

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 500 mg/50 mL iv infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

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

Rituximab insan IgG1 sabit bölgeleri ve sırasıyla değişken mürin hafif zincir ve ağır zincir içeren bir glikozile immünoglobulin sunan, genetik mühendisliği ile üretilen kimerik fare/insan monoklonal antikorudur. Antikor, memelilerin (Çin hamster over hücresi) hücre süspansiyon kültüründe üretilir ve spesifik viral inaktivasyon ve çıkarma prosedürlerini içerecek şekilde afinite kromatografisi ve iyon değiştirme ile saflaştırılan bir 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

Hodgkin-dışı lenfoma (NHL)

TRUXIMA'nın, daha önce tedavi edilmemiş evre III-IV foliküler 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, kemoterapiye dirençli veya kemoterapiden sonra ikinci kez veya daha fazla nüks oluşan 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 (siklofosfamid, 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 (DBBHL), Burkitt lenfoma (BL)/Burkitt lösemi (olgun B-hücreli akut lösemi) (BAL) veya Burkitt-benzeri lenfoma (BBL) tedavisinde kemoterapi ile birlikte kullanılması endikedir.

Kronik lenfositik lösemi (KLL)

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

Daha fazla bilgi için Bölüm 5.1'e bakınız.

Romatoid artrit (RA)

TRUXIMA, metotreksat ile kombinasyon halinde, bir veya daha fazla tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörü tedavisi dahil olmak üzere diğer hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlara (DMARD) yetersiz yanıt veya intoleransı olan şiddetli aktif romatoid artritli yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

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

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

Siklofosfamide dirençli veya siklofosfamid tedavisi verilemeyen ciddi, aktif granülomatoz polianjitis (GPA, Wegener granülomatozu olarak da bilinir) ve mikroskobik polianjitis (MPA)'i olan yetişkin hastaların tedavisinde glukokortikoidlerle kombine olarak TRUXIMA kullanılır.

TRUXIMA, ciddi, aktif GPA (Wegener) ve MPA'i olan pediyatrik hastalarda (≥ 2 ila < 18 yaş) remisyon indüksiyonu için glukokortikoidlerle kombinasyon halinde endikedir.

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 antihistaminik (=difenhidramin veya eşdeğeri) ile premedikasyon uygulanmalıdır. Ayrıca, Tablo 1'de belirtildiği şekilde prednizon verilmelidir.

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.

Romatoid artrit, granülamatoz polianjitis (Wegener) veya mikroskobik polianjitis veya pemfigus vulgaris hastalarında infüzyonla ilişkili reaksiyonların (IRR) görülme sıklığını ve şiddetini azaltmak için her TRUXIMA infüzyonundan 30 dakika önce tamamlanacak şekilde 100 mg i.v. metilprednizolon uygulanmalıdır.

Yetişkin granülamatoz polianjitis (Wegener) ve mikroskobik polianjitis 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.

Yetişkin GPA/MPA veya PV hastalarına TRUXIMA tedavisi sırasında ve sonrasında yerel klinik uygulama kılavuzlarına uygun şekilde Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PJP) profilaksisi önerilmektedir.

Pediyatrik popülasyon

GPA veya MPA'sı olan pediyatrik hastalarda, ilk TRUXIMA infüzyonundan önce, şiddetli vaskülit semptomlarını tedavi etmek için metilprednizolon üç gün süreyle 30 mg/kg/gün (1 g/gün'ü geçmemek üzere) dozunda intravenöz yolla verilmelidir.

İntravenöz metilprednizolon uygulamasının tamamlanmasının ardından, hastalar oral prednizon 1 mg/kg/gün (60 mg/gün'ü geçmemek üzere) almalı ve klinik ihtiyaca göre mümkün olduğunca hızlı bir şekilde doz azaltılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.1).

Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PJP) profilaksisi, uygun olduğu şekilde TRUXIMA tedavisi sırasında ve sonrasında GPA veya MPA'i olan pediyatrik hastalar için önerilir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hodgkin-dışı lenfoma

Foliküler Hodgkin-dışı lenfoma

Kombinasyon tedavisi

Önceden tedavi edilmemiş veya relaps/refrakter (nüksetmiş/dirençli) foliküler lenfoma hastalarının indüksiyon tedavisinde, kemoterapi ile kombinasyon halinde önerilen TRUXIMA dozu, her siklusta 375 mg/m^2 vücut yüzey alanı (BSA) olacak şekilde en fazla 8 siklustur.

Eğer uygulanabilirse, 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 (nüksetmiş/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 (Nüksetmiş/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.

Nüksetmiş/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/m² vücut yüzey alanıdır. 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/m² vücut yüzey alanı ve sonrasında her siklusun 1. gününde uygulanan 500 mg/m² vücut yüzey alanıdır. Kemoterapi, TRUXIMA infüzyonundan sonra verilmelidir.

Romatoid artrit (RA)

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

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

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

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

Yetişkin remisyon induksiyonu

GPA ve MPA’i olan yetişkin hastalarda remisyon tedavisinin başlatılması için önerilen TRUXIMA dozu, 4 hafta süreyle haftada bir kere intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır (toplam dört infüzyon).

