

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik 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 100 mg/10 mL iv infüzyonluk çözelti hazırlamak 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 spesifik viral inaktivasyon ve çıkarma prosedürlerini içerecek şekilde afinite kromatografisi ve iyon değiştirme ile saflaştırılan bir biyobenzer ilaçtır.

Yardımcı maddeler:

- Tri-sodyum sitrat dihidrat : 7,36 mg/mL
- Sodyum klorür : 9 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

TRUXIMA yetişkinlerde aşağıdaki endikasyonlar için endikedir:

Hodgkin-dışı lenfoma (NHL)

TRUXIMA'nın, daha önce tedavi edilmemiş evre III-IVfoliküler lenfoması olan yetişkin hastaların tedavisinde kemoterapi ile birlikte kullanılması endikedir. TRUXIMA idame tedavisi, indüksiyon tedavisine yanıt veren yetişkin foliküler lenfoma hastalarının tedavisinde endikedir.

TRUXIMA monoterapisi, kemoresistan veya kemoterapiden sonra ikinci ya da daha sonraki relapslarında olan evre III-IV foliküler lenfomalı yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

TRUXIMA'nın, CD20 pozitif diffüz büyük B hücreli hodgkin-dışı lenfoması olan yetişkin

hastaların tedavisinde CHOP (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon) kemoterapisi ile birlikte kullanılması endikedir. TRUXIMA'nın yaş aralığı ≥ 6 ay ila < 18 yaş olan pediyatrik hastalarda, daha önceden tedavi edilmemiş ileri evre CD20 pozitif diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL), burkitt lenfoma (BL)/burkitt lösemi (olgun B-hücreli akut lösemi) (BAL) veya burkitt-benzeri lenfoma (BLL) tedavisinde kemoterapi ile birlikte kullanılması endikedir.

Kronik lenfositik lösemi (KLL)

TRUXIMA, daha önce tedavi edilmemiş ve relaps/refrakter (nükseden/dirençli) KLL hastalarının tedavisinde kemoterapi ile kombinasyon halinde endikedir. TRUXIMA dahil monoklonal antikorlar ile daha önce tedavi edilmiş ya da daha önceki kemoterapi ile kombine kullanılan TRUXIMA tedavisine refrakter hastalarda etkililik ve güvenlilik ile ilgili sınırlı veri mevcuttur.

Daha fazla bilgi için Bölüm 5.1'e bakınız.

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

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

Pemfigus vulgaris (PV)

TRUXIMA, orta ila şiddetli pemphigus vulgarisi olan hastaların tedavisinde endikedir.

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).

Premedikasyon ve profilaktik ilaçlar

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

Hodgkin-dışı lenfomalı pediyatrik hastalara TRUXIMA infüzyonunun başlangıcından 30 ila 60 dakika öncesinde parasetamol ve H1 antihistamin (=difenhidramin veya eşdeğeri) ile premedikasyon uygulanmalıdır. Ek olarak, prednizon Tablo 1'de belirtildiği şekilde uygulanmalıdır.

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.

Granülomatöz polianjiitis (Wegener) veya mikroskopik polianjiitis veya pemfigus vulgaris hastalarında infüzyonla ilişkili reaksiyonların (IRR) sıklığını ve ciddiyetini azaltmak için her TRUXIMA infüzyonundan 30 dakika önce tamamlanacak şekilde 100 mg i.v. metilprednizolon

uygulanmalıdır.

Granülomatöz polianjiitis (Wegener) ve mikroskobik 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 tedavisinin 4 haftalık indüksiyon kürü 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.

GPA ve MPA veya PV hastalarına TRUXIMA tedavisi sırasında ve sonrasında yerel klinik uygulama kılavuzlarına uygun şekilde *Pnömosistis jiroveci* pnömoni (PCP) profilaksisi önerilmektedir.

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 siklusta 375 mg/m² vücut yüzey alanı (BSA) olacak şekilde en fazla 8 siklustur.

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

İdame tedavisi

Önceden tedavi edilmemiş foliküler lenfoma

İndüksiyon tedavisine yanıt vermiş, önceden tedavi edilmemiş, foliküler lenfomalı hastalar için idame tedavisi olarak kullanılan TRUXIMA'nın önerilen dozu hastalık progresyonuna kadar ya da en fazla 2 yıllık süre (toplam 12 infüzyon) boyunca (indüksiyon tedavisinin son dozundan 2 ay sonra başlayarak) 2 ayda bir 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır.

Relaps/refrakter (nükseden/dirençli) foliküler lenfoma

İndüksiyon tedavisine yanıt vermiş relaps/refrakter foliküler lenfomalı hastalar için idame tedavisi olarak kullanılan TRUXIMA'nın önerilen dozu, hastalık progresyonuna kadar veya en fazla 2 yıllık süre (toplam 8 infüzyon) boyunca (indüksiyon tedavisinin son dozundan 3 ay sonra başlayarak) 3 ayda bir 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır.

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 yetişkin 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).

Yetişkinlerde diffüz büyük B hücreli Hodgkin-dışı lenfoma

TRUXIMA, CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, prednizolon ve vinkristin) kemoterapisi ile kombinasyon şeklinde kullanılmalıdır. Önerilen TRUXIMA dozu, her kemoterapi siklusunun 1. gününde, 8 siklus için, CHOP rejiminin glukokortikoid bileşeni i.v. yoldan uygulandıktan sonra verilmek üzere, 375 mg/m^2 vücut yüzey alanıdır. CHOP rejiminin öteki bileşenleri, TRUXIMA uygulandıktan sonra verilmelidir. Diffüz büyük B hücreli Hodgkin-dışı lenfomada diğer kemoterapilerle kombinasyon halinde TRUXIMA'nın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Tedavi sırasında doz ayarlamaları

TRUXIMA dozunda herhangi bir azaltma önerilmemektedir. TRUXIMA, 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 TRUXIMA dozu, toplam 6 siklus olmak üzere, ilk tedavi siklusunun 0. gününde uygulanan 375 mg/m^2 vücut yüzey alanı ve sonrasında her siklusun 1. gününde uygulanan 500 mg/m^2 vücut yüzey alanıdır. Kemoterapi, TRUXIMA infüzyonundan sonra verilmelidir.

Granülomatöz 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.

Pemfigus vulgaris

TRUXIMA'nın pemfigus vulgaris tedavisinde önerilen dozu, azaltılarak kesilen glukokortikoid kürü ile birlikte, i.v. infüzyon olarak uygulanan 1.000 mg ve bunu takiben iki hafta sonra uygulanan ikinci bir 1.000 mg i.v. infüzyondur.

İdame tedavisi

500 mg'lık idame i.v. infüzyon 12. ve 18. aylarda ve sonrasında klinik değerlendirme sonucunda gerek duyulması halinde her 6 ayda bir verilmelidir.

Relaps tedavisi

Relaps gelişmesi halinde, hastalar 1.000 mg i.v. alabilir. Hekim klinik değerlendirme sonucunda hastanın glukokortikoide tekrar başlamasını veya dozunun arttırılmasını düşünmelidir.

Devam infüzyonları, bir önceki infüzyondan en az 16 hafta sonra yapılabilir.

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).

Hastalar, sitokin salıverilme sendromu başlaması 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) (Bkz. Bölüm 4.8), genelde infüzyon hızının azaltılmasına yanıt vermektedir. Semptomlar düzeldikten sonra infüzyon hızı arttırılabilir.

İlk infüzyon

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

İzleyen İnfüzyonlar

Tüm endikasyonlar

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

Pediyatrik hastalar – Hodgkin-dışı Lenfoma

İlk İnfüzyon

Önerilen ilk infüzyon hızı 0,5 mg/kg/saattir (en fazla 50 mg/saat); aşırı duyarlılık veya infüzyon ile bağlantılı reaksiyonlar görülmezse 30 dakikada bir 0,5 mg/kg/saatlik artışlarla hız maksimum 400 mg/saate çıkarılabilir.

İzleyen İnfüzyonlar

Sonraki TRUXIMA infüzyonlarına 1 mg/kg/saat hızıyla başlanabilir (en fazla 50 mg/saat) ve daha sonra her 30 dakikada bir 1 mg/kg/saatlik artışlarla hız 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:

Hodgkin-dışı Lenfoma

Yaşı ≥ 6 ay ila 18 yaş arasında olan daha önceden tedavi edilmemiş, ileri evre CD20 pozitif DLBCL/BL/BAL/BLL'li pediyatrik hastalarda, TRUXIMA sistemik Lenfoma Malign B (LMB) kemoterapisi ile kombinasyon halinde kullanılmalıdır (Tablo 1 ve Tablo 2'ye bakınız). TRUXIMA'nın önerilen dozu i.v. infüzyon yoluyla verilen 375 mg/m^2 vücut yüzey alanıdır. TRUXIMA için vücut yüzey alanı haricinde doz ayarlaması gerekli değildir.

