

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenilirlik 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

NOVEX 100 mg/10 mL i.v. infüzyonluk çözelti için konsantre

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir flakon 10 mL'lik çözelti içinde 100 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 viral aktivasyon ve çıkarma prosedürlerini içerecek şekilde afinite kromatografisi ve iyon değiştirme ile saflaştırılır.

Yardımcı maddeler:

- Sodyum sitrat dihidrat: 7,35 mg/mL
- Sodyum klorür : 9,00 mg/ mL
- Sodyum hidroksit : pH ayarı için y.m.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre solüsyon içeren flakon.

Çözelti berrak, renksiz bir sıvıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Hodgkin-dışı Lenfoma (NHL)

NOVEX'in,

- 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 CHOP kemoterapi şemasına ek olarak kullanımı endikedir.

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)

Birinci basamak:

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

Relaps/Refrakter (Nükseden/Dirençli):

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

Premedikasyon ve profilaksi:

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

KLL hastaları için, tümör lizis sendromu (TLS) riskini azaltmak amacıyla tedavi başlangıcından 48 saat öncesinde yeterli hidrasyon ve ürikostatik uygulanmaya başlanması ile profilaksi önerilmektedir. Lenfosit sayıları > 25 x10⁹/L olan tüm KLL hastalarında akut infüzyon reaksiyonları ve/veya sitokin salıverilme sendromunun oranını ve ciddiyetini azaltmak amacıyla, NOVEX infüzyonundan kısa bir süre önce 100 mg i.v. prednizon/prednizolon uygulanması önerilmektedir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

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

Non-hodgkin lenfoma

Düşük-evreli veya foliküler Hodgkin-dışı lenfoma:

Kombinasyon:

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

- R-CVP (rituximab- siklofosfamid, vinkristin, prednison veya prednisolon) ile birlikte 8 kür (21 gün/kür)
- R-MCP (rituximab- mitoksantron, siklofosfamid, prednison veya prednisolon ile birlikte 8 kür (28 gün/kür)
- R-CHOP (rituximab- siklofosfamid, hidroksidaunomisin (Doksorubisin Hidroklorür), onkovin, prednison veyaprednisolon) ile birlikte 8 kür (21 gün/kür); 4 kür sonunda tam remisyon elde edildiyse 6 kür kullanılır
- R-CHVP (rituximab- siklofosfamid, hidroksidaunomisin (Doksorubisin Hidroklorür), vinkristin, prednison veyaprednisolon) İnterferon ile 6 kür (21 gün/kür)

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

İdame tedavisi:

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

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 NOVEX 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 NOVEX monoterapisi ile geçmiş tedaviye yanıt veren hastalarda NOVEX 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:

NOVEX, CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, prednison ve vinkristin) kemoterapisi ile kombinasyon şeklinde kullanılmalıdır. Önerilen NOVEX 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, NOVEX uygulandıktan sonra verilmelidir (bkz. ilk infüzyon ve izleyen infüzyonlar).

Tedavi sırasında doz ayarlamaları

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

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL):

Daha önce tedavi edilmemiş ve relaps/ refrakter hastalar için kemoterapiyle kombinasyon halinde önerilen NOVEX dozu, toplam 6 kür olmak üzere, ilk tedavi kürünün 0. gününde uygulanan 375 mg/m² vücut yüzey alanı ve sonrasındaki her kürün 1. gününde uygulanan

500 mg/m² vücut yüzey alanıdır (bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler). Kemoterapi, NOVEX infüzyonundan sonra verilmelidir.

Uygulama şekli:

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

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

Hastalar, sitokin salınma sendromu başlangıcı açısından yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4). Özellikle şiddetli dispne, bronkospazm veya hipoksi şeklinde şiddetli reaksiyon belirtileri gelişen hastalarda infüzyon derhal kesilmelidir. Hodgkin dışı lenfomalı hastalar daha sonra, uygun laboratuvar testleri ile tümör lizis sendromu belirtileri açısından ve göğüs röntgeni ile pulmoner infiltrasyon açısından değerlendirilmelidir. Semptomlar tamamen düzeline kadar ve laboratuvar değerleriyle göğüs röntgeni bulguları normalleşene dek tüm hastalarda infüzyona tekrar başlanmamalıdır. Ayrıca infüzyona başlangıç olarak daha önce uygulananın en çok yarısı kadar bir hızda yeniden başlanmalıdır. Aynı şiddetli advers reaksiyonlar ikinci kez meydana gelirse tedavinin durdurulması yönünde bir karar vaka bazında ciddi olarak düşünülmelidir.

Hafif veya orta dereceli infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (IRR) (bölüm 4.8), genelde infüzyon hızının azaltılmasına yanıt vermektedir. Semptomlar düzeldikten sonra infüzyon hızı artırılabilir.

İlk infüzyon

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

İzleyen infüzyonlar

Tüm endikasyonlar

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda ve adolesanlarda (18 yaş altı) kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

NOVEX'in 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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diğer tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi NOVEX için de potansiyel immunojenesite risk söz konusudur.

UYARILAR

Ölümcül İnfüzyon Reaksiyonları

NOVEX infüzyonları ciddi, ölümcül olabilen infüzyon reaksiyonları ile sonuçlanabilir. NOVEX 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 NOVEX infüzyonunu kesiniz ve tıbbi tedavi uygulayınız (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 4.8 İstenmeyen etkiler).