Yetişkin idame tedavisi

TRUXIMA ile remisyon induksiyonunu takiben, GPA ve MPA’i olan yetişkin hastalarda idame tedavisine son TRUXIMA infüzyonundan en geç 16 hafta sonra başlanmalıdır.

Diğer standart bakım immünosupresanları ile remisyon induksiyonunu takiben, hastalık remisyonunu takip eden 4 haftalık dönemde TRUXIMA idame tedavisine başlanmalıdır.

TRUXIMA, iki hafta arayla iki 500 mg i.v. infüzyonu olarak uygulanmalı ve ardından her 6 ayda bir 500 mg i.v. infüzyonu olarak uygulanmalıdır. Hastalar, remisyon sağlandıktan (klinik belirti ve semptomların olmaması) sonra en az 24 ay boyunca TRUXIMA almalıdır. Nüks açısından daha yüksek risk altında olabilecek hastalar için, doktorlar 5 yıla kadar daha uzun bir TRUXIMA idame tedavisini düşünmelidir.

Pemfigus vulgaris (PV)

TRUXIMA’nın pemfigus vulgaris tedavisinde önerilen dozu i.v. infüzyon olarak uygulanan 1.000 mg’dır, bunu takiben iki hafta sonra glukokortikoidlerin azaltıcı seyri ile kombinasyon halinde ikinci bir 1.000 mg i.v. infüzyonu yapılır.

İdame tedavisi

500 mg’lık idame i.v. infüzyonu 12. ve 18. aylarda ve sonrasında klinik değerlendirmeye göre gerek duyulması halinde her 6 ayda bir uygulanmalıdır.

Nüks tedavisi

Nüks gelişmesi halinde, hastalar 1.000 mg i.v. alabilir. Hekim klinik değerlendirmeye dayanarak hastanın glukokortikoid dozunu devam ettirmeyi veya artırmayı da düşünmelidir.

Sonraki infüzyonlar, önceki infüzyonu takip eden 16 haftadan daha erken olmamak kaydıyla uygulanabilir.

Uygulama şekli:

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

Hazırlanmış infüzyon çözeltilerini i.v. puşe veya bolus yoluyla uygulamayınız (Bkz. Bölüm 6.6).

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

Hafif veya orta dereceli infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (IRR) (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 infüzyonlar

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 infüzyon

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/saat'lik artışlarla hız maksimum 400 mg/saate çıkarılabilir.

İzleyen infüzyonlar

Sonraki TRUXIMA infüzyonlarına 1 mg/kg/saat hızıyla başlanabilir (en fazla 50 mg/saat) ve daha sonra her 30 dakikada bir 1 mg/kg/saat'lik artışlarla hız maksimum 400 mg/saate çıkarılabilir.

Yalnızca romatoid artrit

Alternatif izleyen, daha hızlı, infüzyon programı

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Hodgkin-dışı lenfoma

Yaşı ≥ 6 ay ila < 18 yaş arasında olan daha önceden tedavi edilmemiş, ileri evre CD20 pozitif DBBHL/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 DBBHL/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, 6 aydan küçük CD20 pozitif diffüz büyük B hücreli lenfomalı pediyatrik hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 5.1).

Tablo 1: Pediyatrik hastalarda Hodgkin-dışı 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, TRUXIMA uygulaması zamanında prednizon verilmez.
	1. gün 4. TRUXIMA infüzyonu	TRUXIMA, üçüncü TRUXIMA infüzyonundan 48 saat sonra verilecektir.
Konsolidasyon kürü 1 (CYM/CYVE)	1. gün 5. TRUXIMA infüzyonu	TRUXIMA uygulaması zamanında prednizon verilmez.

Siklus	Tedavi Günü	Uygulama Detayları
Konsolidasyon kürü 2 (CYM/CYVE)	1. gün 6. TRUXIMA infüzyonu	TRUXIMA uygulaması zamanında prednizon verilmez.
İdame kür 1 (M1)	Konsolidasyon kürü 2'nin (CYVE) 25 ila 28. günü TRUXIMA verilmez.	Konsolidasyon kürü 2'den (CYVE) sonra periferik değerler düzeldiğinde (MNS>1 x 10 ⁹ /L ve trombositler 100 x 10 ⁹ /L) başlar
İdame kür 2 (M2)	İdame kür 1'in (M1) 28. günü TRUXIMA verilmez	-

MNS = 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 eşzamanlı 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: 3 g/m ² HDMTX ile 2 indüksiyon kürü (COPADM) ve 2 konsolidasyon kürü (CYM)
Grup C	Grup C1: B-AL SSS negatif, Evre IV ve BAL SSS pozitif ve BOS negatif	Prefazı takiben 6 kür: 8 g/m ² HDMTX ile 2 indüksiyon kürü (COPADM), 2 konsolidasyon kürü (CYVE) ve 2 idame kürü (M1 ve M2)
	Grup C3: BAL BOS pozitif, Evre IV BOS pozitif	
28 gün arayla verilmesi gereken idame kürler haricinde, ardışık 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		

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

Remisyon indüksiyonu

Şiddetli, aktif GPA veya MPA'i olan pediyatrik hastalarda remisyon tedavisinin başlatılması için önerilen TRUXIMA dozu, 4 hafta boyunca haftada bir i.v. infüzyon olarak uygulanan 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır.