TRUXIMA'nın güvenliliği ve etkililiği yaşı ≥ 6 ay ila 18 yaş arasında olan pediyatrik hastalarda daha önceden tedavi edilmemiş, ileri evre CD20 pozitif DLBCL/BL/BAL/BLL endikasyonu dışındaki endikasyonlarda ortaya konmamıştır. 3 yaşın altındaki hastalarda sadece sınırlı veri mevcuttur. Daha fazla bilgi için Bölüm 5.1'e bakınız.

TRUXIMA, CD20 pozitif diffüz büyük B hücreli lenfoması olan 0 ila 6 ay arasındaki pediyatrik hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 5.1).

Tablo 1. Pediyatrik Hastalarda Non-Hodgkin Lenfoma için TRUXIMA Uygulamasının Pozolojisi

Siklus	Tedavi Günü	Uygulama Detayları
Prefaz (COP)	TRUXIMA verilmez	-
İndüksiyon kürü 1 (COPDAM1)	-2. Gün (prefazın 6. Gününe tekabül eder) 1. TRUXIMA infüzyonu	1. indüksiyon kürü esnasında, prednizon kemoterapi kürünün bir parçası olarak verilir ve TRUXIMA'dan önce uygulanmalıdır.
	1. Gün 2. TRUXIMA infüzyonu	TRUXIMA, ilk TRUXIMA infüzyonundan 48 saat sonra verilecektir.
İndüksiyon kürü 2 (COPDAM2)	-2. Gün 3. TRUXIMA infüzyonu	2. indüksiyon küründe, prednizon TRUXIMA uygulaması zamanında verilmez.
	1. Gün 4. TRUXIMA infüzyonu	TRUXIMA, üçüncü TRUXIMA infüzyonundan 48 saat sonra verilecektir.
Konsolidasyon kürü 1 (CYM/CYVE)	1. Gün 5. TRUXIMA infüzyonu	Prednizon TRUXIMA uygulaması zamanında verilmez.
Konsolidasyon kürü 2 (CYM/CYVE)	1. Gün 6. TRUXIMA infüzyonu	Prednizon TRUXIMA uygulaması zamanında verilmez.
İdame kür 1 (M1)	Konsolidasyon kürü 2'nin (CYVE) 25 ila 28. Günü TRUXIMA verilmez.	Konsolidasyon kürü 2'den (CYVE) sonra periferik sayılar düzeldiğinde ($\text{ANC} > 1,0 \times 10^9/\text{L}$ ve trombositler $100 \times 10^9/\text{L}$) başlar
İdame kür 2 (M2)	İdame kür 1'nün (M1) 28. Günü TRUXIMA verilmez	-

ANC = Mutlak Nötrofil Sayısı; COP = Siklofosfamid, Vinkristine, Prednizon; COPDAM = Siklofosfamid, Vinkristin, Prednizolon, Doksorubisin, Metotreksat; CYM = CYtarabin (Aracytine, Ara-C), Metotreksat; CYVE = CYtarabin (Aracytine, Ara-C), VEposid (VP16)

Tablo 2. Hodgkin-dışı Lenfomalı Pediyatrik Hastalar için Tedavi Planı: TRUXIMA ile birlikte Kemoterapi

Tedavi Planı	Hastanın Evresi	Uygulama Detayları
Grup B	Yüksek LDH seviyeli (> N x 2) Evre III, Evre IV SSS negatif	Prefazı takiben 4 kür: HDMTX 3 g/m ² ile 2 indüksiyon kürü (COPADM) ve 2 konsolidasyon kürü (CYM)
Grup C	Grup C1: B-AL SSS negatif, Evre IV & BAL SSS pozitif ve BOS negatif Grup C3: BAL BOS pozitif, Evre IV BOS pozitif	Prefazı takiben 6 kür: HDMTX 8 g/m ² ile 2 indüksiyon kürü (COPADM), 2 konsolidasyon kürü (CYVE) ve 2 idame kürü (M1 ve M2)
28 gün arayla verilmesi gereken idame kürler haricinde, müteakip kürler, kan sayımı düzeldiği ve hastanın durumu elverdiği zaman hemen verilmelidir.		
BAL = Burkitt Lösemi (olgun B hücreli akut lösemi); BOS = Beyin Omurilik Sıvısı; SSS = Santral Sinir Sistemi; HDMTX = Yüksek-doz metotreksat; LDH = Laktat Dehidrojenaz		

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda (>65 yaş) 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)
- İmmün sistemi ciddi şekilde baskılanmış hastalarda

TRUXIMA'nın granümatöz polianjiit (Wegener) (GPA) ve mikroskopik polianjiit (MPA) ve pemfigus vulgariste 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)
- 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 – 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, Bölüm 4.8).

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, Bölüm 4.8).

Progresif Multifokal Lökoensefalopati (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)

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, rituximabın kullanımı kalıcı şekilde durdurulmalıdır.

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

Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemi

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Rituximab sitokinlerin ve/veya diğer kimyasal araçların salınması ile bağlantılı olabilen 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 ölümle 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).

Şiddetli sitokin salıverilme sendromu ateş, titreme, kasılma, ürtiker ve anjiyoödem 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 görülebilen 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) 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 siklus sırasında ve lenfosit sayısının hala $>25 \times 10^9/L$ olması durumunda takip eden sikluslarda 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 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. Rituximab 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.

Rituximab infüzyonu sırasında hipotansiyon oluşabileceğinden, rituximab 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 rituximab miyelosupresif 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.

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

Enfeksiyonlar

Rituximab tedavisi sırasında ölümcül, ciddi enfeksiyonlar meydana gelebilir (Bkz. Bölüm 4.8). Rituximab 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 rituximab kullanırken dikkatli olmalıdırlar (Bkz. Bölüm 4.8).

Rituximab alan olgularda, ölümlü sonuçlanan fulminan hepatit de dahil olmak üzere hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların büyük çoğunluğu ayrıca sitotoksik kemoterapiye maruz kalmıştır. Nükseden/refrakter KLL hastalarında yapılan bir çalışmadan sağlanan kısıtlı veriler, rituximab tedavisinin ayrıca primer hepatit B enfeksiyonlarının sonucunu kötüleştirebildiğini göstermektedir. Rituximab 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 rituximab 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 rituximabın 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, rituximab tedavisini takiben canlı viral aşılarda yapılan immünizasyonun güvenliliği üzerinde çalışma yapılmamıştır ve canlı virüs aşılımlarıyla aşılama yapılması önerilmemektedir. Rituximab ile tedavi edilen hastalar canlı olmayan aşılarda aşılanabilirler. Ancak canlı olmayan aşılarla yanıt oranları düşebilir. Randomize olmayan bir çalışmada monoterapi olarak rituximab alan relaps, düşük evreli yetişkin 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 antikör 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). Bu gibi durumlarda olayın rituximab ile ilişkili olduğundan şüpheleniliyorsa tedavi kalıcı olarak durdurulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

3 yaşın altındaki hastalar için sınırlı veri mevcuttur. Daha fazla bilgi için Bölüm 5.1’e bakınız.

Granülomatöz polianjiit ve mikroskobik polianjiit ve pemfigus vulgaris

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Rituximab, sitokinlerin ve/veya diğer kimyasal mediyatörlerin salıverilmesine bağlı olabilen infüzyonla ilgili reaksiyonlarla (IRR) ilişkilendirilmiştir.

Pazarlama sonrası koşullarda, romatoid artritli hastalarda ölümcül sonuçlara neden olabilen infüzyonla ilgili şiddetli reaksiyonlar bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda romatoid artrit hastalarında bildirilen infüzyona bağlı olguların çoğu hafif ve orta ciddiyette olmuştur. En yaygın semptomlar baş ağrısı, kaşıntı, boğazda tahriş, kızarıklık, döküntü, ürtiker, hipertansiyon ve pireksidir. Genel olarak, herhangi bir tedavi kürünün birinci infüzyonunun ardından herhangi bir infüzyon reaksiyonu yaşayan hastaların oranı, ikinci infüzyonun ardından görülene oranla daha yüksek olmuştur. IRR insidansı sonraki kürlerle azalmıştır (Bkz. Bölüm 4.8). Bildirilen reaksiyonlar rituximab 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, rituximab 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.

Rituximab 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 rituximab kullanımıyla ilgili güvenilirlik 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, rituximab 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, rituximab infüzyonu öncesindeki 12 saatlik süre boyunca herhangi bir antihipertansif ilacın alınmamış olmasına dikkat edilmelidir.

Granülatöz polianjiit ve mikroskopik polianjiitisi ve pemfigus vulgarisi bulunan hastalarda infüzyonla ilgili reaksiyonlar, klinik çalışmalarda romatoid artrit hastalarında görülenlere benzer olmuştur (Bkz. Bölüm 4.8).