Tümör Lizis Sendromu (TLS)

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

Ciddi Mukokütanöz Reaksiyonlar

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

Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML)

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

Hepatit B Virüs (HBV) Reaktivasyonu

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

Progresif multifokal lökoensefalopati

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

Hodgkin dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemi

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

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

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

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

Şiddetli sitokin salıverilme sendromu ateş, titreme, kasılma, ürtiker ve anjiyoödeme ek olarak sıklıkla bronkospazm ve hipoksinin eşlik ettiği şiddetli dispne ile karakterizedir. Bu sendrom ***tümör lizis sendromunun*** hiperürisemi, hiperkalemi, hipokalemi, hiperfosfatemi, akut böbrek yetmezliği, laktat dehidrojenaz (LDH) artışı gibi bazı özellikleriyle ilişkili olabilir ve akut solunum yetmezliğine ve ölüme yol açabilir. Akut solunum yetmezliğine, göğüs röntgeninde görünebilen pulmoner interstisyel infiltrasyon veya ödem gibi olaylar

eşlik edebilir. Sendrom, genellikle ilk infüzyonun başlatılmasından sonraki bir ya da iki saat içinde kendini gösterir. Geçmişte pulmoner yetmezliği olan hastalar veya pulmoner tümör infiltrasyonu bulunan hastalar daha fazla risk altında olabilirler ve bu hastalar daha dikkatli tedavi edilmelidirler. Şiddetli sitokin salıverilme sendromu gelişen hastaların infüzyonu derhal kesilmelidir (bkz. bölüm 4.2) ve bu hastalara agresif semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Klinik semptomlarda başta görülen iyileşmenin ardından kötüleşme olabileceğinden, bu hastalar tümör lizis sendromu ve pulmoner infiltrasyon geçene kadar veya dışlanana kadar yakından izlenmelidir. Belirtilerin ve semptomların tamamen ortadan kalkması ardından hastalara uygulanan tedavi, nadiren şiddetli sitokin salıverilme sendromunun tekrarlamaıyla sonuçlanmıştır.

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

İnfüzyonla ilişkili tüm advers reaksiyon tipleri, tedavi uygulanan hastaların %77'sinde gözlenmiştir (hastaların %10'unda hipotansiyon ve bronkospazmın eşlik ettiği sitokin salıverilme sendromu dahil, bkz. bölüm 4.8.) Bu semptomlar genellikle NOVEX 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. NOVEX uygulaması sırasındaki alerjik reaksiyon olgularında acil kullanım için, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tedavisine yönelik tedaviler örn., epinefrin (adrenalin), antihistaminikler ve glukokortikoidler kullanıma hazır bulundurulmalıdır. Anafilaksin klinik belirtileri, sitokin salıverilme sendromunun klinik belirtilerine (yukarıda tanımlanmıştır) benzer görünebilir. Aşırı duyarlılığa bağlı reaksiyonlar, sitokin salıverilmesine bağlı reaksiyonlardan daha az sıklıkta bildirilmiştir.

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

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

Kardiyak hastalıklar

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

Hematolojik toksisiteler

Monoterapi şeklinde uygulanan NOVEX miyelosupresif olmadığı halde, nötrofil sayısı $<1,5 \times 10^9/L$ ve/veya trombosit sayısı $<75 \times 10^9/L$ olan hastalar NOVEX ile tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır, çünkü bu tip hastalarla ilgili klinik deneyimler sınırlıdır.

NOVEX, otolog kemik iliği transplantasyonu olan 21 hastada ve miyelotoksisite indüklenmediği halde kemik iliği fonksiyonlarında azalma olan diğer risk gruplarında kullanılmıştır.

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

Enfeksiyonlar

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

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

NOVEX tedavisi alan olgularda, ölümcül sonuçlanan fulminan hepatit de dahil olmak üzere hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların büyük çoğunluğu ayrıca sitotoksik kemoterapiye maruz kalmıştır. Nükseden/refrakter KLL hastalarında yapılan bir çalışmadan sağlanan kısıtlı veriler, NOVEX tedavisinin ayrıca primer hepatit B enfeksiyonlarının sonucunu kötüleştirmediğini göstermektedir. NOVEX tedavisine başlamadan önce tüm 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 antikoru (HBcAb)-durumunu içermelidir. Bunlar yerel kılavuzlara göre diğer uygun markörler ile tamamlanmalıdır. Aktif hepatit B hastalığı olan hastalar NOVEX 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 NOVEX'in pazarlama sonrası kullanımı sırasında çok seyrek progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Hastaların büyük çoğunluğu rituximabı kemoterapi ile birlikte veya hematopoetik kök hücre transplantasyonunun bir parçası olarak almışlardır.

İmmünizasyonlar

NHL ve KLL hastalarında, NOVEX tedavisini takiben canlı viral aşılarla yapılan immünizasyonun güvenliliği üzerinde çalışma yapılmamıştır ve canlı virüs aşılarıyla aşılama yapılması önerilmemektedir. NOVEX ile tedavi edilen hastalar canlı olmayan aşılarla aşılanabilirler ancak canlı olmayan aşılarla yanıt oranları düşebilir. Randomize olmayan bir çalışmada monoterapi olarak NOVEX alan relaps, düşük evreli NHL hastaları ile sağlıklı, tedavi görmemiş kontrol vakaları karşılaştırıldığında, tetanoz hatırlatıcı antijenine (%16'ya karşılık %81) ve Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) neoantijenine (antikor titrelerinde >2 katı artışa göre değerlendirildiğinde %4'e karşılık %76) düşük oranda yanıt gerçekleşmiştir. Her iki hastalık arasındaki benzerlikler dikkate alındığında, KLL olan hastalar için benzer bulgular öngörülebilir fakat klinik çalışmalarda incelenmemiştir.

Bir grup antijene karşı (Streptokokus pnömoni, influenza A, kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeği) ortalama tedavi öncesi antikor titreleri NOVEX 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). NOVEX ile ilişkili olmasından şüphelenilen bu gibi durumlarda tedavi kalıcı olarak durdurulmalıdır.

Kardiyak hastalıklar

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

Enfeksiyonlar

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

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

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

Hepatit B Enfeksiyonları

NOVEX 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 antikoru (HBcAb)-durumunu içermelidir. Bunlar yerel kılavuzlara göre diğer uygun markörler ile tamamlanmalıdır. Aktif hepatit B hastalığı olan hastalar NOVEX 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

Her NOVEX küründen önce ve tedavinin sonlandırılması ardından 6 aya kadar düzenli olarak ve enfeksiyon belirti veya semptomlarının görülmesi üzerine, kan nötrofil ölçümü yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

Deri reaksiyonları

Toksik Epidermal Nekroliz (Lyell Sendromu) ve Stevens-Johnson Sendromu gibi bazılarının ölümcül sonuçları olabilen ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). NOVEX ile ilişkili olmasından şüphelenilen bu gibi durumlarda tedavi durdurulmalıdır.