Pediyatrik hastalarda (≥ 2 ila < 18 yaş) TRUXIMA'nın güvenliliği ve etkililiği, şiddetli, aktif GPA veya MPA dışındaki endikasyonlarda belirlenmemiştir.

Yaygın, aşı ile önlenabilir çocukluk çağı hastalıkları (örn. kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve çocuk felci) aşılarına karşı yetersiz bir bağışıklık yanıtı olasılığı bulunduğundan, şiddetli, aktif GPA veya MPA'i olan 2 yaşından küçük pediyatrik hastalarda TRUXIMA kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 5.1).

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 romatoid artrit, granülomatoz polianjitis (Wegener) (GPA) ve mikroskopik polianjitis (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 ölümlerle 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 ölümlerle sonuçlanabilen hepatit B reaktivasyonu gerçekleşebilir. TRUXIMA tedavisine

başlamadan önce bütün hastalar HBV enfeksiyonu açısından taranmalı 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 kullanımı esnasında, ilk intravenöz rituximab infüzyonunun başlangıcından sonra 30 dakika ila 2 saat arasında değişen sürelerde başlayan ve ölümlü sonuçlanan ciddi infüzyon reaksiyonları rapor edilmiştir. Bunlar pulmoner olaylar ile karakterizedir ve bazı vakalarda ateş, titreme, katılık, 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, katılık, 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 görünebilen pulmoner interstisyel infiltrasyon veya ödem gibi olaylar eşlik edebilir. Sendrom, genellikle ilk infüzyonun başlatılmasından sonraki bir ya da iki saat içinde kendini gösterir. Geçmişte pulmoner yetmezliği olan hastalar veya pulmoner tümör infiltrasyonu bulunan hastalar zayıf sonuçlar açısından daha fazla risk altında olabilirler ve bu hastalar daha dikkatli tedavi edilmelidirler. Şiddetli sitokin salıverilme sendromu gelişen hastaların infüzyonu derhal kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2) 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 hücre (≥ 25 x 10⁹/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 x 10⁹/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 miyelotoksisite 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, ölümle sonuçlanan fulminan hepatit de dahil olmak üzere hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların büyük çoğunluğu ayrıca sitotoksik kemoterapiye maruz kalmıştır. Nüksetmiş/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 Hepatit B virüsü (HBV) açısından taranmalıdır. Bu ölçümler en azından hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)-durumu ve hepatit B çekirdek antikoru (HBcAb)-durumunu içermelidir. Bunlar yerel kılavuzlara göre diğer uygun markörler ile tamamlanmalıdır. Aktif hepatit B hastalığı olan hastalar 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 aşılılarıyla 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 antikor titreleri rituximab tedavisi sonrasında en az 6 ay süreyle korunmuştur.

Deri reaksiyonları

Toksik Epidermal Nekroliz (Lyell sendromu) ve Stevens-Johnson sendromu gibi bazılarının ölümcül sonuçları olabilen ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Rituximab ile bir ilişki olduğundan şüphelenilen bu gibi bir durumda tedavi kalıcı olarak durdurulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

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

Romatoid artrit, granülomatoz polianjitis ve mikroskobik polianjitis ve pemfigus vulgaris

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

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

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 güvenlik 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.

Granülomatoz polianjitis ve mikroskobik polianjitisi ve pemfigus vulgarisi olan hastalarda infüzyonla ilgili reaksiyonlar, klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde 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

Rituximabın 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.

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

Hepatit B Enfeksiyonları

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

Rituximab ile tedaviye başlanmadan önce bütün hastalar 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

Her rituximab küründen önce ve tedavinin sonlandırılmasının ardından 6 aya kadar düzenli olarak ve enfeksiyon belirti veya semptomlarının görülmesi üzerine, kan nötrofil ölçümü yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Deri reaksiyonları

Toksik Epidermal Nekroliz (Lyell sendromu) ve Stevens-Johnson sendromu gibi bazılarının ölümcül sonuçları olabilen ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Rituximab ile bir ilişki olduğundan şüphelenilen bu gibi bir durumda tedavi kalıcı olarak durdurulmalıdır.

İmmünizasyon

Hekimler, rituximab tedavisinden önce hastanın aşılama durumunu değerlendirmelidir. Hastaların rituximab tedavisine başlamadan önce güncel aşılama kılavuzlarına uygun olarak aşılama önerilmektedir. 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 aşılabilirler 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.