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, rituximab tedavisi ardından hastalar artan enfeksiyon riski taşımaktadır (Bkz. Bölüm 5.1). Rituximab tedavisi sırasında ölümcül, ciddi enfeksiyonlar meydana gelebilir (Bkz. Bölüm 4.8). Rituximab 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). Rituximab 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.

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 granülatöz polianjiit ve mikroskopik polianjiitisi hastalarında, ölümle sonuçlananlar da dahil olmak üzere hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir.

Rituximab 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 rituximab 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).

Deri reaksiyonları

Toksik Epidermal Nekroliz (Lyell sendromu) ve Stevens-Johnson sendromu gibi bazılarının ölümcül sonuçları olabilen ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu gibi durumlarda olayın rituximab ile ilişkili olduğundan şüpheleniliyorsa tedavi kalıcı olarak durdurulmalıdır.

İmmünizasyon

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

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

Rituximab 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. Rituximab tedavisi sırasında canlı olmayan aşılama gerekli olursa, bunlar sonraki rituximab kürüne başlanmadan en az 4 hafta önce tamamlanmalıdır.

Malignite

İmmünomodülatör ilaçlar malignite riskini arttırabilir. Mevcut veriler otoimmün endikasyonlarda rituximab kullanılması sebebiyle, halihazırda altta yatan otoimmün hastalıkla ilişkili malignite riskinden daha fazla bir malignite riski olduğunu düşündürmemektedir. Ancak solid tümör gelişimine ilişkin olası risk göz ardı edilemez.

Yardımcı maddeler

TRUXIMA, flakon başına yaklaşık 2,3 mmol (52,6 mg) sodyum ihtiva eder. Sodyum miktarı 1 mmol'den (23 mg) fazladır. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Biyobenzer ürünlerin takip edilebilirliği

Biyobenzer 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

Rituximab 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.

İnsan anti-mürin antikoru (HAMA) veya anti-ilaç antikoru (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 deplesyonu olan hastalarda rituximabın uzun retansiyon süresi nedeniyle, üreme çağındaki kadınlar rituximab 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). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

IgG immüno globulinlerinin plasenta engelini geçtiği bilinmektedir.

Anne vasıtasıyla rituximaba 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 deplesyonu ve lenfositopeni bildirilmiştir. Benzer etkiler hayvan çalışmalarında da gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Bu sebeplerle rituximab, muhtemel faydalar potansiyel riskten fazla olmadığı sürece gebe kadınlarda uygulanmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Rituximabın anne sütüyle atılmasına dair sınırlı veriler, anne sütünde çok düşük seviyede (rölatif infant dozu %0,4'den az) olduğunu düşündürmektedir. Takip edilen anne sütüyle beslenen az sayıdaki bebek 1,5 yaşına kadar normal büyüme ve gelişim göstermiştir. Ancak, bu veriler sınırlı olduğu için ve bebeklerin emzirilmesinin uzun dönem sonuçları bilinmediği için,

annelerin rituximab tedavisi sırasında ve rituximab tedavisinden sonraki 12 ay boyunca bebeklerini emzirmemeleri tavsiye edilir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Rituximabın 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

Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemi deneyimi

Güvenlilik profilinin özeti

Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemide rituximabın genel güvenlik 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
- Enfeksiyonlar, Bkz. Bölüm 4.4
- Kardiyovasküler olaylar, Bkz. Bölüm 4.4 olmuştur.

Bildirilen diğer ciddi advers ilaç reaksiyonları (AİR) hepatit B reaktivasyonunu ve PML'yi içermektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

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 $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak belirtilmiştir.

Yalnızca pazarlama sonrası gözetim sırasında belirlenen ve sıklıkları tahmin edilemeyen AİR'ler, "bilinmiyor" şeklinde listelenmektedir.

Tablo 3: 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

MedDRA 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, etiyojisi 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	pihtılaşma 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, fasyal sinir felci ⁵	kraniyal nöropati, diğer duyuğun 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 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, 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 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 trombositopenidir. 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 siklusuyla %1'den daha aza inmiştir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

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. 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 tedavi kürü esnasında, 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 $1 \times 10^9/L$ 'nin 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 $1 \times 10^9/L$ 'nin 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 ölümle sonuçlanabilen interstisyel akciğer hastalığı vakaları bildirilmiştir.

Nörolojik hastalıklar

Tedavi periyodu sırasında (en fazla sekiz siklus R-CHOP’tan oluşan tedavi indüksiyonu fazı), R-CHOP ile tedavi edilen hepsi kardiyovasküler risk faktörlü dört hastada (%2) ilk tedavi siklusu 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

Hodkgin-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 pediyatrik hastalarda az sayıda spontan ve literatüre dayalı hipogamaglobulinemi vakası 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

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 (%25,6'ya karşı %15,4). 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.

Pediyatrik DLBCL/BL/BAL/BLL deneyimi

Güvenlilik profilinin özeti

Daha önce tedavi edilmemiş ileri evre CD20 pozitif DLBCL/BL/BAL/BLL'si olan pediyatrik hastalarda (yaşları ≥ 6 ay ila <18 yaş aralığında olan), rituximab ile beraber veya rituximab olmaksızın Lenfoma Malign B (LMB) kemoterapi için çok merkezli, açık-etiketli randomize bir çalışmaya yapılmıştır.

Toplamda 309 pediyatrik hasta rituximab almıştır ve güvenlilik analizi popülasyonuna dahil edilmiştir. LMB kemoterapisinin rituximab ile beraber olan koluna randomize edilen veya çalışmanın tek kollu bölümüne dahil edilen pediyatrik hastalar 375 mg/m² BSA dozunda toplamda altı i.v. rituximab infüzyonu (iki indüksiyon kürünün her birinde iki tane ve LMB şemasının iki konsolidasyon kürünün her birinde bir tane) almıştır.

Rituximabın daha önce tedavi edilmemiş ileri evre CD20 pozitif DLBCL/BL/BAL/BLL'si olan pediyatrik hastalardaki (yaşları ≥ 6 ay ila <18 yaş aralığında olan) güvenlilik profili, tip, özellik ve şiddet açısından yetişkin NHL ve KLL hastalarındaki bilinen güvenlilik profili ile genel olarak uyumludur. Kemoterapiye rituximab ilavesi, tek başına kemoterapi ile kıyaslandığında, enfeksiyonlar (sepsis dahil) dahil bazı olayların riskinde artma ile sonuçlanmıştır.

Granülomatöz polianjiit ve mikroskobik polianjiit deneyimleri

Güvenlilik profilinin özeti

Yetişkinlerde remisyon tedavisinin indüksiyonu (GPA/MPA çalışma 1)

Granülomatöz ve mikroskobik polianjiit remisyon tedavisinin indüksiyonu için yapılan klinik çalışmada (çalışma 1), 99 yetişkin hasta rituximab (375 mg/m², 4 hafta boyunca haftada bir) ve glukokortikoidler ile tedavi edilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Tablo 4’de listelenen AİR’ler, rituximab grubunda \geq %5 insidansında ve karşılaştırma grubundan daha yüksek sıklıkta oluşan advers olaylardır.

Tablo 4: GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 1) 6 ay içinde, rituximab alan yetişkin hastaların \geq %5’inde ve karşılaştırma grubundan daha yüksek sıklıkta oluşan advers ilaç reaksiyonları

MedDRA Sistem Organ Sınıfı 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

MedDRA Sistem Organ Sınıfı Advers Olay	Rituximab (n=99)
Vasküler hastalıklar	
Hipertansiyon	%12
Kızarıklık	%5
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar	
Öksürük	%12
Dispne	%11
Epistaksis	%11
Nazal konjesyon	%6
Gastrointestinal hastalıklar	
İshal	%18
Dispepsi	%6
Konstipasyon	%5
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Akne	%7
Kas-iskelet ve bağ doku 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

Seçilmiş advers reaksiyonların tarifi

İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar

GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 1; remisyon indüksiyonu çalışması) 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 hastada (%12) 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.

Enfeksiyonlar

GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 1), 99 rituximab hastasında genel enfeksiyon oranı, 6 aylık primer sonlanım noktasında 100 hasta yılında yaklaşık 237 olmuştur (%95 GA 197 - 285). Enfeksiyonlar ağırlıklı şekilde hafif ila orta şiddette olmuş ve çoğunlukla üst solunum yolu enfeksiyonları, herpes zoster ve idrar yolu enfeksiyonlarını içermiştir. Ciddi enfeksiyonların oranı 100 hasta yılında yaklaşık 25 olmuştur. Rituximab grubunda en sık bildirilen ciddi enfeksiyon, sıklığı %4 olmak üzere pnömonidir.