İmmünizasyon

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

NOVEX tedavisini takiben canlı viral aşılarda yapılan immünizasyonun güvenliliği üzerinde çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle NOVEX tedavisi sırasında veya periferik B hücre depresyonu varken, canlı virüs aşılılarıyla aşılama yapılması önerilmemektedir.

NOVEX ile tedavi edilen hastalar canlı olmayan aşılarda aşılabilirler ancak canlı olmayan aşılarda yanıt oranları düşebilir. Randomize bir çalışmada, NOVEX ve metotreksat ile tedavi edilen RA hastaları ile yalnızca metotreksat alan hastalar NOVEX kullanımından en az 6 ay sonra aşılandıklarında, tetanoz hatırlatıcı antijenine karşı benzer yanıt oranı (%39'a karşılık %42), pnömokokkal polisakkarid aşısı (en az 2 pnömokokkal antikor serotipine karşı %43'e karşılık %82) ve KLH neoantijenine (%47'ye karşılık %93) karşı ise azalmış yanıt oranı göstermişlerdir.

NOVEX tedavisi sırasında canlı olmayan aşılama gerekli olursa, bunlar sonraki NOVEX kürüne başlamadan en az 4 hafta önce tamamlanmalıdır.

Malignite

İmmünomodülatör ilaçlar malignite riskini arttırabilir. Mevcut veriler malignite riskinde herhangi bir artış olduğunu düşündürmemektedir. Ancak solid tümör gelişimine ilişkin olası risk göz ardı edilemez.

Yardımcı maddeler

NOVEX, sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliği

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

NOVEX ile olası ilaç etkileşimleri konusunda sınırlı veri vardır.

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

IgG immünoglobulinlerinin plasenta engelini geçtiği bilinmektedir.

NOVEX'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

Anne vasıtasıyla NOVEX'e maruz kalan yeni doğandaki 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 yeni doğanlarda geçici B hücre depleksyonu ve lenfositopeni bildirilmiştir. Bu sebeplerle NOVEX, potansiyel faydalar riskten fazla olmadığı sürece gebe kadınlarda uygulanmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/ Fertilitite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemi hastalarından edinilen deneyimler

Güvenlilik profilinin özeti

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

tedavi edilmiştir.

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

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

En sık bildirilen veya gözlenen ciddi advers ilaç reaksiyonları:

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

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

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

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

Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasında gösterilmiştir.

Tablo 1 NHL ve KLL hastalığı olan, monoterapi/idame şeklinde veya kemoterapiyle kombinasyon halinde NOVEX ile tedavi uygulanan hastalarda klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası gözetim sırasında bildirilen AİR'ler

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Çok Seyrek	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	bakteriyel enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar, +bronşit	sepsis, +pnömoni, +febril enfeksiyon, +herpes zoster, +solunum yolu enfeksiyonu, mantar enfeksiyonları, etiyolojisi bilinmeyen enfeksiyonlar, +akut bronşit, +sinüzit, hepatit B ¹		ciddi viral enfeksiyon ² Pnömositis jiroveci	PML	
Kan ve lenf sistemi	nötropeni,	anemi,	pihtılaşma		serum IgM	geç

hastalıkları	lökopeni, +febril nötropeni, +trombositopeni	+pansitopeni, +granülositopeni	bozuklukları , aplastik anemi, hemolitik anemi, lenfadenopati		düzeylerinde geçici artış ³	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

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Çok Seyrek	Bilinmiyor
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		hiperglisemi, kilo kaybı, periferik ödem, yüz ödemi, LDH artışı, hipokalsemi				
Psikiyatrik hastalıklar			depresyon, sinirlilik			
Sinir sistemi hastalıkları		parestezi, hipostezi, ajitasyon, insomnia, vazodilatasyon, baş dönmesi, anksiyete	disgözi		periferik nöropati, fasiyal sinir felci ⁵	kraniyal nöropati, diğer duyu kaybı ⁵
Göz hastalıkları		lakrimasyon bozukluğu, konjonktivit			şiddetli görme kaybı ⁵	
Kulak ve iç kulak hastalıkları		kulak çınlaması, kulak ağrısı				işitme kaybı ⁵
Kardiyak hastalıklar		+miyokard enfarktüsü ^{4 ve 6} , aritmi, +atriyal fibrilasyon, taşikardi, +kardiyak bozukluk	+sol ventrikül yetmezliği, +supraventriküler taşikardi, +ventriküler taşikardi, +anjina, +miyokardiyal iskemi, bradikardi	şiddetli kardiyak bozukluklar ^{4 ve 6}	kalp yetmezliği ^{4 ve 6}	
Vasküler hastalıklar		hipertansiyon, ortostatik hipotansiyon, hipotansiyon			vaskülit (ağırlıklı olarak kütanöz), lökositoklastik vaskülit	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		bronkospazm ⁴ , solunum hastalığı, göğüs ağrısı, dispne, öksürükte artış, rinit	astım, bronşiyolit obliterans, akciğer hastalığı, hipoksi	interstisyel akciğer hastalığı ⁷	solunum yetmezliği ⁴	akciğer infiltrasyonu
Gastrointestinal hastalıklar	bulantı	kusma, diyare, karın ağrısı, disfaji, stomatit, konstipasyon, dispepsi, anoreksi, boğaz iritasyonu	karın genişlemesi		gastrointestinal perforasyon ⁷	

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Çok Seyrek	Bilinmiyor
Deri ve deri altı doku hastalıkları	kaşıntı, döküntü, +alopesi	ürtiker, terleme, gece terlemeleri, +deri hastalığı			şiddetli bullöz deri reaksiyonları, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu) ⁷	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve hastalıkları		hipertoni, miyalji, artralji, sırt ağrısı, boyun ağrısı, ağrı				
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları					böbrek yetmezliği ⁴	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	ateş, titreme, asteni, baş ağrısı	tümör ağrısı, kızarma, kırıklık, soğuk algınlığı sendromu, +yorgunluk, +nöbet titremesi, +çoklu organ yetmezliği ⁴	infüzyon yeri ağrısı			
Laboratuvar bulguları	azalmış IgG düzeyleri					

Her bir istenmeyen etki için görülme sıklığı, sadece ciddi (evre ≥ 3 Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) yaygın toksisite kriterleri) reaksiyonların dayandırıldığı “+” ile işaretlenmiş terimler haricinde, her evreden (hafif şiddetten ciddiye kadar) reaksiyona dayandırılmıştır. Sadece çalışmalarda gözlenen en yüksek sıklık rapor edilmektedir.