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

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

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

Rituximabı takiben diğer DMARD'ların (TNF inhibitörleri ve diğer biyolojik maddeler dahil) ardışık kullanımının güvenliliğini tam olarak değerlendirmek için klinik çalışmalardan sağlanan veriler kısıtlıdır (Bkz. Bölüm 4.5). Mevcut veriler, daha önce rituximab tedavisi uygulanan hastalarda bu tip tedaviler kullanıldığında klinik önemli enfeksiyonların oranının değişmediğini göstermektedir, ancak rituximab tedavisi ardından biyolojik ajanların ve/veya DMARD'ların kullanılması durumunda hastalar enfeksiyon belirtileri açısından yakından gözlenmelidir.

Malignite

İmmünomodülatör ilaçlar malignite riskini artırabilir. Bununla birlikte, mevcut veriler otoimmün endikasyonlarda kullanılan rituximab için, altta yatan otoimmün durumla halihazırda ilişkili olan malignite riskinin ötesinde artan bir malignite riskini işaret etmemektedir.

Yardımcı maddeler

TRUXIMA, flakon başına yaklaşık 11,5 mmol (263,2 mg) sodyum ihtiva eder. Sodyum miktarı 1 mmol'den (23 mg) fazladır. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

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.

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

B hücre depleksyonu 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 depleksyonu 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 sütüne geçmesine dair sınırlı veriler, anne sütünde rituximab konsantrasyonlarının çok düşük (göreceli bebek dozu %0,4'den az) olduğunu düşündürmektedir. Anne sütüyle beslenen bebeklerin takip edildiği az sayıda vaka 2 yaşına

kadar normal büyüme ve gelişim göstermiştir. Ancak, bu veriler sınırlı olduğundan ve emzirilen bebeklerin gelişiminin uzun dönemde sonuçları bilinmediğinden, rituximab tedavisi sırasında ve ideal olarak bu tedaviden sonraki 6 ay boyunca emzirme tavsiye edilmez.

Üreme yeteneği/ Fertilité

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

Yetişkinlerde Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemi deneyimi

Güvenlilik profilinin özeti

Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemide rituximabın genel güvenlilik profili, klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası gözetimde yer alan hastalardan gelen verilere dayanmaktadır. Bu hastalar rituximab monoterapisiyle (indüksiyon tedavisi şeklinde veya indüksiyon tedavisini takiben idame tedavi şeklinde) veya kemoterapi ile kombinasyon halinde tedavi edilmiştir.

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

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

En sık bildirilen veya gözlenen ciddi advers reaksiyonlar:

- 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. 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. Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasında gösterilmiştir.

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, etiyolojisi bilinmeyen enfeksiyonlar, +akut bronşit, +sinüzit, hepatit B ¹		ciddi viral enfeksiyon ² Pneumocystis jirovecii	PML	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	nötropeni, lökopeni, +febril nötropeni, +trombositopeni	anemi, +pansitopeni, +granülositopeni	pıhtılaşma bozuklukları, aplastik anemi, hemolitik anemi, lenfadenopati		serum IgM düzeylerinde geçici artış ³	geç nötropeni ³
Bağışıklık sistemi hastalıkları	infüzyonla ilişkili reaksiyonlar ⁴ , anjiyoödem	aşırı duyarlılık		anafilaksi	tümör lizis sendromu, sitokin salıverilme sendromu ⁴ , serum hastalığı	infüzyonla ilişkili akut geri döndürülebilir trombositopeni ⁴
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		hiperglisemi, kilo kaybı, periferik ödem, yüz ödemi, LDH artışı, hipokalsemi				
Psikiyatrik hastalıklar			depresyon, sinirlilik			
Sinir sistemi hastalıkları		parestezi, hipostezi, ajitasyon, insomnia, vazodilatasyon, baş dönmesi, anksiyete	disguzi		periferik nöropati, 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 bozukluklar ^{4 ve 6}	kalp yetmezliği ^{4 ve 6}	
Vasküler hastalıklar		hipertansiyon, ortostatik hipotansiyon, hipotansiyon			vaskülit (ağırlıklı olarak kütanöz), lökositoklastik vaskülit	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		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 bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		hipertoni, miyalji, artralji, sırt ağrısı, boyun ağrısı, ağrı				
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları					böbrek yetmezliği ⁴	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	ateş, titreme, asteni, baş ağrısı	tümör ağrısı, kızarıklık, kırıklık, soğuk algınlığı sendromu, +yorgunluk, +nöbet titremesi, +çoklu organ yetmezliği ⁴	infüzyon yeri ağrısı			
Araştırmalar	azalmış IgG düzeyleri					

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

¹ reaktivasyonu ve primer enfeksiyonları içerir; sıklık, nüksetmiş/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 katılıktan 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 tanımlanması