Maligniteler

GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 1), 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

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

Nörolojik olaylar

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

Hepatit B reaktivasyonu

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

Hipogamaglobulinemi

Rituximab ile tedavi uygulanan granümatöz polianjiit ve mikroskopik polianjiit hastalarında hipogamaglobulinemi (IgA, IgG veya IgM düzeylerinin normal alt limitten düşük olması) gözlenmiştir.

GPA/MPA klinik çalışmasının (çalışma 1) 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. Düşük IgA, IgG veya IgM gelişmesinin ardından genel enfeksiyonların ve ciddi enfeksiyonların oranında artış olmamıştır.

Nötropeni

GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 1); 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.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok nadir olarak, bazılarının ölümcül sonuçları olabilen Toksik Epidermal Nekroliz (Lyell sendromu) ve Stevens-Johnson sendromu bildirilmiştir.

Pemfigus vulgaris deneyimi

PV Çalışması 1 (Çalışma ML22196) ve PV Çalışması 2 (Çalışma WA29330)'de güvenlilik profilinin özeti

Pemfigus vulgaris hastalarında kısa-sürelili, düşük-doza glukokortikoidler ile kombine olarak kullanılan rituximabın güvenlilik profili, pemfigus hastalarında yapılan randomize, kontrollü, çok merkezli, açık-etiketli bir Faz 3 çalışmasında çalışılmıştır (PV Çalışması 1), bu çalışma rituximab grubuna randomize edilen 38 pemfigus vulgaris (PV) hastasını içermiştir. Rituximab grubuna randomize edilen hastalar çalışmanın 1. Gününde başlangıç dozu olarak 1.000 mg i.v. ve çalışmanın 15. Gününde ikinci doz olarak 1.000 mg i.v. almıştır. 500 mg'lık i.v. idame dozları 12. ve 18. aylarda uygulanmıştır. Hastalar relaps olması durumunda 1.000 mg i.v. alabilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1)

Orta ila şiddetli PV hastalığı olan ve oral kortikosteroid kullanması gereken hastalarda, rituximabın etkililik ve güvenliliğinin mikofenolat mofetil (MMS) ile kıyaslandığı, randomize, çift-kör, çift-sağır maskelenmiş, aktif-kontrollü, çok-merkezli bir çalışma olan PV Çalışması 2'de 67 PV hastası 52 haftaya kadar rituximab tedavisi almıştır (çalışmanın 1. Gününde başlangıç dozu olarak 1.000 mg i.v. ve çalışmanın 15. Gününde ikinci doz olarak 1.000 mg i.v., 24. ve 26. Haftalarda tekrarlanmıştır) (Bkz. Bölüm 5.1).

Rituximabın PV'de güvenlilik profili, diğer onaylı otoimmün endikasyonlarda ortaya konmuş olan güvenlilik profili ile uyumlu olmuştur.

PV Çalışmaları 1 ve 2 için advers reaksiyonların tablo halinde listesi

PV Çalışmaları 1 ve 2'den gelen advers reaksiyonlar Tablo 5'de sunulmaktadır. PV Çalışması 1'de, AİR, 24. Aya kadar rituximab ile tedavi edilen PV hastalarında %5 veya daha fazla oranda görülen ve rituximab ile tedavi edilen grup ile standart dozda prednizon alan grup arasında insidansın mutlak farkının \geq %2 olduğu advers reaksiyonlar olarak tanımlanmıştır. Çalışma 1'de hiçbir hasta AİR'ler sebebiyle çalışmayı bırakmamıştır. PV Çalışması 2'de AİR'ler rituximab kolundaki hastaların %5 veya daha fazla oranında görülen ve alakalı olduğu değerlendirilen advers reaksiyonlar olarak tanımlanmıştır.

Tablo 5 PV Çalışması 1 (24 aya kadar) ve PV Çalışması 2 (52 haftaya kadar)'de rituximab ile tedavi edilmiş pemfigus vulgaris hastalarında görülen advers reaksiyonlar

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Üst solunum yolu enfeksiyonu	Herpes virüs enfeksiyonu Herpes zoster Oral herpes Konjonktivit Nazofarenjit Oral kandidiyazis Üriner sistem enfeksiyonu
Selim, malignan ve tanımlanamamış neoplazmalar (kist ve polipler dahil)		Deri papillomu
Psikiyatrik hastalıklar	Persistent depresif hastalık	Majör depresyon Asabiyet
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Baş dönmesi
Kardiyak hastalıklar		Taşikardi
Gastrointestinal hastalıklar		Üst karın ağrısı
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Alopesi	Kaşıntı Ürtiker Deri hastalığı
Kas-iskelet, bağdoku ve kemik hastalıkları		Kas-iskelet ağrısı Artralji Sırt ağrısı
Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Yorgunluk Asteni, Pireksi
Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre bağlı komplikasyonlar	İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar*	
<p>* PV Çalışması 1 için infüzyonla ilişkili reaksiyonlar, her bir infüzyondan sonra bir sonraki planlı vizitede toplanan semptomları ve infüzyonun yapıldığı gün ya da infüzyondan bir gün sonra görülen advers olayları içermiştir. PV Çalışması 1 için infüzyonla ilişkili reaksiyonların en yaygın semptomları/Tercih Edilen Terim baş ağrısı, titreme, yüksek kan basıncı, bulantı, asteni ve ağrıyı içermiştir.</p> <p>PV Çalışması 2 için infüzyonla ilişkili reaksiyonların en yaygın semptomları/Tercih Edilen Terim dispne, eritem, hiperhidroz, kızarıklık/sıcak basması, hipotansiyon/düşük kan basıncı ve döküntü/kaşıntılı döküntü olmuştur.</p>		

Seçilmiş advers reaksiyonların tarifi

İnfüzyonla ilişkili advers reaksiyonlar

PV Çalışması 1'de, infüzyonla ilişkili reaksiyonlar yaygındır (%58). İnfüzyonla ilişkili reaksiyonların neredeyse tamamı hafif ve orta şiddettedir. Birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü

infüzyonlardan sonra infüzyonla ilişkili bir reaksiyon yaşayan hastaların oranı sırasıyla %29 (11 hasta), %40 (15 hasta), %13 (5 hasta) ve %10 (4 hasta) olmuştur. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar sebebiyle hiçbir hasta tedaviden çekilmemiştir. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonların semptomları tip ve ciddiyet açısından GPA/MPA hastalarında görülene benzer olmuştur.

PV Çalışması 2’de, IRRler öncelikle ilk infüzyonda görülmüştür ve IRRlerin sıklığı takip eden infüzyonlar ile azalmıştır; birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü infüzyonlardan sonra IRR yaşayan hastaların oranı sırasıyla %17,9, %4,5, %3, %3 olmuştur. En az bir IRR yaşayan hastaların 11/15’inde, IRRler Seviye 1 veya 2 olmuştur. 4/15 hastada Seviye ≥ 3 IRR raporlanmıştır, bu da rituximab tedavisinin sonlandırılmasına yol açmıştır; dört hastanın üçü şiddetli (hayatı tehdit eden) IRR yaşamıştır. Şiddetli IRRler, ilk infüzyonda (2 hasta) veya ikinci infüzyonda (1 hasta) ortaya çıkmıştır ve semptomatik tedavi ile çözülmüştür.

Enfeksiyonlar

PV Çalışması 1’de rituximab grubundaki 14 hasta (%37) ve standart-doza prednizon grubundaki 15 hasta (%42) tedaviyle ilişkili enfeksiyon yaşamıştır. Rituximab grubundaki en yaygın enfeksiyon herpes simplex ve zoster enfeksiyonları, bronşit, üriner sistem enfeksiyonu, mantar enfeksiyonu ve konjonktivit olmuştur. Rituximab grubundaki üç hasta (%8), toplamda 5 ciddi enfeksiyon (*Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, infektif tromboz, intervertebral diskit, akciğer enfeksiyonu, Staphylococcal sepsis) ve standart-doza prednizon grubunda bir hasta (%3) ciddi enfeksiyon (*Pneumocystis jirovecii* pnömonisi) yaşamıştır.

PV Çalışması 2’de, rituximab kolunda 42 hasta (%62,7) enfeksiyon yaşamıştır. Rituximab grubundaki en yaygın enfeksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, oral kandidiyazis ve üriner sistem enfeksiyonu olmuştur. Rituximab kolundaki altı hasta (%9) ciddi enfeksiyon yaşamıştır.

Laboratuvar anomalileri

PV Çalışması 2’de rituximab kolunda, infüzyon sonrasında, periferik T-hücre popülasyonunun azalmasıyla gelişen lenfosit sayısında geçici düşüşlerle beraber fosfor seviyelerinde geçici düşüşler çok yaygın olarak gözlenmiştir. Bunların i.v. metilprednizolon premedikasyonu infüzyonu ile indüklendiği düşünülmektedir.