¹ Reaktivasyonu ve primer enfeksiyonları içerir; sıklık, nüks eden/refrakter KLL’de R-FC rejimine dayanmaktadır.

² Ayrıca aşağıdaki enfeksiyon bölümüne bakınız

³ Ayrıca aşağıdaki hematolojik advers reaksiyonlar bölümüne bakınız

⁴ Ayrıca aşağıdaki infüzyonla ilişkili reaksiyonlar bölümüne bakınız. Nadiren ölümcül vakalar bildirilmiştir.

⁵ Kranial nöropati belirti ve semptomları. NOVEX 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, nötropenik enfeksiyon, üriner sistem enfeksiyonu, duyuusal bozukluk, pireksi.

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 kızarma, anjiyoödem, bronkospazm, kusma, bulantı, ürtiker/döküntü, yorgunluk, baş ağrısı, boğazda tahriş, rinit, kaşıntı, ağrı, taşikardi, hipertansiyon, hipotansiyon, dispne, dispepsi, asteni ve tümör lizis sendromuna ilişkin belirleyici özelliklerdir. Vakaların %12'sinde infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlar (bronkospazm, hipotansiyon gibi) meydana gelmiştir.

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

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

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 ölümlü sonuçlanan yeni, reaktif olan veya şiddetlenen diğer ciddi viral enfeksiyonlar rapor edilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu rituximabı 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, bu vakaların çoğunluğu sitotoksik kemoterapi ile birlikte rituximab alan hastalarda görülmüştür. Nükseden/refrakter KLL hastalarında, evre 3/4 hepatit B enfeksiyonunun (reaktivasyon ve primer enfeksiyon) insidansı R-FC'de %2'ye karşı FC'de %0 olmuştur. Önceden Kaposi sarkomu olan ve rituximab kullanan hastalarda Kaposi sarkomu'nda ilerleme gözlenmiştir. Bu vakalar, onaylı olmayan endikasyonlara bağlı kullanım sonucu meydana gelmiştir ve hastaların da çoğu HIV pozitif hastalardır.

Hematolojik advers reaksiyonlar

4 hafta boyunca 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 karşı %5, evre 3/4) ve nötropeni (%4'e karşı %10, evre 3/4) bildirilmiştir.

Trombositopeni insidansı düşüktür (<1, evre 3/4) ve tedavi kolları arasında farklı değildir. Rituximabın kemoterapi ile birlikte kullanıldığı çalışmalarda tek başına kemoterapi ile karşılaştırıldığında evre 3/4 lökopeni (%79 CHOP'a karşı %88 R- CHOP, %12 FC karşı %23 R-FC), nötropeni (%14 CVP'ye karşı %24 R-CVP, %88 CHOP'a karşı %97 R-CHOP, daha önce tedavi edilmemiş KLL'de %19 FC'ye karşı %30 R-FC) , pansitopeni (daha önce tedavi edilmemiş KLL'de %1 FC'ye karşılık %3 R-FC) genelde daha yüksek sıklıklarda bildirilmiştir. Ancak 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 nükseden/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 infüzyonundan sonra dört haftadan uzun süren bazı geç nötropeni vakaları bildirilmiştir. KLL birinci basamak çalışmasında, Binet C evresindeki hastalarda FC kolu ile karşılaştırıldığında (%71 FC'ye karşı %83 R-FC) R-FC kolunda daha fazla advers olay yaşanmıştır. Nükseden/refrakter KLL çalışmasında, FC grubundaki hastaların %9'una karşılık R-FC grubunda hastaların %11'inde evre 3/4 trombositopeni bildirilmiştir.

Waldenström makroglobulinemi hastalarında 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 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 pectoris 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 nükseden/refrakter çalışmanın (%4 R-FC, %4 FC) her ikisinde de evre 3 veya 4 toplam kardiyak bozukluk insidansı düşüktür.

Solunum sistemi

Bazıları ölümlü sonuçlanabilen interstisyel akciğer hastalığı vakaları bildirilmiştir.

Nörolojik olaylar

Tedavi periyodu sırasında, (en çok sekiz kür boyunca R-CHOP'tan oluşan indüksiyon tedavisi aşaması), R-CHOP ile tedavi edilen hepsi kardiyovasküler risk faktörlü dört hastada (%2) ilk tedavi kürü sırasında tromboembolik serebrovasküler olaylar görülmüştür. Diğer tromboembolik olayların insidansında tedavi grupları arasında hiçbir farklılık olmamıştır. Buna karşın CHOP grubunda üç hastanın (%1,5) hepsinde takip döneminde meydana gelen serebrovasküler olaylar olmuştur. KLL'de, birinci basamak çalışma (%4 R-FC, %4 FC) ve nükseden/refrakter çalışmanın (%3 R-FC, %3 FC) her ikisinde de evre 3 veya 4 toplam sinir sistemi bozukluğu insidansı düşüktür.