Enfeksiyonlar

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

Randomize çalışmaların rituximab içeren kolunda Herpes zoster'in yanı sıra lokalize olmuş kandida enfeksiyonları daha yüksek bir insidanda bildirilmiştir. Rituximab monoterapisi ile tedavi edilen hastaların %4'ünde şiddetli enfeksiyonlar raporlanmıştır. Gözlem grubu ile karşılaştırıldığında, rituximab ile 2 yıla kadarki idame tedavisi sırasında evre 3 veya 4 enfeksiyonlar dahil genel enfeksiyon sıklığı daha yüksektir. 2 yıllık tedavi periyodu boyunca rapor edilen enfeksiyonlar bakımından hiçbir kümülatif toksisite bulunmamaktadır. Ek olarak rituximab tedavisiyle bir kısmı ölümlü sonuçlanan yeni, reaktive 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 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 meydana gelen bazı geç nötropeni vakaları bildirilmiştir. KLL birinci basamak çalışmasında, Binet C evresindeki hastalarda FC kolu ile karşılaştırıldığında (%71 FC'ye karşılık %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 pectoris bildirilmiştir. İdame tedavisi sırasında, evre 3/4 kardiyak bozukluk insidansı rituximab ile tedavi edilen hastalar ve gözlem hastaları arasında karşılaştırılabilir. Gözlem grubunda görülen <%1 değer ile karşılaştırıldığında, rituximab ile tedavi edilen hastaların %3'ünde ciddi advers olay (atriyal fibrilasyon, miyokard enfarktüsü, sol ventrikül yetersizliği, miyokardiyal iskemi dahil) olarak kardiyak olaylar bildirilmiştir. Kemoterapi ile birlikte rituximabın değerlendirildiği çalışmalarda evre 3 ve 4 kardiyak aritmi insidansı, çoğunlukla taşikardi ve atriyal ritim bozukluğu/fibrilasyon gibi supraventriküler aritmiler CHOP grubuna kıyasla (3 hasta, %1,5) R-CHOP grubunda daha yüksektir (14 hasta, %6,9). Bu aritmilerin tümü ya bir rituximab infüzyonu ile ilişkili olarak meydana gelmiş ya da ateş, enfeksiyon, akut miyokard enfarktüsü veya önceden var olan solunum ve kardiyovasküler hastalık gibi predispozan koşullarla bağlantılıdır. R-CHOP ve CHOP grubu arasında kalp yetmezliği, miyokardiyal

hastalık ve koroner arter hastalığı belirtilerini kapsayan diğer evre 3 ve 4 kardiyak olayların insidansında hiçbir farklılık gözlenmemiştir. KLL’de, birinci basamak çalışma (%4 R-FC, %3 FC) ve 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 indüksiyon tedavisi aşaması), 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 hastalıklarının 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, immünosüpresif 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 birlikte 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 karşılık %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 DBBHL/BL/BAL/BLL deneyimi

Güvenlilik profilinin özeti

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

Toplamda 309 pediyatrik hasta rituximab almıştır ve güvenlik analizi popülasyonuna dahil edilmiştir. LMB kemoterapisinin rituximab ile birlikte 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 DBBHL/BL/BAL/BLL'si olan pediyatrik hastalardaki (yaşları ≥ 6 ay ila <18 yaş) güvenlik profili, tip, özellik ve şiddet açısından yetişkin NHL ve KLL hastalarındaki bilinen güvenlik profili ile genel olarak tutarlıdır. Kemoterapiye rituximab ilavesi, tek başına kemoterapi ile kıyaslandığında, enfeksiyonlar (sepsis dahil) bazı olayların riskinde artma ile sonuçlanmıştır.

Romatoid artrit deneyimi

Güvenlilik profilinin özeti

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

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

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

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Advers reaksiyonlar Tablo 4'de listelenmektedir. Sıklıklar; 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 tanımlanmıştır. Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasında sunulmaktadır.

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

Tablo 4: Rituximab alan romatoid artrit hastalarında meydana gelen, klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası gözetimde bildirilmiş advers ilaç reaksiyonlarının özeti

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Çok Seyrek	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonları	bronşit, sinüzit, gastroenterit, tinea pedis			PML, hepatit B reaktivasyonu	Ciddi viral enfeksiyon ¹
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Nötropeni ²		geç nötropeni ³	serum hastalığı benzeri reaksiyon	
Bağışıklık sistemi hastalıkları	⁴ İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar (hipertansiyon, bulantı, döküntü, pireksi, kaşıntı, ürtiker, boğazda tahriş, sıcak basması,		⁴ İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar (genel ödem, bronkospazm, hırıltı, laringeal ödem, anjiyonörotik ödem, genel			
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar						

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Çok Seyrek	Bilinmiyor
	hipotansiyon, rinit, katılık, taşikardi, yorgunluk, orofarengeal ağrı, periferik ödem, eritem)		kaşıntı, anafilaksi, anafilaktoid reaksiyon)			
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		hiperkolesterolemi				
Psikiyatrik hastalıklar		depresyon, anksiyete				
Sinir sistemi hastalıkları	baş ağrısı	parestezi, migren, baş dönmesi, siyatik				
Kardiyak hastalıklar				anjina pectoris, atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü	atriyal flutter	
Gastrointestinal hastalıklar		dispepsi, diyare, gastro-özofajiyal reflü, ağız ülserasyonu, üst abdominal ağrı				
Deri ve deri altı doku hastalıkları		alopesi			toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu) Stevens-Johnson sendromu ⁶	
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		artralji / kas iskelet sisteminde ağrı, osteoartrit, bursit				