PV Çalışması 2’de, düşük IgG seviyeleri yaygın olarak ve düşük IgM seviyeleri çok yaygın olarak gözlenmiştir; ancak, düşük IgG veya IgM oluşumunun ardından ciddi enfeksiyon riskinde bir artış olduğuna dair kanıt yoktur.

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 5.000 mg'dır (2.250 mg/m²). Hiçbir ek güvenlik 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: L01FA01

Bu ürün bir biyobenzer ilaçtır.

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 ekspres 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 bağlanması 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 1.000 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.

Granülomatöz polianjiitis 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 meyilli (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 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 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.

Başlangıç tedavisi, kemoterapi ile kombinasyon halinde

Randomize, açık etiketli bir çalışmada, daha önce tedavi görmemiş foliküler lenfoması olan 322 hasta, 8 kür, her 3 haftada bir CVP kemoterapisi (siklofosfamid 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 siklusunun 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, katmanlı 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 6'da özetlenmektedir.

Tablo 6: 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 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'00	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-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: Analizler zamanında 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 ileri seviye foliküler lenfoması olan 1.193 hastaya, araştırmacının tercihine göre R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) veya R-FCM (n=44) ile indüksiyon tedavisi uygulanmıştır. Toplam 1.078 hasta indüksiyon tedavisine yanıt vermiş, bu hastalardan 1.018'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 süresinde yapılan, önceden belirlenmiş bir primer analiz sırasında rituximab idame tedavisi, önceden tedavi edilmemiş foliküler lenfoma hastalarında gözlem grubuna kıyasla, araştırmacı tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PFS) primer sonlanım noktasında klinik olarak tedaviyle alakalı ve istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlamıştır (Tablo 7).

Primer analizde rituximab ile idame tedaviden elde edilen anlamlı yarar ayrıca sekonder

sonlanım noktaları olan olaysız sağkalım (EFS), bir sonraki anti-lenfoma tedavisine kadar geçen süre (TNLT), bir sonraki kemoterapiye kadar geçen süre (TNCT) ve genel yanıt oranında (GYO) da görülmüştür (Tablo 7).

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 7).

Tablo 7: Protokolde tanımlanmış primer analizlerde ve 9 yıllık medyan takip (sonuç analizi) sonrasında rituximabın idame tedavisinin etkililik sonuçlarının gözlem grubu ile karşılaştırılmasının genel özeti

	Primer analiz (medyan takip: 25 ay)		Son analiz (medyan takip: 9 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)	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 (GA% ₉₅)	0,89 (0,45, 1,74)		1,04 (0,77, 1,40)	
risk azalması	%11		%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)	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 (GA% ₉₅)	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 (GA% ₉₅)	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 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.

GA: güven aralığı; 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/TY₀ 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 8).

Tablo 8: 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 9: 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 (OS)	NR	NR	0,0039	%56
Yeni lenfoma tedavisine kadar geçen süre	20,1	38,8	<0,0001	%50
Hastalısız 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 9). 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.

Yetişkinlerde diffüz büyük B hücreli Hodgkin-dışı lenfoma (DBBHL)

Randomize, açık etiketli bir çalışmada, diffüz büyük B hücreli lenfoması olan önceden tedavi görmemiş, yaşları 60 ile 80 arası değişen 399 yaşlı hastaya, sekiz siklus boyunca her üç haftada bir standart CHOP kemoterapisi (1. Günde siklofosfamid 750 mg/m^2 , doksorubisin 50 mg/m^2 , 1. Gün maksimum 2 mg 'a kadar, vinkristin $1,4 \text{ mg/m}^2$ ve 1-5. Günlerde prednizolon $40 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$) veya 375 mg/m^2 rituximab + CHOP (R-CHOP) verilmiştir. Rituximab tedavi siklusunun 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. Siklustan 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, β 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 hiçbirisi 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 siklus için 4 haftada bir FC kemoterapi (fludarabin 25 mg/m², siklofosfamid 250 mg/m², 1-3. Günler) veya FC ile kombinasyon halinde rituximab (R-FC) alacak şekilde randomize edilmiştir. Rituximab, ilk siklus sırasında kemoterapiden bir gün önce 375 mg/m² dozunda ve sonraki her tedavi siklusunun 1. Gününde 500 mg/m² dozunda uygulanmıştır. Relaps/refrakter KLL'de önceden 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 10a) ve (Tablo 10b) toplam 810 hasta (403 R-FC, 407 FC), relaps/refrakter çalışmasında da (Tablo 11) 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 10a). PFS açısından fayda, başlangıçtaki hastalık riskine göre (yani Binet A-C evreleri) (Tablo 10b) analiz edilen hasta alt gruplarının çoğunda tutarlı olarak gözlenmiştir.

Tablo 10a: 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	<0,0001	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 10b: 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 11: 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	uygulanabilir değil
TY oranları	%13,0	%24,3	0,0007	uygulanabilir değil
Yanıt süresi*	27,6	39,6	0,0252	%31
Hastaliksız sağkalım (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	%-6
Yeni KLL tedavisine kadar geçen süre	34,2	ulaşamadı	0,0024	%35

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

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

** : Yalnızca TY elde edilen hastalar için geçerlidir.

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, hafif yükselmiş 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

Daha önce tedavi edilmemiş ileri evre CD20 pozitif DLBCL/BL/BAL/BLL'si olan pediyatrik hastalarda rituximab ile beraber veya rituximab olmaksızın Lenfoma Malign B (LMB) kemoterapi (kortikosteroidler, vinkristin, siklofosamid, yüksek-doza metotreksat, sitarabin, doksorubisin, etoposid ve üçlü ilaç [metotreksat/sitarabin/kortikosteroid] intratekal terapi) için çok merkezli, açık-etiketli, randomize bir çalışma yapılmıştır. İleri evre, yükselmiş LDH seviyesi ("B-yüksek") [LDH > yetişkin normal değerlerinin geleneksel üst sınırının iki katı (> Nx2)] ile beraber Evre III ya da herhangi bir Evre IV veya BAL olarak tanımlanmıştır. Hastalar LMB kemoterapi veya LMB şemasına göre LMB kemoterapisi ile kombine altı i.v. rituximab infüzyonunu (iki indüksiyon kürünün her birinde iki tane ve iki konsolidasyon kürünün her

birinde bir tane) 375 mg/m² BSA dozunda almak üzere randomize edilmiştir. Toplamda randomize edilmiş 328 hasta etkililik analizlerine dahil edilmiştir, bu hastalar içinde LMB kemoterapi ile kombine rituximab alan bir hasta 3 yaşın altındaydı.

İki tedavi kolu, LMB (LMB kemoterapi) ve R-LMB (rituximab ile LMB kemoterapi), başlangıç karakteristikleri açısından iyi dengelenmişti. Hastaların medyan yaşı LMB kolunda ve R-LMB kolunda sırasıyla 7 ve 8 yıldır. Hastaların yaklaşık yarısı (LMB kolunda %50,6 ve R-LMB kolunda %49,4) Grup B'deydi, her iki kolda %39,6'sı Grup C1'deydi ve LMB ve R-LMB kolları için sırasıyla %9,8'i ve %11'i Grup C3'deydi. Murphy evrelemesine göre, hastaların çoğu ya BL evre III (LMB kolunda %45,7 ve R-LMB kolunda %43,3) ya da BAL, SSS negatif (LMB kolunda %21,3 ve R-LMB kolunda %24,4)'ti. Hastaların yarısından azında (her iki kolda da %45,1) kemik iliği tutulumu vardı ve hastaların çoğunda (LMB kolunda %72,6 ve R-LMB kolunda %73,2) SSS tutulumu yoktu. Primer etkililik sonlanım noktası Olaysız Sağkalım'dı (EFS), burada olay, hangisi önce meydana gelirse gelsin, hastalık ilerlemesi, relaps, ikinci malignite, herhangi bir sebepten ölüm veya ikinci CYVE küründen sonra canlı hücre kaldığının saptanması ile doğrulanan tedaviye yanıt-olmaması durumlarının meydana gelmesi olarak tanımlanmıştı. Sekonder etkililik sonlanım noktaları ise Genel Sağkalım ve Tam Remisyon olmuştur.

Yaklaşık 1 yıllık medyan takip süresinde, önceden tanımlanmış ara analizlerde, EFS primer sonlanım noktasında klinik olarak alakalı düzeltilmeler görülmüştür; 1-yıllık oran tahminleri R-LMB kolunda %94,2 (%95 GA, %88,5 - %97,2) olurken LMB kolunda %81,5 (%95 GA, %73,0 - %87,8) ve ayarlanmış Cox Risk Regresyonu (HR) 0,33 (%95GA, 0,14 – 0,79) olmuştur. Bağımsız Veri İzleme Komisyonu'nun bu sonuca dayanan tavsiyesi üzerine, randomizasyon durdurulmuş ve LMB kolundaki hastaların rituximab almak üzere geçiş yapmalarına izin verilmiştir.