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

Nükseden/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 pediyatrik hastalarda hipogammaglobülinemi gözlemlenmiştir. Bazı vakalar şiddetlidir ve uzun-vadeli immünooglobülin ikame tedavisi gerekmiştir. Pediyatrik hastalarda uzun vadeli B hücresi eksikliğinin sonuçları bilinmemektedir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Geriatrik popülasyon (>65 yaş)

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: O 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlar ile yürütülen klinik çalışmalarda intravenöz NOVEX formülasyonunun onaylanan dozundan daha yüksek dozlar ile deneyim kısıtlıdır. Bugüne kadar insanlarda test edilen en yüksek intravenöz NOVEX dozu, KLL hastaları ile yürütülen doz artırma çalışmasında test edilen 5.000 mg'dır (2,250 mg/m²). Ek bir güvenlilik sinyali tespit edilmemiştir.

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik, monoklonal antikolarlar

ATC kodu: L01FA01

Bu ürün bir biyobenzer ilaçtır.

Etki mekanizması

Rituximab spesifik olarak bir nonglikolize fosfoprotein olan CD20 adlı transmembran antijenine bağlanan kimerik fare/insan monoklonal antikordur. Bu antijen pre-B ve olgun

B lenfositlerinde bulunur ancak hematopoetik kök hücrelerde, pro-B hücrelerde, normal plazma hücrelerinde veya diğer normal dokuda bulunmaz. Tüm B hücreli Hodgkin-dışı lenfomaların (NHL) >%95'inde bu antijene rastlanır. Antikora bağlandıktan sonra CD20 hücre içine alınmaz veya hücre membranından çevreye yayılmaz. CD20 plazmada serbest antijen olarak dolaşmaz ve dolayısıyla antikora bağlanmak için yarışmaz.

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

Periferdeki B hücre sayısı ilk NOVEX dozundan sonra normalin altına düşer. Hematolojik malignite tedavisi gören hastalarda B hücrelerinin normal düzeyine dönmesi tedavinin 6. ayı içinde başlar, bazı hastalarda daha uzun sürse bile (indüksiyon tedavisi sonrası medyan iyileşme zamanı olarak 23 aya kadar) , genellikle tedavi tamamlandıktan sonraki 12 ay içinde de normal düzeylere döner (bkz. bölüm 4.8 Hemato- Onkoloji klinik çalışmaları).

Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemide klinik deneyim

Foliküler Lenfoma

Monoterapi

Başlangıç tedavisi, haftada bir uygulama, toplam 4 doz

Ana çalışmada, nüksetmiş veya kemorezistan düşük seviyeli ya da foliküler B hücreli NHL'ye sahip 166 hastaya haftada bir, toplam dört doz olarak i.v. infüzyon halinde 375 mg/m² Rituximab verilmiştir. ITT popülasyonunda genel yanıt oranı (GYO) %48 (GA₉₅ %41 - %56) olup tam yanıt (TY) oranı %6 ve kısmi yanıt (KY) oranı %42 olarak gerçekleşmiştir. Yanıt veren hastalarda hastalığın ilerlemesine kadar geçen medyan süre (TTP) 13 ay'dır.

Yapılan bir alt-grup analizinde GYO, IWF B, C ve D histolojik alt-tiplerinde IWF A alt-tipine kıyasla daha yüksek (%58'e karşılık %12), en büyük lezyonu <5 cm olan hastalarda, >7 cm olan hastalara kıyasla daha yüksek (%53'e karşılık %38) ve kemorezistan nüks grubu ile karşılaştırıldığında kemo duyarlı nüks hastalarında (yanıt süresi <3 ay olarak tanımlanır) daha yüksek (%22'ye karşılık %50) bulunmuştur, önceden otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) ile tedavi edilmiş hastalarda GYO %78 iken, OKİT tedavisi görmeyenlerde %43 olmuştur. Yaş, cinsiyet, lenfoma derecesi, başlangıçtaki tanı, büyük hacimli hastalık varlığı ya da yokluğu, normal ya da yüksek LDH düzeyleri veya ektranodal hastalık varlığının 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 ağır hastalık faktörlerinin prognostik faktörler olarak tanımlandığı kademeli lojistik regresyon analizi bu bulguyu desteklememiştir.

Başlangıç tedavisi, haftada bir uygulama, toplam 8 doz

Çok merkezli, tek kollu bir çalışmada nüksetmiş veya kemorezistan, düşük dereceli veya foliküler B hücreli NHL'si olan 37 hastaya, toplam sekiz doz olacak şekilde, i.v. infüzyon yoluyla haftada bir kere 375 mg/m² rituximab verilmiştir. GYO %57 (CI₉₅ %41- %73; TY %14, KY %43) ve medyan TTP 19,4 ay (aralık 5,3 ila 38,9 ay) bulunmuştur.

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

Üç çalışmanın bir araya getirilmiş verilerinde, nüksetmiş veya kemorezistan, bulky hastalık (tek lezyon ≥ 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 (aralık 4,5 ila 26,8 ay).

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 (aralık 5,4 ila 26,6 ay) 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) olacak şekilde randomize edilmiştir. Rituximab her tedavi kürünün ilk gününde uygulanmıştır. Toplam 321 hasta (162 R-CVP, 159 CVP) tedavi görmüş ve etkinlik bakımından analiz edilmiştir.

Hastaların medyan takip süresi 53 aydır. R-CVP, primer sonlanma noktası olan tedavi başarısızlığına kadar geçen süre açısından CVP'ye göre önemli bir üstünlük sağlamıştır (27 aya karşılık 6,6 ay, $p < 0,0001$, log-sıra testi). Tümör cevabı bulunan hastaların oranı (TY, TY₀, 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 çalışmadan elde edilen sonuçlar yanıt oranlarında ve zamana bağlı parametrelerde olduğu gibi genel sağkalımda da belirgin iyileşmeler göstermiştir. Bu dört çalışmadan elde edilen

anahtar sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmektedir.