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Çok Seyrek	Bilinmiyor
Araştırmalar	azalmış IgM düzeyleri ⁵	azalmış IgG düzeyleri ⁵				
<p>¹ Yarıca aşağıdaki Enfeksiyonlar bölümüne bakınız</p> <p>² Klinik çalışmalarda rutin laboratuvar izleminin parçası olarak toplanan laboratuvar değerlerinden sağlanan sıklık kategorisi.</p> <p>³ Pazarlama sonrası verilerden sağlanan sıklık kategorisi.</p> <p>⁴ İnfüzyon sırasında veya 24 saat içinde meydana gelen reaksiyonlar. Ayrıca aşağıdaki infüzyonla ilgili reaksiyonlara da bakınız. İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar, aşırı duyarlılığın bir sonucu olarak ve/veya etki mekanizması ile ilgili olarak meydana gelebilir.</p> <p>⁵ Rutin laboratuvar izleminin parçası olarak toplanan gözlemleri içerir.</p> <p>⁶ Ölümcül vakaları içerir.</p>						

Çoklu küller

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

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Klinik çalışmalarda rituximabın alımını takiben en sık bildirilen AIR'ler infüzyonla ilişkili reaksiyonlardır (IRR'ler) (Tablo 4'e bakınız). Rituximab ile tedavi edilen 3.189 hasta arasından 1.135'inde (%36) en az bir IRR görülmüş ve hastaların 733/3.189'unda (%23) rituximaba ilk maruziyetin ilk infüzyonundan sonra bir IRR yaşanmıştır. IRR insidansı, sonraki tüm infüzyonlar için azalmıştır. Klinik çalışmalarda hastaların %1'inden azında (17/3.189) bir ciddi IRR görülmüştür. Klinik çalışmalarda CTC Evre 4 IRR yaşanmamış veya IRR'ye bağlı ölüm gözlenmemiştir. CTC Evre 3 olayların oranı ve ilacın geri çekilmesine neden olan IRR'lerin oranı kür ile azalmış olup, 3. kürden itibaren seyrekleşmiştir. İntravenöz glukokortikoid ile uygulanan premedikasyon, IRR insidansını ve şiddetini anlamlı düzeyde azaltmıştır (Bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4). Pazarlama sonrası ortamda, ölümcül sonuçlara neden olabilen infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlar bildirilmiştir.

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

Enfeksiyonlar

Klinik çalışmalarda raporlanan genel enfeksiyon oranı, rituximab ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta yılında yaklaşık 94'tür. Enfeksiyonlar genelde hafif-orta şiddetlidir ve çoğunlukla üst solunum yolları enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonlarından oluşmaktadır. Ciddi veya i.v. antibiyotik uygulaması gerektiren enfeksiyonların insidansı, 100 hasta yılında yaklaşık 4'tür.

Ciddi enfeksiyon oranı, rituximabın çoklu tedavi kürlerinden sonra herhangi bir önemli artış göstermemiştir. Klinik çalışmalar sırasında, kontrol kolları ile karşılaştırıldığında rituximab kollarında benzer insidansta alt solunum yolları enfeksiyonları (pnömoni dahil) bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası koşullarda rituximab ile tedavi edilen RA hastalarında ciddi viral enfeksiyonlar raporlanmıştır.

Otoimmün hastalıkların tedavisi için rituximab kullanımını takiben ölümcül sonuçları olabilen progresif multifokal lökoensefalopati vakaları bildirilmiştir. Buna romatoid artrit ve Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ve vaskülit dahil endikasyon dışı otoimmün hastalıklar dahildir.

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

Kardiyovasküler advers reaksiyonlar

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

Nörolojik olaylar

Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) / reversibl posterior lökoensefalopati sendromu (RPLS) olguları bildirilmiştir. Belirti ve semptomlar; ilişkili hipertansiyon ile birlikte veya hipertansiyon olmaksızın görme bozukluğu, baş ağrısı, nöbetler ve mental durum değişikliğini içermiştir. PRES/RPLS tanısının beyin görüntülemesi ile doğrulanması gerekmektedir. Bildirilen olgularda, hastanın altta yatan hastalığı, hipertansiyon, immünoşüpresif tedavi ve/veya kemoterapi dahil olmak üzere PRES/RPLS açısından bilinen risk faktörleri görülmüştür.

Nötropeni

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

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

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Laboratuvar anomalileri

Rituximab ile tedavi uygulanan RA hastalarında hipogamaglobulinemi (IgG veya IgM düzeylerinin normal alt limitten düşük olması) gözlenmiştir. IgG veya IgM düzeylerindeki

azalmanın ardından genel enfeksiyonların veya ciddi enfeksiyonların oranında artış olmamıştır (Bkz. Bölüm 4.4).