Randomize edilmiş 328 hastada primer etkililik analizleri yapılmıştır, medyan takip süresi 3,1 yıldır. Sonuçlar Tablo 12'de açıklanmaktadır.

Tablo 12: Primer Etkililik Sonuçlarına Genel Bakış (ITT Popülasyonu)

Analiz	LMB (N = 164)	R-LMB (N = 164)
Olaysız Sağkalım (EFS)	28 olay	10 olay
	Tek-yönlü log-sıra test p-değeri 0,0006	
	Ayarlanmış Cox HR 0,32 (%90 GA: 0,17; 0,58)	
3-yıl EFS oranları	%82,3 (%95 GA: %75,7; %87,5)	%93,9 (%95 GA: %89,1; %96,7)
Genel Sağkalım (OS)	20 ölüm	8 ölüm
	Tek-yönlü log-sıra test p-değeri 0,0061	
	Ayarlanmış Cox HR 0,36 (%95 GA: 0,16; 0,81)	
3-yıl OS oranları	%87,3 (%95 GA: %81,2; %91,6)	%95,1 (%95 GA: %90,5; %97,5)
Tam Remisyon	%93,6 (%95 GA: %88,2; %97,0)	%94,0 (%95 GA: %88,8; %97,2)

Primer etkililik analizi, rituximab ilave edilmiş LMB kemoterapinin tek başına LMB kemoterapiye göre EFS avantajını göstermiştir; ulusal grup, histoloji ve terapötik grup için ayarlanmış Cox regresyon analizinden elde edilen EFS HR 0,32 (%90 GA: 0,17 – 0,58) olmuştur. İki tedavi grubunda Tam Remisyon elde eden hastaların sayısında büyük bir fark olmasada, LMB kemoterapiye rituximab ilavesinin sekonder sonlanım noktası olan Genel Sağlık üzerine faydası da gösterilmiştir; OS HR 0,36 (%95 GA: 0,16 – 0,81) olmuştur.

Pediyatrik kullanım bilgisi için Bkz. Bölüm 4.2.

Granülatöz polianjiitis (Wegener's) (GPA) ve mikroskobik polianjiitis (MPA)'de klinik deneyim

Yetişkin remisyon induksiyonu

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

Hastalar 3-6 ay boyunca her gün oral siklofosfamid (2 mg/kg/gün) veya 4 hafta boyunca haftada bir rituximab (375 mg/m²) almak üzere 1:1 oranında randomize edilmişlerdi. Siklofosfamid kolundaki tüm hastalar takip süresince azatioprin idame tedavisi almıştı. Her iki koldaki hastalar 1 ila 3 gün boyunca günde 1.000 mg pulse intravenöz (i.v.) metilprednizolon (veya eşdeğer-doзда 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'ydı. Bu çalışma, 6. Ayda tam remisyon (CR) açısından siklofosfamide karşı rituximabın non-interferiotesini göstermişti (Tablo 13).

Etkililik hem GPA ve MPA teşhisi yeni konan hastalarda hem de nükseden hastalığı olan hastalarda gözlenmiştir (Tablo 14).

Tablo 13: 6. Ayda tam remisyonla erişen hastaların yüzdesi (tedavi meyilli 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 alfayı yansıtmaktadır.

Tablo 14: 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 (CR)

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 tedavisinin 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 hiçbiri çalışma başlangıcındaki taramada ADA açısından pozitif değildir. Remisyon tedavisinin indüksiyonu çalışmasında ADA varlığının güvenilirlik veya etkililik üzerinde belirgin bir eğilimi veya olumsuz bir etkisi olmamıştır.

Pemfigus vulgaris'te klinik deneyim

PV Çalışması 1 (Çalışma ML22196)

Rituximabın kısa-sürelili, düşük-doza glukokortikoid (prednizon) tedavisi ile kombine kullanımının etkililik ve güvenliliği, yeni tanı konmuş, orta ila şiddetli pemfigusu (74 pemfigus vulgaris [PV] ve 16 pemfigus foliaceus [PF]) olan hastalarda yapılan bu randomize, açık-etiketli, kontrollü, çok-merkezli çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar 19 ve 79 yaş aralığındaydı ve daha önce pemfigus için tedavi görmemişlerdi. PV popülasyonunda, Harman kriterleri tarafından tanımlanmış hastalık şiddetine göre rituximab grubunda 5 hastanın (%13) ve standart prednizon grubunda 3 hastanın (%8) orta şiddette hastalığı ve 33 hastanın (%87) ve standart prednizon grubunda 33 hastanın (%92) şiddetli hastalığı vardı.

Hastalar başlangıçta hastalık şiddetine (orta ila şiddetli) gruplandırılmışlardı ve rituximab ve düşük-doza prednizon ya da standart doza prednizon alacak şekilde 1:1 oranında randomize edilmişlerdi. Rituximab grubuna randomize edilen hastalar Çalışmanın 1. Günü 1.000 mg'lık ilk rituximab intravenöz infüzyonu ile birlikte orta şiddette hastalığı olanlar 3 ay içerisinde azaltılarak kesilecek olan 0,5 mg/kg/gün oral prednizon, ya da hastalığı şiddetli olanlar 6 ay içerisinde azaltılarak kesilecek olan 1 mg/kg/gün oral prednizon almışlardır. Çalışmanın 15.

Günü ikinci bir 1.000 mg'lık intravenöz infüzyon uygulanmıştır. Rituximabın idame dozları 12. ve 18. Aylarda 500 mg dozunda uygulanmıştır. Standart-doz prednizon grubuna randomize edilen orta şiddette hastalığı olan hastalar başlangıçta 1 mg/kg/gün oral prednizonu 12 ay içerisinde azaltılarak kesilmek üzere ya da şiddetli hastalığı olan hastalar 1,5 mg/kg/gün oral prednizonu 18 ay içerisinde azaltılarak kesilmek üzere almışlardır. Rituximab grubunda relaps yaşayan hastalar ilave bir 1.000 mg rituximab infüzyonu ile beraber yeniden prednizolon almaya başlayabilmişlerdir ya da birlikte kullanılan prednizon dozu artırılabilmiştir. İdame ya da relaps infüzyonları bir önceki infüzyonun ardından en az 16 hafta sonra uygulanmıştır.

Çalışmanın primer objektifi en az iki ay süresince prednizon tedavisi kullanmadan (CRoff \geq 2 ay) 24. Ayda tam remisyonda (tam epitelizeasyon ve yeni ve/veya önceden mevcut lezyonların olmaması).

PV Çalışma 1 sonuçları

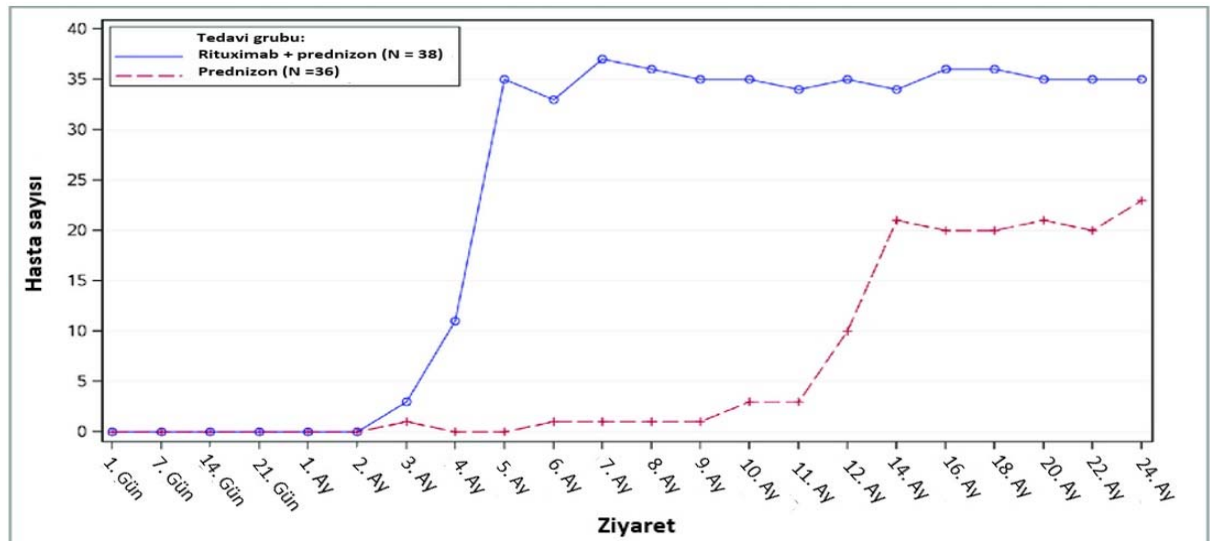
Çalışma rituximab ve düşük-doz prednizonun standart doz prednizona göre, PV hastalarında 24. Ayda CRoff \geq 2 ay hedefinin başarılmasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar göstermiştir (Bkz. Tablo 14).