Tablo 2. Rituximabın foliküler lenfomada farklı kemoterapi rejimleriyle yararlarının değerlendirildiği dört faz III randomize çalışmadan elde edilen sonuçların özetleri

Çalışma	Tedavi, n	Medyan takip süresi, ay	GYO, %	TY, %	Medyan TTF/PFS/ EFS ay	OS oranları, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Medyan TTP: 14,7 33,6 p<0,0001	53 ay 71,1 80,9 p=0,029
GLSG'OO	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Medyan TTF: 2,6 yıl Ulaşılamamıştır p< 0,001	18 ay 90 95 p = 0,016
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-IF N, 175	42	85 94	49 76	Medyan EFS: 36 Ulaşılamamıştır p<0,0001	42 ay 84 91 p=0,029

Kısaltmalar:

EFS: Olaysız sağkalım

TTP: Progresyona veya ölüme kadar geçen süre

PFS: Progresyonsuz sağkalım

TTF: Tedavinin başarısızlığına kadar geçen süre

OS oranları: Analiz zamanlarında genel sağkalım oranları

İdame Tedavisi

Önceden tedavi edilmemiş foliküler lenfoma

Prospektif, açık etiketli, uluslararası, çok merkezli bir faz III çalışmada 1.193 daha önce tedavi edilmemiş ileri seviye foliküler lenfoma hastası, R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) ve R-FCM (n=44) ile indüksiyon tedavisi almıştır.

1.018'i NOVEX idame tedavisine (n=505) veya gözleme (n=513) randomize edilmiş olan toplam 1.078 hasta indüksiyon tedavisine yanıt vermiştir. İki tedavi grubu, başlangıç karakteristiklerine ve hastalık durumuna göre iyi dengelenmiştir. Rituximab idame tedavisi, maksimum iki sene süresince ya da hastalık ilerleyene kadar, iki ayda bir 375 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda verilen tek Rituximab uygulamasından ibarettir.

Randomizasyondan 25 aylık bir medyan gözlem süresinde yapılan, önceden belirlenmiş bir primer analiz sırasında, önceden tedavi edilmemiş foliküler lenfoma hastalarında gözleme kıyasla Rituximab ile idame tedavisi araştırmacı tarafından

değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PFS) primer sonlanım noktasında klinik olarak anlamlı ve istatistiksel olarak dikkate değer bir gelişme ile sonuçlanmıştır (Bkz. Tablo 3).

Primer analizde Rituximab ile idame tedavisiyle, sekonder sonlanım noktaları olan olaysız sağkalım (EFS), bir sonraki anti-lenfoma tedavisine kadar geçen süre (TNLT), bir sonraki kemoterapiye kadar geçen süre (TNCT) ve toplam yanıt oranında (ORR) dikkate değer yarar sağlanmıştır (Tablo 3).

Çalışmadaki hastaların uzatılmış takip verileri (9 yıllık medyan takip süresi), NOVEX'in idame tedavisinde uzun süreli faydasını PFS, EFS, TNLT ve TNCT bakımından doğrulamıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Rituximab idame tedavisine karşı protokolle belirtilmiş primer analizde ve 9 yıllık medyan takibi (sonuç analizi) sonrasında etkililik sonuçlarına genel bakış

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

olasılık oranı (%95 GA)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Tam yanıt (TY/TYo) oranı*	%48	%67	%53	%67
ki-kare test p değeri	<0,0001		<0,0001	
Olasılık oranı (%95 GA)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

*İdame/gözlemin sonunda; 73 aylık medyan takibine dayanan son analiz sonuçları.
FU:Takip; NR: klinik veri kesimi zamanında ulaşılamamıştır, TNCT: bir sonraki kemoterapiye kadar geçen süre; TNLT: bir sonraki anti-lenfoma tedavisine kadar geçen süre;

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

Relaps / Refrakter Foliküler Lenfoma

Prospektif. açık etiketli, uluslararası, çok merkezli bir faz III çalışmada 465 relaps/refrakter foliküler NHL hastası, CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon; n=231) veya NOVEX + CHOP (R-CHOP, n=234) ile yapılan indüksiyon tedavisine ilk basamakta randomize edilmiştir. İki tedavi grubu, başlangıç karakteristiklerine ve hastalık durumuna göre iyi dengelenmiştir. İndüksiyon tedavisinden sonra tam ya da kısmi remisyona ulaşan 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 etkinlik analizi, çalışmanın her iki bölümüne randomize edilen tüm hastaları içerir. İndüksiyon fazına randomize edilen hastaların 31 aylık medyan gözlem süresi sonunda, R- CHOP'ın, CHOP ile kıyaslandığında relaps/refrakter foliküler NHL hastalarının klinik sonuçlarını belirgin olarak iyileştirdiği görülmüştür (Bkz. Tablo 4).

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

	CHOP	R-CHOP	p değeri	Risk Azaltımı"
Primer Etkinlik				
GYO ²⁾	%74	%87	0,0003	yok
TY ²⁾	%16	%29	0,0005	yok
KY ^{2)>}	%58	%58	0,9449	yok

1) Tahminler, risk oranlarına göre hesaplanmıştır.

2) Araştırmacı tarafından değerlendirilen son tümör yanıtı. "Yanıt" için yapılan "primer" istatistiksel test, tam yanıt, kısmi yanıt ve hiç yanıt olmaması durumlarını karşılaştıran bir eğilim testidir (p < 0,0001)

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

Çalışmanın idame fazına randomize edilen hastalar için medyan gözlem süresi, idame randomizasyonundan itibaren 28 aydır. 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. Rituximab idame tedavisi, ölüm riskini %56 azaltmıştır (GA_w; %22-%75).

Tablo 5. İdame fazı: Rituximab ile gözlem gruplarının karşılaştırmalı etkinlik sonuçlarına genel bakış (28 aylık medyan gözlem süresi)

Etkinlik Parametresi	Olaya Kadar Medyan Sürenin (ay) Kaplan-Meier Yöntemiyle Hesaplanması			Risk Azaltımı
	Gözlem (n = 167)	NOVEX (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 ⁸	16,5	53,7	0,0003	%67
Alt Grup Analizi				
PFS	11,6	37,5	<0,0001	%71
CHOP	22,1	51,9	0,0071	%46
R-CHOP	14,3	52,8	0,0008	%64
TY	14,3	37,8	<0,0001	%54
KY				
TS	NR NR	NR NR	0,0348	%55
CHOP			0,0482	%56
R-CHOP				

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 5). 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. Rituximab idame tedavisi ayrıca, çalışmanın indüksiyon fazında toplam sağkalım açısından CHOP'a yanıt veren hastalarda ve R-CHOP'a yanıt veren hastalarda klinik açıdan anlamlı fayda sağlamıştır.

