaşık 11.5 mmol (263.2 mg) sodyum ihtiva eder. Sodyum miktarı 1 mmol'den (23 mg) fazladır. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Biyolojik tıbbi 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

TRUXIMA ile olası ilaç etkileşimleri konusunda sınırlı veri vardır.

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

Romatoid artrit hastalarında metotreksatla kombine kullanım rituximabın farmakokinetiği üzerinde etkili olmamıştır.

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

Romatoid artrit klinik çalışma programında, 283 hasta rituximabı takiben bir sonraki tedavilerini diğer biyolojik bir DMARD ile almıştır. Bu hastalarda rituximab tedavisi sırasında klinik olarak alakalı enfeksiyon oranı, 100 hasta yılı başına 6.01 iken, sonraki tedavi olarak biyolojik DMARD almış hastalarda 100 hasta yılı başına 4.97'dir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Rituximabın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

IgG immüoglobulinlerinin plasenta engelini geçtiği bilinmektedir.

Anne vasıtasıyla TRUXIMA'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 rituximaba maruz kalmış olan bazı yenidoğanlarda geçici B hücre depleksyonu ve lenfositopeni bildirilmiştir. Benzer etkiler hayvan çalışmalarında da gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). Bu sebeplerle TRUXIMA, muhtemel faydalar riskten fazla olmadığı sürece gebe kadınlarda uygulanmamalıdır.

Rituximab gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Rituximabın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak maternal IgG'nin anne sütüne geçmesi ve rituximabın emziren maymunların sütünde saptanması nedeniyle, kadınlar TRUXIMA tedavisi sırasında ve TRUXIMA tedavisinden sonraki 12 ay boyunca bebeklerini emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilité

Hayvan çalışmalarında rituximabın üreme organları üzerinde zararlı bir etkisi olduğu görülmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TRUXIMA'nın araç veya makine kullanma becerisine etkisini belirleyecek çalışmalar yapılmamıştır, ancak farmakolojik aktivite ve bugüne kadar bildirilen yan etkiler rituximabın araç ve makine kullanımı üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını ya da göz ardı edilebilir etkilerinin olduğunu düşündürmektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti (Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemi)

Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemide rituximabın genel güvenlilik profili, klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası gözetimde yer alan hastalardan gelen verilere dayanmaktadır. Bu hastalar rituximab monoterapisiyle (indüksiyon tedavisi şeklinde veya indüksiyon tedavisini takiben idame tedavi şeklinde) veya kemoterapi ile kombinasyon halinde tedavi edilmiştir. Rituximab alan hastalarda en sık gözlenen advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler), hastaların çoğunluğunda ilk infüzyon sırasında oluşan infüzyonla ilişkili reaksiyonlar olmuştur. İnfüzyonla ilişkili semptomların insidansı, sonraki infüzyonlarla belirgin şekilde azalmıştır ve sekiz doz rituximabdan sonra %1'den düşük olmuştur.

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

En sık bildirilen veya gözlenen ciddi advers ilaç reaksiyonları:

- İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar (IRR) (sitokin salıverilme sendromu, tümör lizis sendromu dahil), bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
- Enfeksiyonlar, bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
- Kardiyovasküler olaylar, bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri olmuştur.

Bildirilen diğer ciddi AİR'ler hepatit B reaktivasyonunu ve PML'yi içermektedir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

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

Tablo 1: NHL ve KLL hastalığı olan, monoterapi/idame şeklinde veya kemoterapiyle kombinasyon halinde rituximab 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 Pnömosistis 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	disguzi		periferik nöropati, fasiyal sinir felci ⁵	kraniyal nöropati, diğer duyu organlarının kaybı ⁵

Göz hastalıkları		lakrimasyon bozukluğu, konjonktivit			ciddi 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 olaylar ^{4 ve 6}	kalp yetmezliği ^{4 ve 6}	
Vasküler hastalıklar		hipertansiyon, ortostatik hipotansiyon, hipotansiyon			vaskülit (ağırlıklı olarak kütanöz), lökositoklastik vaskülit	
Solunum, göğüs 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, bağ doku ve kemik 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, kızarıklık, kırıklık, soğuk algınlığı sendromu, +yorgunluk, +nöbet titremesi, +çoklu organ yetmezliği ⁴	infüzyon yeri ağrısı			
Araştırmalar	azalmış IgG düzeyleri					

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 kraniyal nöropati belirti ve semptomları. Rituximab 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 rituximab kollarında benzer ya da daha düşük oranda rapor edilmiştir: hematotoksisite, nötroopenik enfeksiyon, üriner sistem enfeksiyonu, duyuusal bozukluk, pireksi.

Seçilen advers reaksiyonların tarifi

Rituximab ile ilgili klinik çalışmalarda hastaların %50’sinden fazlasında infüzyon ile ilişkili bir reaksiyonu düşündüren belirtiler ve semptomlar bildirilmiş ve bunlar çoğunlukla ilk infüzyon sırasında ve genelde ilk bir iki saat içinde görülmüştür. Bu belirtiler çoğunlukla ateş, titreme ve kasılmadan oluşmaktadır. Diğer semptomlar ise kızarıklık, 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 trombotopenidir. Anjina pectoris veya konjestif kalp yetmezliği veya şiddetli kardiyak hastalıklar (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, infüzyon ile ilgili semptomların insidansı, sonraki infüzyonlarla önemli ölçüde azalmış ve rituximab içeren tedavinin sekizinci kürüyle %1’den daha aza inmiştir.

Enfeksiyonlar

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

Randomize çalışmaların rituximab içeren kolunda Herpes zoster’in yanı sıra lokalize olmuş kandida enfeksiyonları daha yüksek bir insidanda bildirilmiştir. Rituximab monoterapisi ile tedavi edilen hastaların %4’ünde şiddetli enfeksiyonlar raporlanmıştır. Gözlem grubu ile karşılaştırıldığında, rituximab 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

rituximab tedavisiyle bir kısmı ölümlerle sonuçlanan yeni, reaktif olan veya şiddetlenen diğer ciddi viral enfeksiyonlar rapor edilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu rituximabi kemoterapi ile birlikte veya hematopoetik kök hücre transplantasyonunun bir parçası olarak almışlardır. Bu çeşitli ciddi viral enfeksiyonlara herpes virüsleri nedeniyle oluşan enfeksiyonlar (sitomegalovirüs, Varisella zoster virüs ve Herpes simpleks virüs), JC virüs (Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)) ve Hepatit C virüsü örnek verilebilir. Klinik çalışmalarda hastalık progresyonundan ve tekrar tedaviden sonra ölüme neden olabilen PML (progresif multifokal lökoensefalopati) vakaları bildirilmiştir. Hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir, bunların çoğu sitotoksik kemoterapi ile birlikte rituximab alan hastalarda görülmüştür. Relaps/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 rituximaba maruz kalan hastalarda Kaposi sarkomunda 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 rituximab 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. Rituximab ile yapılan 2 yıla kadarki idame tedavisi sırasında, gözlem ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir insidanda lökopeni (%2'ye karşılık %5, evre 3/4) ve nötropeni (%4'e karşılık %10, evre 3/4) bildirilmiştir. Trombositopeni insidansı düşüktür (<1, evre 3/4) ve tedavi kolları arasında farklı değildir. Rituximabın kemoterapi ile birlikte kullanıldığı çalışmalarda tek başına kemoterapi ile karşılaştırıldığında evre 3/4 lökopeni (%79 CHOP'a karşılık %88 R- CHOP, %12 FC'ye karşılık %23 R-FC), nötropeni (%14 CVP'ye karşılık %24 R-CVP, %88 CHOP'a karşılık %97 R-CHOP, daha önce tedavi edilmemiş KLL'de %19 FC'ye karşılık %30 R-FC), pansitopeni (daha önce tedavi edilmemiş KLL'de %1 FC'ye karşılık %3 R-FC) genelde daha yüksek sıklıklarda bildirilmiştir. Ancak rituximab 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 relaps/refrakter KLL'de yapılan çalışmalar, rituximab 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. Rituximabın son infüzyonunun ardından dört haftadan daha uzun süre sonra bazı geç nötropeni vakaları bildirilmiştir. KLL birinci basamak çalışmasında, Binet C evresindeki hastalarda FC kolu ile karşılaştırıldığında (%71 FC'ye karşı %83 R-FC) R-FC kolunda daha fazla advers olay yaşanmıştır. Relaps/refrakter KLL çalışmasında, FC grubundaki hastaların %9'una karşılık R-FC grubunda hastaların %11'inde evre 3/4 trombositopeni bildirilmiştir.

Waldenström makroglobulinemi hastalarında rituximab 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

Rituximab 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 pektoris bildirilmiştir. İdame tedavisi sırasında, evre 3/4 kardiyak bozukluk insidansı rituximab ile tedavi edilen hastalar ve gözlem hastaları arasında karşılaştırılabilir. Gözlem grubunda görülen <%1 değer ile karşılaştırıldığında, rituximab 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 rituximabın 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 rituximab 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 relaps/refrakter çalışmanın (%4 R-FC, %4 FC) her ikisinde de evre 3 veya 4 toplam kardiyak bozukluk insidansı düşüktür.

Solunum sistemi

Bazıları ölüme sonuçlanabilen interstisyel akciğer hastalığı vakaları bildirilmiştir.

Nörolojik hastalıklar

Tedavi periyodu sırasında (en fazla sekiz kür R-CHOP'tan oluşan tedavi indüksiyonu fazı), 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 relaps/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) vakaları 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 rituximab alan hastalarda bazı vakalarda ölüme neden olabilen gastrointestinal perforasyon gözlenmiştir. Bu vakaların çoğunda rituximab, kemoterapi ile beraber uygulanmıştır.