Tablo 14 24. Ayda kortikoid tedavisi olmadan en az 2 ay süresince tam remisyonu başarmış PV hastalarının yüzdesi (Tedavi Meyilli Popülasyon – PV)

	Rituximab + Prednizon N = 38	Prednizon N = 36	p-değeri ^a	%95 GA ^b
Yanıt verenlerin sayısı (yanıt oranı [%])	34 (%89,5)	10 (%27,8)	<0,0001	%61,7 (38,4, 76,5)
^a p-değeri orta-p düzeltmesi ile Fisher'in tam olasılık testi ile hesaplanır				
^b %95 güven aralığı düzeltilmiş Newcombe aralığıdır				

24 ay süren tedavi periyodu boyunca, rituximab artı düşük-doz prednizon hastalarında prednizon tedavisini bırakmış olan ya da minimal tedavi alan (günlük prednizon dozu 10 mg veya daha az) hastaların sayısının standart doz prednizon hastalarının sayısı ile kıyaslanması rituximabın steroid-azaltımı etkisini göstermiştir (Şekil 1).

Şekil 1: Zaman içerisinde kortikosteroidi bırakan ya da minimal kullanan (\leq 10 mg/gün) hastaların sayısı



Post-hoc geriye dönük laboratuvar değerlendirmesi

Rituximab ile tedavi edilen PV hastalarının toplam 19/37'si (%56) 18. aya kadar ADA antikolları açısından pozitif sonuç vermişlerdir. Rituximab ile tedavi edilen PV hastalarında ADA oluşumunun klinik ilişkisi net değildir.

PV Çalışması 2 (Çalışma WA29330)

Randomize, çift-kör, çift-sağır maskelenmiş, aktif- kontrollü, çok-merkezli bir çalışmada, orta ila şiddetli PV hastalığı olan ve çalışmaya katılırken 60-120 mg/gün dozunda oral prednizon veya eşdeğerini (1,0 – 1,5 mg/kg/gün) kullanan ve zaman içerisinde azaltılarak 1. Günde 60 veya 80 mg/gün dozuna ulaşan hastalarda, rituximabın etkililik ve güvenliliği mikofenolat mofetil (MMF) ile kıyaslanmıştır. Hastaların geçmiş 24 ay içerisinde PV teşhisi aldığı ve hastalıklarının orta ila şiddetli olduğuna dair kanıtlar (Pemfigus Hastalığı Alan İndeksi, PDAI, aktivite skoru ≥ 15) teyit edilmiştir.

135 hasta 24. Haftada prednizon dozunun 0 mg/güne doğru azaltılarak kesilmesi amacıyla, 60 veya 80 mg oral prednizon ile kombine olarak 1. Gün, 15. Gün, 24. Hafta ve 26. Hafta'da uygulanacak 1.000 mg rituximab ile tedaviye ya da 52 hafta boyunca 2 g/gün dozunda oral MMF ile tedaviye randomize edilmiştir.

Bu çalışmanın primer etkililik amacı 52. Haftada 0 mg/gün dozunda prednizon veya eşdeğerini kullanırken hiç yeni aktif lezyon olmadan lezyonların iyileşmesinin sağlanması (örn. PDAI aktivite skoru 0) ve 52 haftalık tedavi periyodunda, bu yanıtın ardarda en az 16 hafta boyunca devam ettirilmesi olarak tarif edilen devamlı tam remisyona elde edilmesinde rituximabın etkililiğinin MMF ile karşılaştırmasını değerlendirmektir.

PV Çalışması 2 sonuçları

Bu çalışma PV hastalarında 52. Haftada CRoff kortikosteroid ≥ 16 hafta hedefine ulaşılmasında kademeli olarak azaltılarak bırakılan oral kortikosteroid kürü ile beraber kullanılan rituximabın MMF'ye üstünlüğünü göstermiştir (Tablo 15). mITT popülasyonundaki hastaların çoğunluğu yeni teşhis konmuş hastalardı (%74) ve hastaların %26'sının hastalığı önceden mevcuttu (hastalığın süresi ≥ 6 ay ve PV için daha önce tedavi almışlardı).

Tablo 15 52. Haftada 16 Hafta veya Daha Uzun Süre Boyunca Kortikosteroid Tedavisi Almadan Devamlı Tam Remisyonda Kalan PV Hastalarının Yüzdesi

	Rituximab (N=62)	MMF (N=63)	Fark (%95 GA)	p-değeri
Yanıt verenlerin sayısı (yanıt oranı [%])	25 (%40,3)	6 (%9,5)	%30,80 (%14,70, %45,15)	<0,0001
Yeni teşhis konmuş hastalar	19 (%39,6)	4 (%9,1)		
Hastalığı önceden mevcut hastalar	6 (%42,9)	2 (%10,5)		

MMF = Mikofenolat mofetil
GA = Güven aralığı
Yeni teşhis konmuş hastalar = hastalık süresi <6 ay veya PV için daha önce tedavi görmemiş olmak
Hastalığı önceden mevcut hastalar = hastalık süresi ≥ 6 ay ve PV için daha önce tedavi görmüş olmak
p-değeri için Cochran-Mantel-Haenszel testi kullanılmıştır.

Sekonder parametrelerin (kümülatif oral kortikosteroid dozu, hastalık alevlenmelerinin toplam sayısı ve sağlıkla alakalı olarak Dermatoloji Hayat Kalite İndeksi ile ölçülen hayat kalitesinde değişim dahil) analizi rituximabın MMF'ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar ortaya koyduğunu doğrulamıştır.

Glukokortikoide maruziyet

Rituximab ile tedavi edilen hastalarda kümülatif oral kortikosteroid dozu anlamlı ölçüde daha düşük olmuştur. 52. Haftada medyan (min, maks) kümülatif prednizon dozu, rituximab grubunda 2.775 mg (450, 22.180) olurken MMF grubunda 4.005 mg (900, 19.920) olmuştur ($p=0,0005$).

Hastalık alevlenmeleri

Rituximab ile tedavi edilen hastalarda hastalık alevlenmelerinin toplam sayısı MMF ile tedavi edilen hastalardakine göre anlamlı ölçüde düşük olmuştur (6'ya karşılık 44, $p<0,0001$) ve en az bir hastalık alevlenmesi yaşayan hasta sayısı daha az olmuştur (%8,1'e karşılık %41,3).

Laboratuvar değerlendirmeleri

52. Haftaya kadar, rituximab ile tedavi edilen PV hastalarından toplamda 20/63'ü (%31,7) (19'u tedavi sebebiyle başlayan ve 1'i tedavi sebebiyle artan) ADA pozitif olarak test edilmiştir. ADA varlığının PV Çalışması 2'deki güvenilirlik veya etkililik üzerine belirgin bir negatif 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/m^2 'lik bir dozda uygulanmasından sonra ortalama C_{maks} her bir ardışık infüzyon ile artmış olup, ilk infüzyondan sonra ortalama 243 mikrogram/mL ($16-582 \text{ mikrogram/mL}$ aralığında) ve sekizinci infüzyondan sonra 550 mikrogram/mL ($171-1.177 \text{ mikrogram/mL}$ aralığında) arasında değişmiştir.

6 siklus CHOP kemoterapisi ile kombinasyon halinde 375 mg/m^2 'lik 6 infüzyon olarak uygulandığında rituximabın farmakokinetik profili, tek başına rituximab ile görülene benzerdir.

Kronik lenfositik lösemi

Rituximab KLL hastalarında, fludarabin ve siklofosamid ile kombinasyon halinde, i.v. infüzyon olarak ilk siklusta 375 mg/m^2 , sonraki 5 siklusun her birinde 500 mg/m^2 'ye artırılarak uygulanmıştır. Beşinci 500 mg/m^2 'lik infüzyondan sonra ortalama C_{maks} ($n=15$) 408 mikrogram/mL ($97-764 \text{ mikrogram/mL}$ aralığında), ortalama terminal yarılanma ömrü de 32 gündür (14 ila 62 gün aralığında).

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

Dört doz boyunca haftada bir kez 375 mg/m^2 rituximab almış granülomatöz polianjiitis ve mikroskobik polianjiitis 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 $0,313 \text{ L/gün}$ ($0,116 \text{ ila } 0,726 \text{ L/gün}$ aralığında) ve $4,50 \text{ L}$ 'dir ($2,25 \text{ ila } 7,39 \text{ L}$ aralığında). İlk 180 gün boyunca maksimum konsantrasyon (C_{maks}), 180. Günde minimum konsantrasyon (C_{180}) ve 180 gün boyunca eğrinin altındaki kümülatif alan (EAA180) (medyan [aralık]) sırasıyla $372,6$ ($252,3-533,5$) mikrogram/mL, $2,1$ ($0-29,3$) mikrogram/mL ve 10.302 ($3.653-21.874$) mikrogram/mL/gün'dür. Bu hastalarda rituximabın farmakokinetik parametreleri romatoid artrit hastalarında gözlenene benzer görünmektedir.