Difüz büyük B hücreli Hodgkin-dışı lenfoma (DBBHL)

Randomize, açık tasarımı bir çalışmada, difüz büyük B hücreli lenfoması olan önceden tedavi görmemiş, yaşları 60 ile 80 arası değişen 399 hastaya, sekiz kür boyunca her üç haftada bir standart CHOP kemoterapisi (1. günde siklofosamid 750 mg/m^2 , doksorubisin 50 mg/m^2 , vinkristin $1,4 \text{ mg/m}^2$ ile maksimum 2 mg 'a kadar ve 1-5. günlerde prednizolon $40 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$) veya 375 mg/m^2 Rituximab + CHOP (R-CHOP) verilmiştir. Rituximab tedavi kürünün birinci gününde uygulanmıştır.

Nihai etkinlik analizi randomize edilen tüm hastaları (197 CHOP, 202 R-CHOP) kapsamıştır ve ortalama izleme süresi yaklaşık 31 aydır. İki tedavi grubu, başlangıç düzeyi özellikleri ve hastalık durumu bakımından iyi dengelenmiştir. Nihai analiz, R-CHOP tedavisinin olaysız geçen sağkalım süresini (primer etkinlik parametresi, buradaki olaylar ölüm, nüks veya lenfoma ilerlemesi ya da yeni bir anti-lenfoma tedavisinin tesis edilmesidir) önemli oranda uzattığını doğrulamıştır ($p=0,0001$). Medyan olaysız sağkalım süresine ilişkin Kaplan-Meier tahminlerine göre, CHOP kolundaki 13 ay ile, R-CHOP kolunda 35 ayın karşılaştırılması riskin %41 azaldığını göstermektedir. 24. ayda, genel sağkalıma ilişkin tahminler CHOP kolundaki %57,4'lük orana kıyasla R-CHOP kolunda %68,2 olarak bulunmuştur. Medyan 60 aylık izleme süresi ile gerçekleştirilen daha sonraki bir genel sağkalım süresi analizi, R-CHOP tedavisinin CHOP tedavisinden daha yararlı olduğunu doğrulamış ($p=0,0071$) ve riskin %32 azaldığını göstermiştir.

Tüm sekonder parametrelerin analizi (yanıt oranları, progresyonsuz sağkalım, 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 hastalık, kemik iliği tutulumu), olaysız sağkalım ve genel sağkalıma ilişkin risk oranları (R-CHOP'ye karşılık CHOP) sırasıyla 0,83 ve 0,95'den daha az bulunmuştur. Yaşa göre ayarlanmış IPI'ye göre R-CHOP, hem yüksek hem de düşük risk taşıyan hastalarda, sonuçta ulaşılan iyileşme düzeyiyle ilişkili bulunmuştur.

Klinik laboratuvar bulguları

İnsan anti-fare antikor (HAMA) açısından değerlendirilen 67 hastanın hiçbiri için yanıt bildirilmemiştir. Anti-ilaç 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 25 mg/m^2 , siklofosamid 250 mg/m^2 , 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. Etkinlik için birinci basamak çalışmasında (Tablo 6a) ve (Tablo 6b) toplam 810 hasta (403 R-FC, 407 FC), relaps/refrakter çalışmada da (Tablo 7) 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 6a). PFS açısından fayda, başlangıçtaki hastalık riskine göre (yani Binet A-C evreleri) (Tablo 6b) analizedilen hasta alt gruplarının çoğunda tutarlı olarak gözlenmiştir.

Tablo 6a. Kronik lenfositik lösemnin birinci basamak tedavisi - Tek basına FC'ye kıyasla Rituximab +FC için etkinlik sonuçlarının genel bakış - 48,1 aylık medyan gözlem süresi

Etkinlik Parametresi	Olaya Kadar Geçen Medyan Süre için Kaplan-Meier Tahmini (Ay)			Risk Azaltımı
	FC (N = 409)	R-FC (>=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 %16,9	%85,8 %36,0	<0,0001 <0,0001	n.a. n.a.
TY oranları				
Yanıt süresi*	36,2	57,3	<0,0001	%44
Hastaliksız sağkalım(DFS)**	48,9	60,3	0,0520	%31
Yeni tedaviye kadar geçen süre	47,2	69,7	<0,0001	%42

Yanıt oranı ve TY oranları Ki-kare Testi kullanılarak analiz edilmiştir. NR: ulaşılmadı; n.a.: uygulanamaz.

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

** : Yalnızca TY elde edilen hastalar için geçerlidir.

Tablo 6b. Kronik lenfositik lösemnin birinci basamak tedavisi Binet evresine göre (ITT) progresyonsuz sağkalım tehlike oranı - medyan gözlem süresi 48,1 ay

Progresyonsuz sağkalım (PFS)	Hasta sayısı		Tehlike Oranı (%95 GA)	p-değeri (Wald testi, ayarlanmamış)
	FC	R-FC		
Binet evre A	22	18	0,39(0,15; 0,98)	0,0442
Binet evre B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0,0001
Binet evre C	126	126	0,68 (0,49;0,95)	0,0224

GA:Güven aralığı

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

Tablo 7 Relaps/refrakter kronik lenfositik lösemnin tedavisi - Tek başınaFC'ye kıyasla Rituximab -FC için etkinlik sonuçlarına genel bakış (medyan gözlemsüresi 25,3 ay)