IgG düzeyleri

Relaps/refrakter foliküler lenfomada rituximab idame tedavisinin değerlendirildiği klinik bir çalışmada, medyan IgG seviyeleri hem gözlem grubunda hem de rituximab 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 rituximab 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 rituximab grubunda yaklaşık %60 olmuştur.

Rituximab ile tedavi edilen pediatrik hastalarda hipogamaglobulinemi gözlemlenmiştir. Bazı vakalar şiddetlidir ve uzun-vadeli immünoglobülin ikame tedavisi gerekmiştir. Pediatrik hastalarda uzun vadeli B hücresi eksikliğinin sonuçları bilinmemektedir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok nadir olarak, sonuçları ölümcül olan Toksik Epidermal Nekroliz (Lyell Sendromu) ve Stevens-Johnson Sendromu bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Rituximab 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:

Rituximab 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)

Rituximab kombinasyon tedavisi

Geriyatrik popülasyon (≥65 yaş):

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

Güvenlilik profilinin özeti (romatoid artrit)

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

Rituximabın orta ila ciddi romatoid artrit (RA) olan hastalardaki güvenlilik profili, aşağıdaki bölümlerde özetlenmiştir. Klinik çalışmalarda 3100'den fazla hasta en az bir tedavi kürü almış ve 6 aydan 5 yıla kadar takip edilmiştir; bu hastalardan yaklaşık 2400 hasta iki veya daha fazla tedavi kürü almış, bunların da 1000'den fazlası 5 veya daha fazla kür almıştır. Pazarlama sonrası deneyimler sırasında toplanan güvenlilik bilgileri, rituximab klinik çalışmalarında görülmüş beklenen advers reaksiyon profilini yansıtmaktadır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım

uyarıları ve önlemleri).

Hastalar, metotreksata (10-25 mg/hafta) ek olarak, iki hafta arayla 2 x 1000 mg rituximab almıştır. Rituximab 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 ciddiye sırasında sunulmaktadır.

Rituximab 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 progresif multifokal lökoensefalopati (PML) (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) ve serum hastalığı benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir.

Tablo 2: Rituximab 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, kasılma, taşikardi, yorgunluk, orofarengal ağrı, periferik		³ İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar (genel ödem, bronkospazm, hırıltı, laringeal ödem, anjiyonörotik ödem, genel kaşıntı, anafilaksi, anafilaktoid reaksiyon)		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar					

Sistem Sınıfı	Organ	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Çok Seyrek
		ödem, eritem)				
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, bağ doku ve kemik hastalıkları			artralji / kas iskelet sisteminde ağrı, osteoartrit, bursit			
Araştırmalar		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

Seçilen advers reaksiyonların tarifi

Çoklu kürler

Çoklu tedavi kürlerinde, ilk uygulamayı takiben gözlenene benzer bir AİR profili görülmüştür.

İlk rituximab 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.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Klinik çalışmalarda rituximabın alımını takiben en sık bildirilen AİR'ler infüzyonla ilişkili reaksiyonlardır (IRR'ler) (Tablo 2'ye bakınız). Rituximab ile tedavi edilen 3189 hasta arasından 1135'inde (%36) en az bir IRR görülmüş ve hastaların 733/3189'unda (%23) rituximaba 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 Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Pazarlama sonrası ortamda, ölümcül sonuçlara neden olabilen infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlar bildirilmiştir.

Romatoid artritli hastalarda daha hızlı rituximab infüzyonunun güvenliliğinin değerlendirilmesi için tasarlanan bir klinik çalışmada, çalışmadaki ilk infüzyondan sonra 24 saat içinde ciddi bir IRR tecrübe etmeyen, orta şiddetli-ciddi aktif RA'ı olan hastaların rituximabı 2 saatlik bir intravenöz infüzyon şeklinde almasına izin verilmiştir. Geçmişte bir biyolojik tedaviye ciddi infüzyon reaksiyonu göstermiş olan hastaların katılmasına izin verilmemiştir. IRR'larının insidansı, tipi ve ciddiyeti geçmişte gözlenenler ile uyumlu olmuştur. Hiçbir ciddi IRR gözlenmemiştir.

Enfeksiyonlar

Genel enfeksiyon oranı, rituximab ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta yılında yaklaşık 94'tür. Enfeksiyonlar genelde hafif-orta şiddetlidir ve çoğunlukla üst solunum yolları enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonlarından oluşmaktadır. Ciddi veya i.v. antibiyotik uygulaması gerektiren enfeksiyonların insidansı, 100 hasta yılında yaklaşık 4'tür. Ciddi enfeksiyon oranı, rituximabın çoklu tedavi kürlerinden sonra herhangi bir önemli artış göstermemiştir. Klinik çalışmalar sırasında, kontrol kolları ile karşılaştırıldığında rituximab kollarında benzer insidansta alt solunum yolları enfeksiyonları (pnömoni dahil) bildirilmiştir.

Otoimmün hastalıkların tedavisi için rituximab 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 rituximab alan RA hastalarında da hepatit B enfeksiyonu reaktivasyonu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Kardiyovasküler advers reaksiyonlar

Plasebo ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta yılında 1.3 oranında görülme oranı ile karşılaştırıldığında, rituximab 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 reversibl ensefalopati sendromu (PRES) / reversibl posterior lökoensefalopati sendromu (RPLS) olguları bildirilmiştir. Belirti ve semptomlar; hipertansiyon ile birlikte veya hipertansiyon olmaksızın görme bozukluğu, baş ağrısı, nöbetler ve mental durumda değişikliğini içermiştir. PRES/RPLS tanısının beyin görüntülemesi ile doğrulanması gerekmektedir. Bildirilen olgularda, hastanın alta yatan hastalığı, hipertansiyon, immünoşüpresif tedavi ve/veya kemoterapi dahil olmak üzere PRES/RPLS için bilinen risk faktörleri görülmüştür.

Nötröpeni

Rituximab tedavisiyle nötropeni olayları gözlenmiş olup, çoğunluğu geçici ve hafif- orta şiddette olmuştur. Nötropeni, rituximab uygulamasından aylar sonra oluşabilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Klinik çalışmaların plasebo kontrollü dönemlerinde, rituximab tedavisi alan hastaların %0.94'ünde (13/1382) 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

Çok nadir olarak, sonuçları ölümcül olan Toksik Epidermal Nekroliz (Lyell Sendromu) ve Stevens-Johnson Sendromu bildirilmiştir.

Laboratuvar anormallikleri

Rituximab 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 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Rituximab ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda hipogamaglobulinemi gözlemlenmiştir. Bazı vakalar şiddetlidir ve uzun-vadeli immünoğlobülin ikame tedavisi gerekmiştir. Pediyatrik hastalarda uzun vadeli B hücresi eksikliğinin sonuçları bilinmemektedir.

Güvenlilik profilinin özeti (Polianjiitisi granülomatoz ve mikroskobik polianjiitis)

Remisyon tedavisinin indüksiyonu

Polianjiitisi granülomatoz ve mikroskobik polianjiitis remisyon tedavisinin indüksiyonu için yapılan klinik çalışmada, 99 hasta rituximab (375 mg/m², 4 hafta boyunca haftada bir) ve glukokortikoidler ile tedavi edilmiştir (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

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

Tablo 3: 6 ay içinde, GPA ve MPA remisyonu tedavisinin indüksiyonu için rituximab alan hastaların \geq %5'inde ve karşılaştırma grubundan daha yüksek sıklıkta oluşan advers ilaç reaksiyonları

Vücut Sistemi Advers olay	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 hastalıkları	
Sitokin salıverilme sendromu	%5
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Hiperkalemi	%5
Psikiyatrik hastalıklar	
Uykusuzluk	%14
Sinir sistemi hastalıkları	
Baş dönmesi	%10
Tremor	%10
Vasküler hastalıklar	
Hipertansiyon	%12
Kızarıklık	%5
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar	
Öksürük	%12
Dispne	%11
Epistaksis	%11

Vücut Sistemi Advers olay	Rituximab (n=99)
Nazal konjesyon	%6
Gastrointestinal hastalıklar	
İshal	%18
Dispepsi	%6
Konstipasyon	%5
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Akne	%7
Kas-iskelet, 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
Araştırmalar	
Hemoglobinde azalma	%6

İdame tedavisi

Bir başka klinik çalışmada, hastalık remisyonundaki şiddetli ve aktif GPA ve MPA'ı olan toplam 57 hasta, remisyonun idamesi için rituximab ile tedavi edilmiştir (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Tablo 4: GPA ve MPA idame tedavisi için rituximab alan hastaların \geq %5'inde ve karşılaştırma grubundan daha yüksek sıklıkta oluşan advers ilaç reaksiyonları

Sistem Organ Sınıfı Advers ilaç reaksiyonu¹	Rituximab (n=57)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Bronşit	%14
Rinit	%5
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Pireksi	%9
İnfluenza benzeri hastalık	%5
Periferik ödem	%5
Gastrointestinal hastalıklar	
İshal	%7
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar	
Dispne	%9
Yaralanma, zehirlenme, prosedüre bağlı komplikasyonlar	
İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar ²	%12

¹ Olaylar etraflı bir incelemeden ve ilaç ve advers olay arasındaki tahmin edilemeyen ilişkinin en azından mantıken olası görüldüğü durumlarda advers ilaç reaksiyonu olarak değerlendirilmiştir.

² İnfüzyonla ilgili reaksiyonların detayları seçilmiş adverse ilaç reaksiyonlarının tarifi bölümünde sunulmuştur.