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

Granülomatoz polianjitis (GPA) ve mikroskobik polianjitis (MPA) deneyimleri

Yetişkin remisyon indüksiyonu (GPA/MPA Çalışma 1)

GPA/MPA klinik çalışmasında (Çalışma 1), 99 hasta rituximab (375 mg/m², 4 hafta boyunca haftada bir) ve glukokortikoidler ile GPA/MPA remisyon indüksiyonu için tedavi edilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

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

Tablo 5: GPA/MPA Çalışma 1'de (Rituximab n=99) 6 ay içinde, rituximab alan yetişkin hastaların \geq %5'inde ve karşılaştırma grubundan veya pazarlama sonrası gözetim sırasında raporlanandan daha yüksek sıklıkta oluşan advers reaksiyonlar

MedDRA Sistem Organ Sınıfı Advers reaksiyon	Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
İdrar yolu enfeksiyonu	%7
Bronşit	%5
Herpes zoster	%5
Nazofarenjit	%5
Ciddi viral enfeksiyon ¹	bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Trombositopeni	%7
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Sitokin salıverilme sendromu	%5
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Hiperkalemi	%5
Psikiyatrik hastalıklar	
Uykusuzluk	%14
Sinir sistemi hastalıkları	
Baş dönmesi	%10
Tremor	%10
Vasküler hastalıklar	
Hipertansiyon	%12
Kızarıklık	%5
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	
Öksürük	%12
Dispne	%11
Epistaksis	%11
Burun tıkanıklığı	%6
Gastrointestinal hastalıklar	

MedDRA Sistem Organ Sınıfı Advers reaksiyon	Sıklık
İshal	%18
Dispepsi	%6
Konstipasyon	%5
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Akne	%7
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Kas spazmları	%18
Artralji	%15
Sırt ağrısı	%10
Kas zayıflığı	%5
Kas-iskelet ağrısı	%5
Ekstremitelerde ağrı	%5
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Periferik ödem	%16
Araştırmalar	
Hemoglobinde azalma	%6

¹ Pazarlama sonrası gözetimde gözlenmiştir. Ayrıca aşağıdaki Enfeksiyonlar bölümüne bakınız.

Yetişkin idame tedavisi (GPA/MPA Çalışma 2)

GPA/MPA klinik çalışmasında (Çalışma 2) şiddetli, aktif GPA ve MPA’i olan toplam 57 yetişkin hasta, remisyonun sürdürülmesi için rituximab ile tedavi edilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

Tablo 6: GPA/MPA Çalışma 2’de (Rituximab n=57) rituximab alan hastaların \geq %5’inde ve karşılaştırma grubundan veya pazarlama sonrası gözetim sırasında raporlandıktan daha yüksek sıklıkta oluşan advers reaksiyonlar

MedDRA Sistem Organ Sınıfı Advers reaksiyon	Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Bronşit	%14
Rinit	%5
Ciddi viral enfeksiyon ¹	bilinmiyor
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	
Dispne	%9
Gastrointestinal hastalıklar	
İshal	%7
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Pireksi	%9
İnfluenza benzeri hastalık	%5
Periferik ödem	%5
Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre bağlı komplikasyonlar	
İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar ²	%12

MedDRA Sistem Organ Sınıfı Advers reaksiyon	Sıklık
¹ Pazarlama sonrası gözetimde gözlenmiştir. Ayrıca aşağıdaki Enfeksiyonlar bölümüne bakınız.	
² İnfüzyonla ilgili reaksiyonların detayları seçilmiş adverse reaksiyonlarının tanımlanması bölümünde sunulmuştur.	

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

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

Uzun dönem takip (GPA/MPA Çalışma 3)

Uzun dönem gözlemsel güvenlilik çalışmasında, 97 GPA/MPA hastası doktorlarının standart uygulamasına ve kararına göre 4 yıla kadar (ortalama 8 infüzyon [aralık 1-28]) rituximab ile tedavi edilmiştir. Genel güvenlilik profili, RA ve GPA/MPA'de rituximabın iyi bilinen güvenlilik profili ile tutarlı olmuştur ve hiçbir yeni advers reaksiyon bildirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Ciddi, aktif GPA veya MPA'i olan 25 pediyatrik hastada açık-etiketli, tek kollu bir çalışma yürütülmüştür. Genel çalışma periyodu, toplamda 4,5 yıla kadar en az 18 aylık takip ile 6 aylık bir remisyon indüksiyon aşamasından oluşmaktadır. Takip aşamasında, araştırmacının kararına bağlı olarak rituximab verilmiştir (25 hastadan 17'si ek rituximab tedavisi almıştır). Diğer immünoşüpresif tedavilerle eş zamanlı tedaviye izin verilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

Advers ilaç reaksiyonları \geq %10'luk bir insidansta meydana gelen advers olaylar olarak kabul edilmiştir. Bunlara şunlar dahildir: enfeksiyonlar (remisyon indüksiyon aşamasında 17 hasta [%68]; genel çalışma süresinde 23 hasta [%92]), IRR'ler remisyon indüksiyon aşamasında (15 hasta [%60]; 17 hasta [%68] genel çalışma periyodunda) ve bulantı (remisyon indüksiyon fazında 4 hasta [%16]; genel çalışma periyodunda 5 hasta [%20]).