Etkinlik Parametresi	Olaya Kadar Geçen Medyan Süre için Kaplan-Meier Tahmini (Ay)			Risk Azaltımı
	FC (n=276)	R-FC (n=276)	Log-sıra p değeri	
Progresyonsuz sağkalım (PFS)	20,6	30,6	0,0002	%35
Genel Sağkalım	51,9	ulaşamadı	0,2874	%17
Olaysız Sağkalım	19,3	28,7	0,0002	%36
Yanıt oranı (TY, nKY veya KY)	%58,0	%69,9	0,0034	uygulanabilir değil
TY oranları	%13,0	%24,3	0,0007	uygulanabilir değil
Yanıt süresi*	27,6	39,6	0,0252	%31
Hastalısız sağkalım (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-%6
Yeni KLL tedavisine kadar geçen süre	34,2	ulaşamadı	0,0024	%35

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

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

** : Yalnızca TY elde edilen hastalar için geçerlidir

KLL hastalarının tedavisinde diğer kemoterapi rejimleriyle (CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustin ve kladribin dahil) kombinasyon halinde Rituximab kullanılan diğer destekleyici çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, hafif yükselmiş toksisiteye (özellikle miyelotoksisite) rağmen yüksek genel yanıt oranları ile birlikte anlamlı PFS değerleri elde edilmiştir. Bu çalışmalar Rituximabın herhangi bir kemoterapi ile kullanımını desteklemektedir.

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

Pediyatrik popülasyon

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

5.2 Farmakokinetik 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 NHL hastasında yürütülen bir popülasyon farmakokinetiği analizi temelinde, spesifik olmayan klerens (CL₁), B hücreleri veya tümör yüküne katkıda bulunması olası spesifik klerens (CL₂) ve santral kompartıman dağılım hacmi (V₁) için tipik popülasyon tahminleri sırasıyla 0,14 L/gün, 0,59 L/gün ve 2,7 L'dir. Rituximabın hesaplanan medyan terminal eliminasyon yarılanma ömrü 22 gündür (aralık, 6,1 ila 52 gün). Başlangıç CD19-pozitif hücre sayımları ve ölçülebilir tümör lezyonlarının boyutu, 4 haftalık doz boyunca intravenöz infüzyon olarak 375 mg/m² verilen 161 hastadan verilerde 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 WHO performans durumu Rituximabın farmakokinetiği üzerinde bir etkiye sahip değildir. Bu analiz test edilen kovaryatlardan herhangi biri ile NOVEX dozunun ayarlanmasının farmakokinetik değişkenliğinde anlamlı bir azalma ile sonuçlanmasının beklenmediğini düşündürmektedir.

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

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

6 siklus CHOP kemoterapisi ile kombinasyon halinde 375 mg/m²'lik 6 infüzyon olarak uygulandığında 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 uygulanmıştır. Beşinci 500 mg/m²'lik infüzyondan sonra ortalama C_{maks} (n=15), 408 mikrogram/mL'dir (97-764 mikrogram/mL aralığında) ortalama terminal yarılanma ömrü de 32 gündür (14-62 gün aralığında).

Bivotransformasyon

Hodgkin-dışı lenfoma

Veri bulunmamaktadır.

Kronik Lenfositik Lösemi

Veri bulunmamaktadır.

Dağılım

Hodgkin-dışı lenfoma

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

Eliminasyon

Hodgkin-dışı lenfoma

Rituximabın tahmin edilen medyan terminal eliminasyon yarı ömrü 22 gündür (aralık, 6,1 ila 52 gün). Rituximabın, 4 haftalık dozlar halinde 375 mg/m² i.v. infüzyon olarak verildiği 161 hastadan elde edilen verilerde KL₂'sindeki değişkenliğin bir kısmına başlangıç CD19-pozitif hücre sayısı ve ölçülebilir tümör lezyonlarının boyutu katkıda bulunmuştur. Daha yüksek CD19-pozitif hücre sayısı ya da tümör lezyonları olan hastaların daha yüksek KL₂'si olmuştur. Bununla birlikte, CD19-pozitif hücre sayısı ve tümör lezyonu boyutu için düzeltme yapıldıktan sonra, KL₂ için bireyler arası değişkenliğin büyük kısmı aynen kalmıştır. V₁, vücut yüzey alanı (BSA) ve CHOP tedavisi ile değişmiştir. Sırasıyla, BSA'daki aralık (1,53 ila 2,32 m²) ve eşzamanlı CHOP tedavisinin katkıda bulunduğu V₁'deki (%27,1 ve %19,0) bu değişkenlik, göreceli olarak küçüktür.

Kronik Lenfositik Lösemi

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Dört çalışmada, iki hafta aralıklarla 1. gün ve 15. günde uygulanan 500 mg ve 1000 mg dozlardaki iki intravenöz rituximab infüzyonunu takiben, rituximab farmakokinetiği araştırılmıştır. Bu çalışmaların hepsinde, rituximab farmakokinetiği araştırılan limitli doz aralığı için doz ile orantılı olmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalara ait farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

- Sodyum sitrat dihidrat
- Sodyum klorür
- Sodyum hidroksit : pH ayarı için y.m.
- Polisorbat 80
- Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)
- Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

NOVEX ile polivinil klorür veya polietilen torbalar veya infüzyon seti arasında geçimsizlik gözlenmemiştir.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon

30 ay.

Seyreltilmiş ürün:

- Sodyum klorür çözeltisinde aseptik seyreltme sonrasında

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

- D-glukoz çözeltisinde aseptik seyreltme sonrasında

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

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

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

10 mL'de 100 mg rituximab (10 mg/mL) içeren, bütül kauçuk tıpalı Tip 1 cam flakon.2 flakon içeren ambalajlarda.

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

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

MABTHERA berrak ve renksiz bir sıvı olup steril, koruyucu maddeler içermeyen, tek dozluk flakonlarda bulunur.

NOVEX'i hazırlamak için steril bir iğne ve şırınga kullanılmalıdır. Gerekli miktarda

NOVEX'i aseptik koşullarda çekiniz ve içinde steril, pirojen bulundurmayan, %0,9'luk sodyum klorürün veya %5'lik dekstrozun sudaki çözeltisinden bulunan bir infüzyon torbasında, hesaplanmış olan 1-4 mg/mL'lik rituximab konsantrasyonuna ulaşınca dek seyreltiniz.

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

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

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No:4
34467 Maslak / Sarıyer / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2022/149

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 29.03.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