Genel güvenlik profili, rituximabın GPA/MPA dahil onaylı olan otoimmün endikasyonlardaki iyi bilinen güvenlik profili ile uyumlu olmuştur. Genel olarak rituximab kolunda hastaların %4'ü tedavinin kesilmesine sebep olan advers olaylar yaşamıştır. Rituximab kolundaki advers olayların çoğunluğu hafif ve orta şiddette olmuştur. Rituximab kolunda hiçbir hasta ölümcül advers olay yaşamamıştır.

Advers ilaç reaksiyonları olarak kabul edilen en yaygın olaylar infüzyonla ilgili reaksiyonlar ve enfeksiyonlardır.

Uzun süreli gözlemsel güvenlik çalışmasında, 97 GPA/MPA hastası doktorlarının standart uygulaması ve kararına göre 4 yıla kadar olan bir süre boyunca (ortalama 8 infüzyon [aralık 1-28]) rituximab ile tedavi edilmiştir. Genel güvenlik profili, RA ve GPA/MPA'de rituximabın iyi bilinen güvenlik profili ile uyumlu olmuştur ve hiçbir yeni advers ilaç reaksiyonu rapor edilmemiştir.

Seçilen advers ilaç reaksiyonlarının tarifi

İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar

Ciddi ve aktif GPA ve MPA'nın remisyon tedavisinin indüksiyonunu araştıran klinik çalışmada infüzyonla ilgili reaksiyonlar (IRR'ler), güvenlik popülasyonunda infüzyon sonrası 24 saat içinde oluşan ve araştırmacı tarafından infüzyonla ilgili kabul edilen herhangi bir advers olay olarak tanımlanmıştır. 99 hasta rituximab 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 tremor olmuştur. Rituximab, bu olayların insidansını ve şiddetini azaltabilen intravenöz glukokortikoidlerle kombinasyon halinde verilmiştir.

İdame tedavisi klinik çalışmasında, rituximab kolunda 57 hastanın 7'si (%12) en az bir tane infüzyonla ilgili reaksiyon yaşamıştır. IRR'lerin insidansı ilk infüzyon sırasında veya daha sonrasında en yüksek olmuştur (%9) ve takip eden infüzyonlarla azalmıştır (<%4). Bütün IRR semptomları hafif veya orta şiddette olmuştur ve çoğu sistem organ sınıfı olarak solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar ve deri ve deri altı doku hastalıkları olarak rapor edilmiştir.

Enfeksiyonlar

Rituximab ile tedavi edilen 99 hastayı içeren remisyon tedavisinin indüksiyonu çalışmasında, 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. Rituximab grubunda en sık bildirilen ciddi enfeksiyon, sıklığı %4 olmak üzere pnömonidir.

İdame tedavisi klinik çalışmasında rituximab kolunda 57 hastanın 30'u (%53) enfeksiyon yaşamıştır. Tüm evredeki enfeksiyonların insidansı kollar arasında benzer olmuştur. Enfeksiyonlar çoğunlukla hafif ila orta şiddettedir. Rituximab kolunda en yaygın enfeksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonlarını, gastroenteriti, idrar yolu enfeksiyonlarını ve herpes zoster enfeksiyonunu içermiştir. Şiddetli enfeksiyonların insidansı her iki kolda benzerdir (yaklaşık %12). Rituximab grubunda en sık raporlanan ciddi enfeksiyon hafif veya orta şiddette bronşittir.

Maligniteler

Remisyon tedavisinin indüksiyonu klinik çalışmasında, polianjiit olan granülomatoz ve mikroskopik polianjiit klinik çalışmasında rituximab 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

Remisyonun tedavisinin indüksiyonu klinik çalışmasında, 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 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Nörolojik olaylar

Otoimmün koşullarda posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) / reversibl posterior lökoensefalopati sendromu (RPLS) olguları bildirilmiştir. Belirti ve semptomlar; hipertansiyon

ile birlikte veya hipertansiyon olmaksızın görme bozukluğu, baş ağrısı, nöbetler ve mental durumda değişikliğini içermiştir. PRES/RPLS tanısının beyin görüntülenmesi ile doğrulanması gerekmektedir. Bildirilen olgularda, hastanın altta yatan hastalığı, hipertansiyon, immünoşüpresif tedavi ve/veya kemoterapi dahil olmak üzere PRES/RPLS için bilinen risk faktörleri görülmüştür.

Hepatit B reaktivasyonu

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

Hipogamaglobulinemi

Rituximab ile tedavi uygulanan polianjiit olan granülomatoz ve mikroskobik polianjiit hastalarında hipogamaglobulinemi (IgA, IgG veya IgM düzeylerinin normal alt limitten düşük olması) gözlenmiştir. Genel enfeksiyonların ve ciddi enfeksiyonların insidansı düşük IgA, IgG veya IgM oluşmasının ardından artmamıştır.

Resmîyon tedavisinin indüksiyonu klinik çalışmasının 6. ayında; başlangıçta immünoglobulin düzeyleri normal olan rituximab grubundaki hastaların %27, %58 ve %51'inde sırasıyla IgA, IgG ve IgM düzeyleri düşük bulunmuştur, bu değerler siklofosfamid grubunda sırasıyla %25, %50 ve %46 olmuştur.

İdame tedavisi klinik çalışmasında, çalışma boyunca iki tedavi kolu arasında klinik olarak anlamlı farklar veya toplam immünoglobulin, IgG, IgM veya IgA seviyelerinde bir düşüş gözlenmemiştir.

Nötropeni

Remisyon tedavisinin indüksiyonu klinik çalışmasında; rituximab grubundaki hastaların (tek kür) %24'ünde ve siklofosfamid grubundaki hastaların %23'ünde CTC evre 3 veya daha yüksek nötropeni gelişmiştir. Nötropeni, rituximab uygulanan hastalarda ciddi enfeksiyonlarda gözlenen bir artışla ilişkili olmamıştır

İdame tedavisi klinik çalışmasında, her evrede nötropeni insidansı rituximab ile tedavi edilen hastalarda %0 olurken, azatioprin ile tedavi edilen hastalarda %5 olmuştur.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok nadir olarak, sonuçları ölümcül olan Toksik Epidermal Nekroliz (Lyell Sendromu) ve Stevens-Johnson Sendromu 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 (TUFAM)'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

İntravenöz rituximab formülasyonunun onaylanmış dozundan daha yüksek dozlarla ilgili olarak insanlarda yapılan klinik çalışmalarda deneyim kısıtlıdır. Bugüne kadar insanlarda test edilen en yüksek intravenöz rituximab dozu kronik lenfositik lösemi (KLL) hastaları ile yürütülen doz artırma çalışmasında test edilen 5000 mg'dır (2250 mg/m²). Hiçbir ek 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'lık rituximab dozuyla raporlanan grip benzeri semptomlar ve 2 g'lık rituximab dozuyla raporlanan ölümcül solunum yetmezliğidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikorlar

ATC kodu: L01XC02

Bu ürün bir biyobenzerdir.

Etki mekanizması

Rituximab spesifik olarak bir non-glikolize fosfoprotein olan CD20 adlı transmembran antijenine bağlanan kimerik fare/insan monoklonal antikorudur. Bu antijen pre-B ve olgun B lenfositlerinde bulunur. Tüm B hücreli Hodgkin-dışı lenfomaların (NHL) >%95'inde bu antijen eksprese edilir.

CD20 hem normal hem de malignan B hücrelerinde bulunur ancak hematopoetik kök hücrelerde, pro-B hücrelerde, normal plazma hücrelerinde veya diğer normal dokuda bulunmaz. 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 Fc alanı B hücresinin lizisine yol açan bağışıklığı etkileyen işlevleri başlatır. Etki-aracılı hücre yıkımındaki olası mekanizmalar C1q bağlanması sonucunda oluşan komplemana bağımlı sitotoksiste (CDC), granülositlerin, makrofajların ve NK hücrelerinin yüzeyindeki Fcγ reseptörlerinin bir veya daha fazlası aracılığıyla oluşan antikora bağımlı hücrel sitotoksiste (ADCC)'dir. B lenfositleri üzerindeki CD20 antijenine rituximab bağlanmasının apoptoz yoluyla hücre ölümünü indüklediği ortaya konmuştur.

Periferdeki B hücre sayısı ilk rituximab 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 12 ay içinde de normal düzeylere döner (indüksiyon tedavisinden sonra medyan düzelme süresi 23 aya kadar uzayabilir). Romatoid artrit hastalarında, periferik kandaki B hücreleri sayısının hızla azalması 14 günlük arayla verilen 1000 mg'lık iki rituximab infüzyonundan sonra gözlenmiştir. Rituximab monoterapi veya metotreksat ile beraber kombine olarak uygulandığında periferik kan B hücrelerinin sayısı 24. haftadan sonra artmaya başlar ve hastaların büyük çoğunluğunda 40. haftada eski sayıya döndüğünü gösteren işaretler gözlenmiştir. Hastaların küçük bir

kısmında son rituximab dozundan sonraki 2 yıla kadar veya daha uzun süre devam eden periferik B hücre sayısı azalması olmuştur.

Polianjiitis granülomatöz ve mikroskobik polianjiitis hastalarında, iki haftalık 375 mg/m² rituximab infüzyonu sonrasında periferik kan B hücreleri 10 hücre/μL'nin altına düşmüştür ve 6 ay boyunca hastaların çoğunda aynı seviyede kalmıştır. Hastaların büyük çoğunluğu (%81) 12. ayda B hücrelerinin 10 hücre/μL seviyesinin üzerinde sayılarla tekrar artmaya başladığına dair işaretler göstermiştir, bu oran 18. ay itibariyle hastaların %87'sine yükselmiştir.

Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfosittik lösemide klinik deneyim

Foliküler Lenfoma

Monoterapi

Başlangıç tedavisi, haftada bir uygulama, toplam 4 doz

Pivotal 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 rituximab verilmiştir. Tedavi amaçlı (ITT) popülasyonunda genel yanıt oranı (GYO) %48 (GA₉₅ %41 - %56) olup tam yanıt (TY) oranı %6 ve kısmi yanıt (KY) oranı %42 olarak gerçekleşmiştir. Yanıt veren hastalarda hastalığın ilerlemesine kadar geçen medyan süre (TTP) 13 ay'dır. Yapılan bir alt-grup analizinde GYO, IWF B, C ve D histolojik alt-tiplerinde IWF A alt-tipine kıyasla daha yüksek (%58'e karşılık %12), en büyük lezyonu <5 cm olan hastalarda, >7 cm olan hastalara kıyasla daha yüksek (%53'e karşılık %38) ve kemorezistan nüks grubu ile karşılaştırıldığında kemoduyarlı nüks hastalarında (yanıt süresi <3 ay olarak tanımlanır) daha yüksek (%22'ye karşılık %50) bulunmuştur. Önceden otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) ile tedavi edilmiş hastalarda GYO %78 iken, OKİT tedavisi görmeyenlerde %43 olmuştur. Yaş, cinsiyet, lenfoma derecesi, başlangıçtaki tanı, büyük hacimli hastalık varlığı ya da yokluğu, normal ya da yüksek LDH düzeyleri veya ekstranodal hastalık varlığının rituximaba 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 büyük hacimli 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 rituximab verilmiştir. GYO %57 (GA₉₅ %41- %73; TY %14, KY %43) ve medyan TTP 19.4 ay (5.3 ila 38.9 ay aralığında) bulunmuştur.

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

Üç çalışmanın bir araya getirilmiş verilerinde, nüksetmiş veya kemorezistan, büyük hacimli 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/m² rituximab, i.v. infüzyon yoluyla verilmiştir. GYO %36 (GA₉₅ %21-%51; TY %3, KY %33) ve yanıt veren hastalarda medyan TTP 9.6 ay olmuştur (4.5 ila 26.8 ay aralığında).

Tekrarlanan tedavi, haftada bir uygulama, toplam 4 doz

Çok merkezli, tek kollu bir çalışmada, önceki bir rituximab 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 rituximab ile yeniden tedavi edilmiştir. Hastaların üçü çalışmaya kaydolmadan önce iki seans rituximab 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 (5.4 ila 26.6 ay aralığında) olmuştur. Bu değerler, önceki rituximab 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 rituximab 375 mg/m² (R-CVP) alacak şekilde randomize edilmiştir. Rituximab her tedavi kürünün ilk gününde uygulanmıştır. Toplam 321 hasta (162 R-CVP, 159 CVP) tedavi görmüş ve etkililik bakımından analiz edilmiştir. Hastaların medyan takip süresi 53 aydır. R-CVP, primer sonlanma noktası olan tedavi başarısızlığına kadar geçen süre açısından CVP'ye göre önemli bir üstünlük sağlamıştır (27 aya karşılık 6.6 ay, p < 0.0001, log-sıra testi). Tümör cevabı bulunan hastaların oranı (TY, TYo, KY), R-CVP grubunda (%80.9) CVP grubundan (%57.2) önemli oranda daha yüksek olmuştur (p < 0.0001, Ki-Kare testi). R-CVP ile yapılan tedavi, hastalık ilerlemesi veya ölüme kadar geçen süreyi belirgin bir şekilde artırmıştır (33.6 ay ve 14.7 ay) (p < 0.0001, log-sıra testi). R-CVP grubunda medyan yanıt süresi 37.7 ayken, CVP grubunda bu süre 13.5 ay olarak bulunmuştur (p < 0.0001, log-sıra testi).

Genel sağkalım açısından tedavi grupları arasındaki farklılık güçlü bir klinik yarar göstermiştir (p=0.029, log-sıra testi): 53. aydaki sağkalım oranları R-CVP grubunda %80.9 iken, CVP grubunda %71.1 'dir.

CVP dışındaki kemoterapi rejimleriyle (CHOP, MCP, CHVP/Interferon- α) yapılan diğer 3 randomize 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 aşağıda Tablo 5'te özetlenmektedir.

Tablo 5: Rituximabın foliküler lenfomada farklı kemoterapi rejimleriyle yararlarının değerlendirildiği dört faz III randomize çalışmadan elde edilen anahtar sonuçların özeti

Çalışma	Tedavi, n	Medyan Takip süresi, ay	GYO, %	TY, %	Medyan TTF/PFS/ EFS ay	OS oranları, %
M39021	CVP, 159	53	57	10	Medyan TTP:	53 ay
	R-CVP, 162		81	41	14.7	71.1
					33.6	80.9
					p<0.0001	p=0.029
					Medyan TTF:	18 ay

GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	2.6 yıl Ulaşılamamıştır p< 0.001	90 95 p = 0.016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Medyan PFS: 28.8 Ulaşılamamıştır p< 0.0001	48 ay 74 87 p = 0.0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Medyan EFS: 36 Ulaşılamamıştır p<0.0001	42 ay 84 91 p=0.029

GYO: Genel yanıt oranı

TY: Tam yanıt

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

Daha önce tedavi uygulanmamış foliküler lenfoma

Prospektif, açık etiketli, uluslararası, çok merkezli bir faz III çalışmada daha önce tedavi uygulanmamış ilerlemiş foliküler lenfoması olan 1193 hastaya, araştırmacının tercihine göre R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) veya R-FCM (n=44) ile indüksiyon tedavisi uygulanmıştır. Toplam 1078 hasta indüksiyon tedavisine yanıt vermiş, bu hastalardan 1018'i rituximab idame tedavisine (n=505) veya gözlem grubuna (n=513) randomize edilmiştir. İki tedavi grubu, başlangıçtaki özellikler ve hastalık durumu açısından iyi dengelenmiştir. Rituximab idame tedavisi, hastalık progresyonuna kadar veya maksimum iki yıl boyunca 2 ayda bir 375 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda tek rituximab infüzyonundan oluşmuştur.

Randomizasyondan itibaren 25 aylık medyan gözlem süresi ardından rituximab idame tedavisi, daha önce tedavi uygulanmamış foliküler lenfoması olan hastalarda gözlem grubuna kıyasla, araştırmacı tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PFS) primer sonlanım noktası açısından klinik olarak tedaviyle alakalı ve istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlamıştır (Tablo 6).

Rituximab ile idame tedaviden elde edilen anlamlı yarar ayrıca olaysız sağkalım (EFS), bir sonraki anti-lenfoma tedavisine kadar geçen süre (TNLT), bir sonraki kemoterapiye kadar geçen süre (TNCT) ve genel yanıt oranı (GYO) şeklindeki sekonder sonlanım noktalarında da görülmüştür (Tablo 6).

Çalışmadaki hastaların uzun süreli takibinden (medyan takip 9 yıl) elde edilen veriler rituximabın idame tedavisinin PFS, EFS, TNLT ve TNCT açısından uzun süreli yararını teyit etmiştir (Tablo 6).

Tablo 6: Protokolde tanımlanmış primer analizlerde ve 9 yıllık medyan takip sonrasında rituximabın idame tedavisinin etkililik sonuçlarının genel özetinin gözlem grubu ile karşılaştırılması

	Primer analiz (medyan takip: 25 ay)		Son analiz (medyan takip: 9.0 yıl)	
	Gözlem N=513	Rituximab N=505	Gözlem N=513	Rituximab 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 (GA%95) 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 (GA%95) risk azalması	0.89 (0.45, 1.74) %11		1.04 (0.77, 1.40) -%6	
Olaysız sağkalım(medyan)	38 ay	NR	4.04 yıl	9.25 yıl
log-sıra p değeri	<0.0001		<0.0001	
risk oranı (GA%95) 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 (GA%95) 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 (GA%95) 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 testi p değeri	<0.0001		<0.0001	
Olasılık oranı (GA%95)	2.33 (1.73, 3.15)		2.43 (1.84, 3.22)	
Tam yanıt (TY/TYo) oranı*	%48	%67	%53	%67
Ki-kare testi p değeri	<0.0001		<0.0001	
Olasılık oranı (GA%95)	2.21 (1.65, 2.94)		2.34 (1.80, 3.03)	

*İdame/gözlem sonunda; son analiz sonuçları 73 aylık medyan takip süresine dayanmaktadır.

NR: klinik kesme tarihinde elde edilmemiş, TNCT: sonraki kemoterapiye kadar geçen süre; TNLT: sonraki anti-lenfoma tedavisine kadar geçen süre;

Rituximab idame tedavisi, önceden tanımlanmış tüm test edilen alt gruplarda tutarlı yarar sağlamıştır: cinsiyet (erkek, kadın), yaş (<60, ≥60), FLIPI skoru (≤1, 2 veya ≥3), indüksiyon tedavisi (R-CHOP, R-CVP veya R-FCM) ve indüksiyon tedavisine verilen yanıtın niteliğinden

(TY/TY_o veya KY) bağımsızdır. İdame tedavinin yararına ilişkin ekspluatuar analizler, yaşlı hastalarda (>70 yaş) etkinin daha az belirgin olduğunu göstermiştir ancak örneklem sayısı azdır.

Relaps/refrakter foliküler lenfoma

Prospektif, açık etiketli, uluslararası, çok merkezli bir faz III çalışmada 465 relaps/refrakter foliküler lenfoma hastası, CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon; n=231) veya rituximab + 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 rituximab idame tedavisi (n=167) veya gözlem koluna (n= 167) randomize edilmiştir. Rituximab idame tedavisi, maksimum iki sene süresince ya da hastalık ilerleyene kadar, üç ayda bir 375 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda verilen tek rituximab uygulamasından ibarettir.