Pemfigus vulgaris

1. Gün, 15. Gün, 168. Gün ve 182. Günde 1.000 mg dozda rituximab alan yetişkin PV hastalarındaki farmakokinetik parametreler Tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16 PV Çalışması 2'den Elde Edilen, Yetişkin PV Hastalarındaki Popülasyon Farmakokinetiği

Parametre	İnfüzyon Siklusu	
	1.000 mg'lık 1. Siklus 1. Gün ve 15. Gün N=67	1.000 mg'lık 2. Siklus 168. Gün ve 182. Gün N=67
Terminal yarılanma ömrü (gün) Medyan (Aralık)	21,0 (9,3-36,2)	26,5 (16,4-42,8)
Klerens (L/gün) Ortalama (Range)	391 (159-1.510)	247 (128-454)
Dağılımın Santral Hacmi (L)		

Ortalama (Aralık)	3,52 (2,48-5,22)	3,52 (2,48-5,22)
----------------------	---------------------	---------------------

İlk iki rituximab uygulamasını takiben (1. Siklusa denk gelen 1. Günde ve 15. Günde) PV'li hastalarda rituximabın farmakokinetik parametrelerin GPA/MPA ve romatoid artritli hastalarda görülenlere benzer olmuştur. Son iki uygulamanın ardından (2. Siklusa denk gelen 168. Günde ve 182. Günde), rituximab klerensi azalırken, dağılımın santral hacmi değişmeden kalmıştır.

Biyotransformasyon

Hodgkin-dışı lenfoma

Veri bulunmamaktadır.

Kronik lenfositik lösemi

Veri bulunmamaktadır.

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

Veri bulunmamaktadır.

Pemfigus vulgaris

Veri bulunmamaktadır.

Dağılım

Hodgkin-dışı lenfoma

Tek 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 analizine dayanarak, spesifik olmayan klerens (CL₁), muhtemelen B hücreleri veya tümör yükünün katkıda bulunduğu 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.

Granülomatöz polianjiit (Wegener) (GPA) ve mikroskobik polianjiit (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).

Pemfigus vulgaris

Dağılımın santral hacmi ortalama 3,52 L (2,48-5,22)'dir. İlk iki rituximab uygulamasını takiben (1. Siklusa denk gelen 1. Günde ve 15. Günde) ve son iki uygulamanın ardından (2. Siklusa denk gelen 168. Günde ve 182. Günde), rituximab dağılımının santral hacmi değişmeden kalmıştır.

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/m^2 i.v. infüzyon olarak verildiği 161 hastadan elde edilen verilerde CL_2 '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 CL_2 'si olmuştur. Bununla birlikte, CD19-pozitif hücre sayısı ve tümör lezyonu boyutu için düzeltme yapıldıktan sonra, CL_2 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 m^2) ve eşzamanlı CHOP tedavisinin katkıda bulunduğu V1'deki (%27,1 ve %19,0) bu değişkenlik, göreceli olarak küçüktür.

Kronik lenfositik lösemi

KLL hastalarında, fludarabin ve siklofosfamid ile kombinasyon halinde verilen beşinci 500 mg/m^2 'lik i.v. infüzyondan sonra ortalama terminal yarılanma ömrü 32 gündür (14 ila 62 gün).

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

Dört doz boyunca haftada bir kere 375 mg/m^2 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.

Pemfigus vulgaris

İlk iki rituximab uygulamasını takiben (1. Siklusa denk gelen 1. Günde ve 15. Günde) medyan terminal yarılanma ömrü 21.0 (9,3-36,2) gündür. Son iki uygulamanın ardından (2. Siklusa denk gelen 168. Günde ve 182. Günde) medyan terminal yarılanma ömrü 26,5 (16,4-42,8) gündür. 1. Siklusun ardından ortalama klerens 391 L/gün (159-1.510) olurken, 2. Siklus ardından ortalama klerens azalarak 247 L/gün (128-454) olmuştur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Dört çalışmada, iki hafta aralıklarla 1. gün ve 15. günde uygulanan 500 mg ve 1.000 mg dozlardaki iki intravenöz rituximab infüzyonunu takiben, rituximab farmakokinetiği araştırılmıştır. Bu çalışmaların hepsinde, rituximab farmakokinetiği araştırılan limitli doz aralığı için doz ile orantılı olmuştur.

Pediyatrik popülasyon

DLBCL/BL/BAL/BLL

Emilim

Pediyatrik DLBCL/BL/BAL/BLL'nin çalışıldığı klinik çalışmada, farmakokinetik, 3 yaşından büyük 35 hastalık bir alt grupta çalışılmıştır. İki yaş grubu (≥ 3 ila < 12 yaş ve ≥ 12 yaş ila < 18 yaş) arasında PK karşılaştırılabilir olmuştur. Her iki indüksiyon siklusunda (siklus 1 ve 2) 375 mg/m^2 dozunda uygulanan iki rituximab infüzyonunu takip eden konsolidasyon sikluslarının (siklus 3 ve 4) herbirinde 375 mg/m^2 dozunda uygulanan bir rituximab infüzyonu sonrasında maksimum konsantrasyon dördüncü infüzyondan (siklus 2) sonra en yüksek olmuştur; geometrik ortalama 347 mikrogram/mL olmuştur, bunu maksimum konsantrasyonun daha düşük geometrik ortalamaları takip etmiştir (siklus 4: 247 mikrogram/mL). Bu doz rejimi ile,

vadi düzeyleri sürdürülmüştür (geometrik ortalama 41,8 mikrogram/mL (predoz Siklus 2; 1 siklusun arkasından), 67,7 mikrogram/mL (predoz Siklus 3, 2 siklusun ardından) ve 58,5 mikrogram/mL (predoz Siklus 4, 3 siklusun ardından).

Rituximabın DLBCL/BL/BAL/BLL’li pediyatrik hastalardaki PK karakteristikleri yetişkin NHL hastalarında gözlenenene benzerdir.

≥ 6 ay’dan < 3 yaşına kadar olan grup için PK verisi mevcut değildir ancak, popülasyon PK tahminleri ≥ 3 yaş grubu ile kıyaslandığında bu yaş grubunda karşılaştırılabilir sistemik maruziyeti (EAA, C_{vadi}) destekler (Tablo 17). Başlangıçtaki daha küçük tümör büyüklüğü, daha düşük zamana bağımlı klerens sebebiyle daha yüksek maruziyet ile ilişkilidir ancak farklı tümör büyüklüklerinden etkilenen sistemik maruziyet, etkili ve güvenilirlik profili açısından kabul edilebilir maruziyet aralığı içerisinde kalmıştır.

Tablo 17: Pediyatrik DLBCL/BL/BAL/BLL’de Rituximab Doz Rejiminin Ardından Tahmini PK Parametreleri

Yaş Grubu	≥ 6 ay ila < 3 yaş	≥ 3 yaş ila < 12 yaş	≥ 12 yaş ila < 18 yaş
C _{vadi} (mikrogram/mL)	47,5 (0,01 – 179)	51,4 (0,00 – 182)	44,1 (0,00 – 149)
EAA ₁₋₄ siklus (mikrogram*gün/mL)	13.501 (278 – 31.070)	11.609 (135 – 31.157)	11.467 (110 – 27.066)

Sonuçlar medyan olarak sunulmuştur (min – maks); C_{vadi} predoz Siklus 4’tür.

Atılım

3 yaşından büyük pediyatrik hastalarda ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 26 gün 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 güvenilirlik 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.

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

Rituximabın fertilitte 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 polivinilchlorür veya polietilen torbalar veya infüzyon seti arasında geçimsizlik gözlenmemiştir.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakonlar:

36 ay.

Seyreltilmiş ürünler:

Mikrobiyolojik açıdan, seyreltilmiş ürünlerin hemen kullanılması gerekir. Bu ürünler hemen kullanılmazsa, seyreltme işlemi kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullar altında gerçekteştirilmediği 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 çözeltilisi 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°-8°C'de (buzdolabında) saklayınız. Dondurulmamalıdır.

Flakonları doğrudan güneş ışığından korumak için ambalajında saklayınız.

Ürünün seyretmeden sonraki saklama koşulları için Bkz. Bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

10 mL'de 100 mg rituximab (10 mg/mL) içeren, klorobutil kauçuk tıpalı şeffaf Tip 1 cam flakon.

2 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.

TRUXIMA steril, koruyucu maddeler içermeyen, tek dozluk flakonlarda sunulur.

TRUXIMA'yı hazırlamak için steril iğne ve şırınga kullanın. 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 ulaşıncaya 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)

2022/106

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.03.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