Son etkililik analizi, çalışmanın her iki bölümüne randomize edilen tüm hastaları içerir. İndüksiyon fazına randomize edilen hastaların 31 aylık medyan gözlem süresi sonunda, R-CHOP'un, CHOP ile kıyaslandığında relaps/refrakter foliküler lenfoma hastalarının klinik sonuçlarını belirgin olarak iyileştirdiği görülmüştür (bkz. Tablo 7).

Tablo 7: İndüksiyon fazı: CHOP ile R-CHOP'un karşılaştırmalı etkililik sonuçlarına genel bakış (31 aylık medyan gözlem süresi)

	CHOP	R-CHOP	p değeri	Risk Azaltımı ¹⁾
Primer Etkililik				
GYO ²⁾	%74	%87	0.0003	Yok
TY ²⁾	%16	%29	0.0005	Yok
KY ²⁾	%58	%58	0.9449	Yok

¹⁾ Tahminler, risk oranlarına göre hesaplanmıştır.

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

Kısaltmalar: GYO: genel yanıt oranı; TY: tam yanıt; KY: kısmi yanıt

Çalışmanın idame fazına randomize edilen hastalar için medyan gözlem süresi, idame randomizasyonundan itibaren 28 aydır. Rituximab 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, rituximab idame kolunda 42.2 ayken gözlem kolunda 14.3 aydır. Cox regresyon analizi kullanıldığında, hastalık ilerlemesi ya da ölüm riski, rituximab idame tedavisi ile gözleme göre %61 oranında azalmıştır (GA₉₅; %45-%72). 12 ayda Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanan progresyonsuz oranlar, rituximab idame grubunda %78 iken gözlem grubunda %57'dir. Genel sağkalım analizi, rituximab idamesinin, gözleme göre belirgin fayda sağladığını kanıtlamıştır (p=0.0039 log-sıra testi). Rituximab idame tedavisi, ölüm riskini %56 azaltmıştır (GA₉₅; %22-%75).

Tablo 8: İdame fazı: Rituximab ile gözlem gruplarının karşılaştırmalı etkililik sonuçlarına genel bakış (28 aylık medyan gözlem süresi)

Etkililik Parametresi	Olaya Kadar Medyan Sürenin (ay) Kaplan-Meier Yöntemiyle Hesaplanması			Risk Azaltımı
	Gözlem (n = 167)	Rituximab (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

Rituximab 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 8). Rituximab 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. Alt gruplar küçük olsa da, rituximab idame tedavisi genel sağkalım açısından hem CHOP'a yanıt veren hastalarda hem de R-CHOP'a yanıt veren hastalarda klinik açıdan anlamlı fayda sağlamıştır, bu gözlemi doğrulamak için daha uzun süreli takip gereklidir.

Difüz büyük B hücreli Hodgkin-dışı lenfoma (DBBHL)

Randomize, açık etiketli bir çalışmada, difüz büyük B hücreli lenfoması olan önceden tedavi görmemiş, yaşları 60 ile 80 arası değişen 399 yaşlı hastaya, sekiz kür boyunca her üç haftada bir standart CHOP kemoterapisi (1. günde siklofosamid 750 mg/m^2 , doksorubisin 50 mg/m^2 , 1. gün maksimum 2 mg 'a kadar, vinkristin 1.4 mg/m^2 ve 1-5. günlerde prednizolon $40 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$) veya 375 mg/m^2 rituximab + CHOP (R-CHOP) verilmiştir. Rituximab tedavi kürünün birinci gününde uygulanmıştır.

Nihai etkililik analizi randomize edilen tüm hastaları (197 CHOP, 202 R-CHOP) kapsamıştır ve ortalama izleme süresi yaklaşık 31 aydır. İki tedavi grubu, başlangıç düzeyi özellikleri ve hastalık durumu bakımından iyi dengelenmiştir. Nihai analiz, R-CHOP tedavisinin olaysız geçen sağkalım süresini (primer etkililik parametresi, buradaki olaylar ölüm, nüks veya lenfoma

ilerlemesi ya da yeni bir anti-lenfoma tedavisinin tesis edilmesidir) önemli oranda uzattığını doğrulamıştır (p=0.0001). Medyan olaysız sağkalım süresine ilişkin Kaplan-Meier tahminlerine göre, CHOP kolundaki 13 ay ile, R-CHOP kolunda 35 ayın karşılaştırılması riskin %41 azaldığını göstermektedir. 24. ayda, genel sağkalıma ilişkin tahminler CHOP kolundaki %57.4'lük orana kıyasla R-CHOP kolunda %68.2 olarak bulunmuştur. Medyan 60 aylık izleme süresi ile gerçekleştirilen daha sonraki bir genel sağkalım süresi analizi, R-CHOP tedavisinin CHOP tedavisinden daha yararlı olduğunu doğrulamış (p=0.0071) ve riskin %32 azaldığını göstermiştir.

Tüm sekonder parametrelerin analizi (yanıt oranları, progresyonsuz sağkalım, hastalısız 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 bölgeler, kemik iliği tutulumu), olaysız sağkalım ve genel sağkalıma ilişkin risk oranları (R-CHOP'a 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. İlaça karşı antikor (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 25mg/m², siklofosfamid 250 mg/m², 1-3. günler) veya FC ile kombinasyon halinde rituximab (R-FC) alacak şekilde randomize edilmiştir. Rituximab, ilk kür sırasında kemoterapiden bir gün önce 375 mg/m² dozunda ve sonraki her tedavi kürünün 1. gününde 500 mg/m² dozunda uygulanmıştır. Relaps/refrakter KLL'de monoklonal antikorlar ile tedavi edilmiş veya fludarabin ya da herhangi bir nükleozid analoguna refrakter olan hastalar (en az 6 ay için kısmi remisyon gösterememe başarısızlığı olarak tanımlanmıştır) çalışmaya dahil edilmemiştir. Etkililik için birinci basamak çalışmasında (Tablo 9a) ve (Tablo 9b) toplam 810 hasta (403 R-FC, 407 FC), relaps/refrakter çalışmasında da (Tablo 10) 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 9a). PFS açısından fayda, başlangıçtaki hastalık riskine göre (yani Binet A-C evreleri) (Tablo 9b) analiz edilen hasta alt gruplarının çoğunda tutarlı olarak gözlenmiştir.

Tablo 9a: Kronik lenfositik löseminin birinci basamak tedavisi**Tek başına FC'ye kıyasla rituximab+FC için etkililik sonuçlarına genel bakış
– 48.1 aylık medyan gözlem süresi**

Etkililik parametresi	Olaya kadar geçen medyan süre için Kaplan-Meier tahmini (Ay)			Risk azaltımı
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Log-sıra p değeri	
Progresyonsuz sağkalım (PFS)	32.8	55.3	<0.0001	%45
Genel sağkalım	NR	NR	0.0319	%27
Olaysız sağkalım	31.3	51.8	<0.0001	%44
Yanıt oranı (TY, nKY veya KY)	%72.6	%85.8	<0.0001	n.a.
TY oranları	%16.9	%36.0	<0.0001	n.a.
Yanıt süresi*	36.2	57.3	<0.0001	%44
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.: geçerli değildir.

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

** : Yalnızca TY elde edilen hastalar için geçerlidir.

Tablo 9b: Kronik lenfositik löseminin birinci basamak tedavisi**Binet evresine göre (ITT) progresyonsuz sağkalım tehlike oranı - medyan gözlem süresi 48.1 ay**

Progresyonsuz sağkalım (PFS)	Hasta sayısı		Tehlike Oranı (%95 GA)	p-değeri (Wald testi, ayarlanmamış)
	FC	R-FC		
Binet evre A	22	18	0.39 (0.15; 0.98)	0.0442
Binet evre B	259	263	0.52 (0.41; 0.66)	<0.0001
Binet evre C	126	126	0.68 (0.49; 0.95)	0.0224

GA: Güven aralığı

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

Tablo 10: Relaps/refrakter kronik lenfositik lösemnin tedavisi - Tek başına FC'ye kıyasla rituximab-FC için etkililik sonuçlarına genel bakış (medyan gözlem süresi 25.3 ay)

Etkililik Parametresi	Olaya Kadar Geçen Medyan Süre için Kaplan-Meier Tahmini (Ay)			Risk azaltımı
	FC (n=276)	R-FC (n=276)	Log-sıra p değeri	
Progresyonsuz sağkalım (PFS)	20.6	30.6	0.0002	%35
Genel sağkalım	51.9	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	geçerli değil
TY oranları	%13.0	%24.3	0.0007	geçerli 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

Önceden tedavi edilmemiş ve/veya relaps/refrakter KLL hastalarının tedavisinde diğer kemoterapi rejimleriyle (CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustin ve kladribin dahil) kombinasyon halinde rituximab kullanılan diğer destekleyici çalışmalardan elde edilen sonuçlar, belli miktar daha fazla toksisiteye (özellikle miyelotoksisite) rağmen, PFS oranları açısından faydalı yüksek genel yanıt oranları ortaya koymuştur. Bu çalışmalar rituximabın herhangi bir kemoterapi ile kullanımını desteklemektedir.

Daha önce rituximab ile tedavi edilmiş yaklaşık 180 hastaya ait veriler klinik faydayı ortaya koymuştur (TY dahil) ve bu veriler rituximab ile yeniden tedaviyi destekler niteliktedir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik kullanım ile ilgili bilgiler için Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli'ne bakınız.

Romatoid artrit klinik deneyim

TNF inhibitörlerine yeterli bir yanıt vermeyen hastalarda romatoid artrit belirtileri ve bulgularının hafifletilmesinde rituximabın etkililiği 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 artriti olan hastalar uygun hastalar olarak değerlendirilmiştir. Rituximab, 15 gün arayla iki i.v. infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Hastalar, MTX ile kombinasyon halinde 2x1000 mg intravenöz rituximab 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 rituximab 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) rituximab ile yapılan çalışmalar buna ilişkin primer sonlanım noktalarını karşılamıştır. Uzun dönem rituximab tedavisi ile ilgili güvenilirlik verileri özellikle malignite ve PML gelişme riski açısından yeterli olmadığından rituximab bu hastalarda endike değildir.

Hastalık Aktivitesi Bulguları

Metotreksat ile kombinasyon şeklinde rituximab 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 11). 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 11: Çalışma 1'de primer sonlanım noktasındaki klinik yanıt sonuçları (ITT popülasyonu)

	Sonuç†	Plasebo+MTX	Rituximab+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 rituximab ile tedavi edilen hastalarda, tek başına metotreksat ile tedavi edilen hastalara kıyasla hastalık aktivite skorunda (DAS28) anlamlı oranda daha fazla bir azalma görülmüştür (Tablo 11). Benzer şekilde, tek başına metotreksat ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında, rituximab ve metotreksat uygulanan rituximab 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 rituximab 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 rituximab almıştır. Aslen rituximab/MTX tedavisi alan hastaların daha yüksek bir oranında 56 hafta boyunca eroziv progresyona rastlanmamıştır (Tablo 12).

Tablo 12: 1 yıldaki radyografik sonuçlar (mITT popülasyonu)

	Plasebo+MTX	Rituximab+MTX 2 x 1000 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 rituximab 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 rituximab 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 rituximab ile tedavi edilmiş hasta oranı, tek başına metotreksat alan hastalar arasında görülenden daha fazladır (Tablo 13).

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 13).

Tablo 13: Çalışma 1'de 24. haftada Fiziksel Fonksiyon ve Yaşam Kalitesi sonuçları

Sonuç†	Plasebo+MTX	Rituximab+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: * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, *** $p \leq 0.0001$
MCID HAQ-DI ≥ 0.22 , MCID SF-36 PHS > 5.42 , MCID SF-36 MHS > 6.33

Otoantikör (RF ve/veya anti-CCP) seropozitif hastalarda etkililik

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

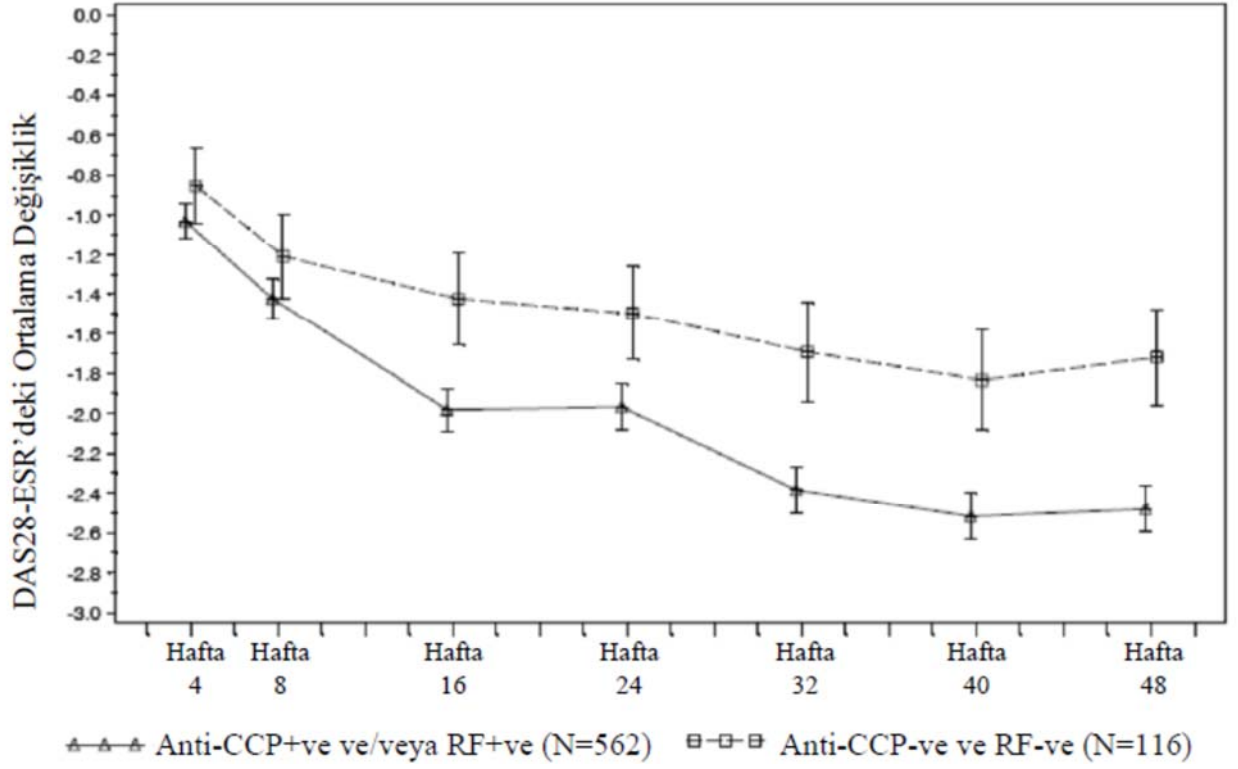
Rituximab ile tedavi edilen hastalarda etkililik sonuçları, tedaviye başlamadan önce antikör durumuna dayanılarak analiz edilmiştir. 24. haftada başlangıçta RF ve/veya anti-CCP için seropozitif olan hastalar, seronegatif hastalara kıyasla ACR20 ve 50 yanıtlarına ulaşma ihtimalinde anlamlı bir artış göstermiştir ($p=0.0312$ ve $p=0.0096$) (Tablo 14). Bu bulgular otoantikör seropozitifliğinin ACR70'e ulaşma ihtimalinde anlamlı bir artış sağladığı 48. haftada tekrarlanmıştır. 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 14: Başlangıçtaki otoantikör durumuna göre etkililiğin 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

Anlamlı düzeyler * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.0001$ olarak tanımlanmıştır.

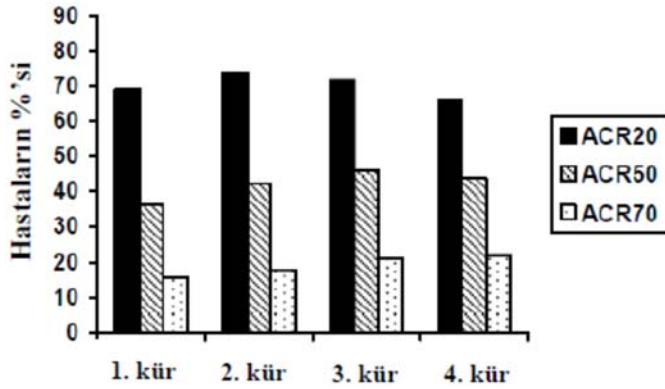
Şekil 1: Başlangıçtaki otoantikor durumuna dayanılarak başlangıca göre DAS28-ESR'deki değişiklik



Çoklu tedavi kürleri ile uzun dönem etkililik

Çoklu tedavi kürleri boyunca metotreksat ile kombinasyon halinde rituximab tedavisi, çalışılan tüm hasta popülasyonlarında belirgin olan ACR, DAS28-ESR ve EULAR yanıtları ile gösterildiği gibi RA 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, ziyaret içi))



Klinik laboratuvar bulguları

Romatoid artritli toplam 3095 hastadan 392'si (%12.7), klinik çalışmalarda rituximab

tedavisinden sonra ADA açısından pozitif bulunmuştur. ADA'nın ortaya çıkışı, hastaların çoğunda klinik olarak kötüleşme ya da izleyen infüzyonlara gösterilen reaksiyon riskinde artış ile ilişkili bulunmamıştır. ADA varlığı, devam kürlerinin ikinci infüzyonundan sonraki alerjik reaksiyonlar veya infüzyona bağlı reaksiyonlar ile ilişkili olabilir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik kullanım ile ilgili bilgiler için Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli'ne bakınız.

Granülomatoz polianjiit (Wegener's) (GPA) ve mikroskobik polianjiit (MPA)'de klinik deneyim

Remisyon tedavisinin indüksiyonu

Ciddi aktif granülomatoz polianjiitisi (Wegener) (GPA) ve mikroskobik polianjiitisi (MPA) olan toplam 197 hasta (GPA %75, MPA %24) aktif kontrollü, randomize, çift-kör, çok merkezli, non- inferioriteli çalışmasına katılmış ve tedavi edilmiştir. Hastalar 15 yaşında ve üzerindedir.

Hastalar 3-6 ay boyunca her gün oral siklofosfamid (2 mg/kg/gün) ve ardından azatioprin veya 4 hafta boyunca haftada bir rituximab (375 mg/m²) almak üzere 1:1 oranında randomize edilmişlerdir. Siklofosfamid kolundaki tüm hastalar takip süresince azatioprin idame tedavisi almıştı. Her iki koldaki hastalar 1 ila 3 gün boyunca günde 1000 mg pulse intravenöz (i.v.) metilprednizolon (veya eşdeğer-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 tamamlanmalıydı.

Primer sonuç ölçütü 6. ayda tam remisyon sağlanmasıydı ve bu da Wegener Granülomatozisi için Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru'nun (BVAS/WG) "0" olması ve glukokortikoid kullanımının bırakılması olarak tanımlanmaktaydı. Tedavi farkı için önceden belirlenen non-inferiorite marjini % 20'ydі. Bu çalışma, 6. ayda tam remisyon (CR) açısından siklofosfamide karşı rituximabın non-interferiyotesini göstermişti (Tablo 15).

Etkililik hem GPA ve MPA teşhisi yeni konan hastalarda hem de nükseden hastalığı olan hastalarda gözlenmiştir (Tablo 16).

Tablo 15: 6. ayda tam remisyonla erişen hastaların yüzdesi (tedavi amaçlı popülasyon*)

	Rituximab (n = 99)	Siklofosfamid (n = 98)	Tedavi farkı (Rituximab - Siklofosfamid)
Oran	%63.6	%53.1	%10.6 %95.1 ^b GA (-%3.2, % 24.3) ^a

GA = güven aralığı.

* En kötü durum modeli

^a Non-inferiorite gösterilmiştir, çünkü daha düşük sınır (-%3.2) önceden belirlenmiş non-inferiorite marjinine (-%20) nazaran daha yüksektir.

^b %95.1 güven seviyesi ara etkililik analizini açıklamak için ek bir 0.001 alfa'yı yansıtmaktadır.

Tablo 16: Hastalık durumuna göre 6 aydaki tam remisyon

	Rituximab	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	%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

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

Laboratuvar Değerlendirmeleri

Remisyon indüksiyonu çalışmasında rituximab ile tedavi edilen toplam 99 hastanın 23'ü (%23) 18 aya kadar ADA açısından pozitif bulunmuştur. Rituximab ile tedavi edilen 99 hastanın hiçbirisi çalışma başlangıcındaki taramada ADA açısından pozitif değildir. Remisyon tedavisinin indüksiyonu çalışmasında ADA mevcudiyetinin rituximab etkililiği ve güvenliliği üzerine görünür olumsuz bir etkisi olmamıştır.

İdame tedavisi

Prospektif, çok-merkezli, kontrollü, açık-etiketli bir çalışmada hastalık remisyonu olan toplam 117 hasta (GPA'li 88, MPA'li 24 ve böbrek-tutulumlu ANCA ile ilişkili vaskülitli 5 hasta), azatioprin (59 hasta) ya da rituximab (58 hasta) almak üzere randomize edilmiştir. Dahil edilen hastalar 21 ila 75 yaş arasındadır ve yeni tanı konmuş veya glukokortikoidler ve pulse siklofosfamid ile kombine tedavi ardından tam remisyonunda hastalığı relaps etmiş hastalardır. Hastaların çoğunluğu teşhis aşamasında ya da hastalıklarının seyri esnasında ANCA pozitifdir; geçmişte GPA/MPA'in klinik bir fenotipi ile birlikte nekrotizan küçük damar vaskülitli veya böbrek tutulumlu ANCA ile ilişkili vaskülit geçirdikleri veya her ikisini birden geçirdikleri doğrulanmıştır.

Remisyon indüksiyon tedavisi araştırmacının kararına göre verilen i.v. prednizon içermiştir, bazı hastalarda daha öncesinde pulse metilprednizolon verilmiştir ve 4 ila 6 ay sonra remisyon elde edilene kadar pulse siklofosfamid içermiştir. Bu durumda, son pulse siklofosfamidden sonra en fazla 1 ay içerisinde, hastalar randomize olarak rituximab (iki 500 mg i.v. infüzyonu arasında iki hafta (1. Gün ve 15. Gün) ardından 18 ay boyunca her 6 ayda bir 500 mg i.v.) ya da azatioprin (12 ay boyunca 2 mg/kg/gün dozunda ardından 6 ay boyunca 1.5 mg/kg/gün

dozunda ve son olarak 4 ay boyunca 1 mg/kg/gün dozunda (bu 22 ay sonrasında tedavi sonlandırılmıştır) oral yoldan uygulanmıştır) gruplarından birine dahil edilmiştir. Randomizasyondan sonra prednizon tedavisi kademeli olarak azaltılmıştır ve en az 18 ay boyunca düşük bir dozda (günde yaklaşık 5 mg) devam etmiştir. Prednizon dozunun kademeli olarak azaltımı ve 18 ay sonra prednizon tedavisinin sonlandırılması kararı araştırmacıya bırakılmıştır.

Tüm hastalar 28. aya (son rituximab veya azatioprin dozunun ardından sırasıyla 10. veya 6. ay) kadar takip edilmiştir. CD4+ T-lemfosit titreleri 250 /mm³'den az olan tüm hastalar için *Pneumocystis jirovecii* pnömoni profilaksisi gerekmiştir.

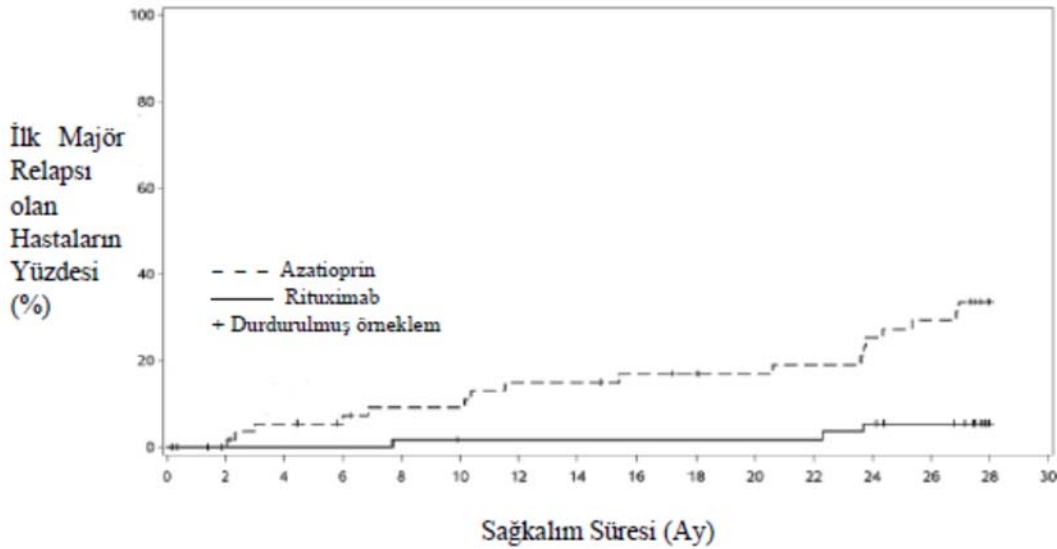
Primer sonuç ölçüsü 28. aydaki majör relaps oranıdır.

Sonuçlar

28. ayda, majör relaps (organ yetmezliğine ya da organ hasarına varabilecek ya da yaşamı tehdit edebilecek vaskülit aktivitesinin ([BVAS] > 0) klinik ve/veya laboratuvar belirtilerinin yeniden görülmesi ile tanımlanır) rituximab grubunda 3 hastada (%5) ve azatioprin grubunda 17 hastada (%29) (p=0.0007) görülmüştür. Minör relapslar (yaşamı tehdit etmeyen veya majör organ hasarında rol oynamayan) rituximab grubunda 7 hastada (%12) ve azatioprin grubunda 8 hastada (%14) görülmüştür.

Kümülatif insidans oranı eğrileri, ilk majör relapsın görülme zamanının rituximab alan hastalarda daha uzun olduğunu, 2. aydan başlayarak 28. aya kadar idame edildiğini göstermiştir (Şekil 3).

Şekil 3: İlk majör relapsın zamana karşı kümülatif insidansı



Majör Relapsı olan Hastaların Sayısı															
Azatioprin	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rituximab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Risk altındaki hastaların sayısı															
Azatioprin	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rituximab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Not: Hiçbir olay yaşamayan hastaların örneklendirilmesi 28. ayda durdurulmuştur.

Laboratuvar Değerlendirmeleri

İdame tedavisi klinik çalışmasında rituximab ile tedavi edilen toplam 34 hastanın 6'sında (%18) ADA gelişmiştir. İdame tedavisi klinik çalışmasında ADA mevcudiyetinin güvenilirlik ya da etkililik üzerine görünür olumsuz bir etkisi olmamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Hodgkin-dışı lenfoma

Tekli ajan olarak ya da CHOP tedavisi ile kombinasyon halinde tek veya çok sayıda rituximab infüzyonu alan (uygulanan rituximab dozları 100 ile 500 mg/m² arasında değişmiştir) 298 Hodgkin-dışı lenfoma hastasında yürütülen bir popülasyon farmakokinetiği analizi temelinde, spesifik olmayan klerens (CL₁), B hücreleri veya tümör yükünün 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. Rituximabın hesaplanan medyan terminal eliminasyon yarılanma ömrü 22 gündür (6.1 ila 52 gün aralığında). 4 haftalık doz boyunca intravenöz infüzyon olarak 375 mg/m² verilen 161 hastadan elde edilen verilerde başlangıç CD19-pozitif hücre sayımları ve ölçülebilir tümör lezyonlarının boyutu, rituximabın 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 Dünya Sağlık Örgütü performans durumu rituximabın farmakokinetiği üzerinde bir etkiye sahip değildir. Bu analiz test edilen kovaryatlardan herhangi biri ile rituximab dozunun ayarlanmasının farmakokinetik değişkenliğinde anlamlı bir azalma ile sonuçlanmasının beklenmediğini düşündürmektedir.

Daha önce rituximab kullanmamış Hodgkin-dışı lenfomalı 203 hastaya 4 doz boyunca haftada bir aralıklarla 375 mg/m² dozda intravenöz infüzyon olarak uygulanan rituximab, dördüncü infüzyonu takiben 486 mikrogram/mL'lik (77.5 ila 996.6 mikrogram/mL aralığında) ortalama bir C_{maks} vermiştir. Rituximab son tedavinin tamamlanmasından 3-6 ay sonra hastaların serumunda tespit edilebilmiştir.

Rituximabın Hodgkin-dışı lenfomalı 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 mikrogram/mL'ye (16-582 mikrogram/mL aralığında) ve sekizinci infüzyondan sonra 550 mikrogram/mL (171-1.177 mikrogram/mL aralığında) arasında değişmiştir.

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

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 mikrogram/mL (97-764 mikrogram/mL aralığında), ortalama terminal yarılanma ömrü de 32 gündür (14 ila 62 gün aralığında).

Granülomatoz polianjiit (Wegener) (GPA) ve mikroskobik polianjiit (MPA)

Dört doz boyunca haftada bir kez 375 mg/m² rituximab almış polianjiit ile granülomatoz ve mikroskobik polianjiit görülen 97 hastada popülasyon farmakokinetiği analizi temelinde hesaplanmış ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü 23 gündür (9 ila 49 gün aralığında). Rituximab ortalama klerensi ve dağılım hacmi sırasıyla 0.313 L/gün (0.116 ila 0.726 L/gün aralığında) ve 4.50 L'dir (2.25 ila 7.39 L aralığında). Bu hastalarda rituximabın farmakokinetik parametreleri romatoid artrit hastalarında gözlenen benzer görünmektedir.

Romatoid artrit

İki hafta arayla uygulanan 1000 mg dozundaki iki intravenöz rituximab 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 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. İlk infüzyonu takiben serum rituximabın ortalama C_{maks} değerleri, 2 x 500 mg'lık doz için 157 ila 171 mikrogram/mL aralığında ve 2 x 1000 mg'lık doz için 298 ila 341 mikrogram/mL aralığında olmuştur. İkinci infüzyonu takiben ortalama C_{maks} değerleri 2 x 500 mg'lık doz için 183 ila 198 mikrogram/mL aralığında ve 2 x 1000 mg'lık doz için 355 ila 404 mikrogram/mL aralığında olmuştur. Ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü 2 x 500 mg doz için 15 ila 16 gün ve 2 x 1000 mg doz için 17 ila 21 gün olmuştur. Her iki doz için, birinci infüzyona kıyasla, ikinci infüzyon sonrası ortalama C_{maks} %16 ila %19 daha fazla olmuştur.

Rituximabın farmakokinetiği ikinci doz küründe yeniden tedavi sonrasında için 500 mg ve 1000 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 mikrogram/mL ve 2 x 1000 mg dozu için 317 ila 370 mikrogram/mL'dir. İkinci infüzyonu takiben C_{maks}, 2 x 500 mg dozu için 207 mikrogram/mL'dir ve 2 x 1000 mg dozu için 377 ila 386 mikrogram/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. Rituximabın farmakokinetik parametreleri iki tedavi kürü için karşılaştırılabilir olmuştur.

Anti-TNF tedavisine yeterli yanıt vermeyen popülasyonundaki farmakokinetik parametreleri, aynı dozaj rejimini (2 hafta ara ile 2 x 1000 mg i.v.) takiben, 369 mg/mL ortalama maksimum serum konsantrasyonu ve 19.2 gün ortalama terminal yarılanma ömrü değerleri ile benzer bulunmuştur.

Biyotransformasyon

Hodgkin-dışı lenfoma

Veri bulunmamaktadır.

Kronik lenfositik lösemi

Veri bulunmamaktadır.

Romatoid artrit

Veri bulunmamaktadır.

Granülomatoz polianjiitis (Wegener) (GPA) ve mikroskobik polianjiitis (MPA)

Veri bulunmamaktadır.

Dağılım

Hodgkin-dışı lenfoma

Tekli ajan olarak ya da CHOP tedavisi ile kombinasyon halinde tek veya çok sayıda rituximab infüzyonu alan (uygulanan rituximab dozları 100 ila 500 mg/m² arasında değişmiştir) 298 Hodgkin-dışı lenfoma hastasında yürütülen bir popülasyon farmakokineği analizi temelinde, spesifik olmayan klerensin (CL₁), muhtemelen B hücreleri veya tümör yükünün katkıda bulunması olası spesifik klerens (CL₂) ve santral kompartman dağılım hacmi (V₁) için tipik popülasyon tahminleri sırasıyla 0.14 L/gün, 0.59 L/ gün ve 2.7 L'dir.

Kronik lenfositik lösemi

Veri bulunmamaktadır.

Romatoid artrit

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 ayarlamasından sonra, erkeklerde kadınlara göre daha büyük dağılım hacmi ve daha hızlı klerens görülmüştür. Cinsiyet kaynaklı farmakokinetik farklılıklar klinik olarak ilişkili bulunmamakta ve doz ayarlamasını gerektirmemektedir.

Granülomatoz polianjiitis (Wegener) (GPA) ve mikroskobik polianjiitis (MPA)

Rituximab ortalama klerensi ve dağılım hacmi sırasıyla 0.313 L/gün (aralık, 0.116 ila 0.726 L/gün) ve 4.50 L'dir (aralık, 2.25 ila 7.39 L). GPA ve MPA hastalarında rituximabın farmakokinetik parametreleri romatoid artrit hastalarında gözlemlenene benzer görünmektedir (bakınız yukarıdaki bölüm).

Eliminasyon

Hodgkin-dışı lenfoma

Rituximabın tahmin edilen medyan terminal eliminasyon yarılanma ömrü 22 gündür (6.1 ila 52 gün aralığında). Rituximabın, 4 haftalık dozlar halinde 375 mg/m² i.v. infüzyon olarak verildiği 161 hastadan elde edilen verilerde CL₂'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 CL₂'si olmuştur. Bununla birlikte, CD19-pozitif hücre sayısı ve tümör lezyonu boyutu için düzeltme yapıldıktan sonra, CL₂ için bireyler arası değişkenliğin büyük kısmı aynen kalmıştır.

Kronik lenfositik lösemi

KLL hastalarında, fludarabin ve siklofosfamid ile kombinasyon halinde verilen beşinci 500 mg/m²'lik iv infüzyondan sonra ortalama terminal yarılanma ömrü 32 gündür (14 ila 62 gün aralığında).

Romatoid artrit

İki hafta aralıkla uygulanan iki 1000 mg intravenöz rituximab 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 ila 0.67 L/gün aralığında) 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 (bakınız yukarıdaki bölüm).

Popülasyon farmakokinetik analizlerinde, vücut yüzey alanı ayarlamasından sonra, erkeklerde kadınlara göre daha hızlı klerens görülmüştür. Bu durum doz ayarlamasını gerektirmemektedir.

Granülomatoz polianjiitis (Wegener) (GPA) ve mikroskopik polianjiitis (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 (9 ila 49 gün aralığında). Rituximab ortalama klerensi 0.313 L/gün (0.116 ila 0.726 L/gün aralığında) olarak bulunmuştur. GPA ve MPA hastalarında rituximabın farmakokinetik parametreleri romatoid artrit 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 Dünya Sağlık Örgütü 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.

Rituximabın karsinojenik potansiyelini belirlemek için uzun dönem hayvan çalışmaları yapılmamıştır. Mutajeniteyi araştıran standart testler bu molekül için uygun olmadığından yapılmamıştır.

Rituximabın fertilité üzerine etkilerini tespit etmek için spesifik çalışmalar yapılmamıştır. Sinomolgus maymunlarındaki genel toksisite çalışmalarında, erkek ya da dişilerin üreme organları üzerine zararlı hiçbir etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

- Tri-sodyum sitrat dihidrat
- Sodyum klorür
- Polisorbat 80
- Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

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

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakonlar:

24 ay.

Seyreltilmiş ürünler:

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.

Ayrıca PE/PVC infüzyon torbasında seyreltilen ürün (%0.9 sodyum klorür veya %5'lik dekstrozun sudaki çözeltisi içerisinde) fiziksel ve kimyasal olarak 24 saat süresince 2°C-8°C'de ve sonra da 12 saat süresince 30°C altındaki oda sıcaklığında stabildir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Flakonları 2°C-8°C'de (buzdolabında) saklayınız.

Flakonları doğrudan güneş ışığından korumak için ambalajında saklayınız.

Ürünün seyretmeden sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3 Raf ömrü.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

50 mL’de 500 mg rituximab (10 mg/mL) içeren, klorobutil kauçuk tıpalı şeffaf Tip 1 cam flakon.

1 flakon içeren ambalajlarda.

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

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

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

TRUXIMA steril, koruyucu maddeler içermeyen, apirojen, tek dozluk flakonlarda sunulur. Gerekli miktarda TRUXIMA’yı aseptik koşullarda çekiniz ve içinde steril, pirojen bulundurmeyen, %0.9’luk sodyum klorürün veya %5’lik dekstrozun sudaki çözeltisinden bulunan bir infüzyon torbasında (PE/PVC torba), hesaplanmış olan 1-4 mg/mL’lik rituximab konsantrasyonuna ulaşmıca dek seyreltiniz. Çözeltiyi karıştırmak için, torbayı köpük oluşumunu önleyecek şekilde nazikçe ters çeviriniz. Hazırlanan çözeltinin steril olduğundan emin olunmalıdır. Bu ilaç herhangi bir antimikrobiyal koruyucu veya bakteriyostatik ajan içermediği için aseptik teknikler uygulanmalıdır.

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

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.

Ayrıca PE/PVC infüzyon torbasında seyreltilen ürün (%0.9 sodyum klorür veya %5’lik dekstrozun sudaki çözeltisi içerisinde) fiziksel ve kimyasal olarak 24 saat süresince 2°C-8°C’de ve sonra da 12 saat süresince 30°C altındaki oda sıcaklığında stabildir.

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

CELLTRION HEALTHCARE İLAÇ SANAYİ VE TİCARET LİMİTED ŞİRKETİ
Eski Büyükdere Caddesi No:14 Park Plaza Kat:7 Bağımsız Bölüm 19-D Maslak,
Sarıyer/İstanbul
Tel: 0212 347 70 59
Faks: 0212 347 37 17

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2019/370

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.07.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