Genel çalışma dönemi boyunca, rituximabın güvenlilik profili, remisyon indüksiyon aşamasında bildirilenle tutarlıdır.

Rituximabın pediyatrik GPA veya MPA hastalarındaki güvenlilik profili, yetişkin GPA veya MPA dahil olmak üzere onaylanmış otoimmün endikasyonlarda yetişkin hastalarda bilinen güvenlilik profili ile tip, yapı ve şiddet açısından tutarlıdır.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar

GPA/MPA klinik çalışmasında (Çalışma 1; remisyon indüksiyonu çalışması) infüzyonla ilgili reaksiyonlar (IRR'ler), güvenlilik popülasyonunda infüzyon sonrası 24 saat içinde oluşan ve araştırmacı tarafından infüzyonla ilgili kabul edilen herhangi bir advers olay olarak

tanımlanmıştır. 99 hasta 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.

GPA/MPA Çalışması 2'de (yetişkin idame çalışması), rituximab kolunda 57 hastanın 7'si (%12) en az bir tane infüzyonla ilgili reaksiyon yaşamıştır. IRR semptomlarının insidansı, ilk infüzyon sırasında veya sonrasında en yüksek (%9) olmuştur ve takip eden infüzyonlarla azalmıştır (<%4). Bütün IRR semptomları hafif veya orta şiddette olmuştur ve çoğu sistem organ sınıfı olarak solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar ve deri ve deri altı doku hastalıkları olarak rapor edilmiştir.

GPA veya MPA'li pediyatrik hastalarda yapılan klinik çalışmada, bildirilen IRR'ler ağırlıklı olarak ilk infüzyonda (8 hasta [%32]) görülmüştür ve daha sonra rituximab infüzyonlarının sayısıyla zamanla azalmıştır (ikinci infüzyonla %20, üçüncü infüzyonla %12 ve dördüncü infüzyonla %8). Remisyon indüksiyon fazı sırasında bildirilen en yaygın IRR semptomları şunlardır: baş ağrısı, döküntü, burun akıntısı ve ateş (her semptom için %8). IRR'lerin gözlenen semptomları, rituximab ile tedavi edilen yetişkin GPA veya MPA hastalarında bilinenlere benzerdir. IRR'lerin çoğunluğu Derece 1 ve Derece 2'dir, ciddi olmayan iki Derece 3 IRR vardır ve herhangi bir Derece 4 veya 5 IRR rapor edilmemiştir. Bir hastada ciddi bir Derece 2 IRR (tedaviyle düzelen genel ödem) bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

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.

GPA/MPA klinik çalışmasında (Çalışma 2) rituximab kolunda 57 hastanın 30'u (%53) enfeksiyon yaşamıştır. Tüm evredeki enfeksiyonların insidansı kollar arasında benzer olmuştur. Enfeksiyonlar çoğunlukla hafif ila orta şiddettedir. Rituximab kolunda en yaygın enfeksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonlarını, gastroenteriti, idrar yolu enfeksiyonlarını ve herpes zoster enfeksiyonunu içermiştir. Şiddetli enfeksiyonların insidansı her iki kolda benzerdir (yaklaşık %12). Rituximab grubunda en sık bildirilen ciddi enfeksiyon hafif veya orta şiddette bronşittir.

Şiddetli, aktif GPA ve MPA'i olan pediyatrik hastalarda yapılan klinik çalışmada, bildirilen enfeksiyonların %91'i ciddi değildir ve %90'ı hafif ila orta derecedir.

Genel fazdaki en yaygın enfeksiyonlar şunlardır: üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) (%48), grip (%24), konjonktivit (%20), nazofarenjit (%20), alt solunum yolu enfeksiyonları (%16), sinüzit (%16), viral ÜSYE (%16), kulak enfeksiyonu (%12), gastroenterit (%12), farenjit (%12), idrar yolu enfeksiyonu (%12). 7 hastada (%28) ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir ve en sık bildirilen olaylar influenza (2 hasta [%8]) ve alt solunum yolu enfeksiyonunu (2 hasta [%8]) içermiştir.

Pazarlama sonrası koşullarda rituximab ile tedavi edilen GPA/MPA hastalarında ciddi viral enfeksiyonlar raporlanmıştır.

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.

Pediyatrik klinik çalışmada, 54 aya kadar takip süresi olan hiçbir malignite bildirilmemiştir.

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; ilişkili 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, immünoşüpresif tedavi ve/veya kemoterapi dahil olmak üzere PRES/RPLS için bilinen risk faktörleri görülmüştür.

Hepatit B reaktivasyonu

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

Hipogamaglobulinemi

Rituximab ile tedavi uygulanan granülomatoz polianjitis ve mikroskobik polianjitis hastalarında hipogamaglobulinemi (IgA, IgG veya IgM düzeylerinin normal alt limitten düşük olması) gözlenmiştir.

GPA/MPA klinik çalışmasının (Çalışma 1) 6. ayında; başlangıçta immünooglobulin düzeyleri normal olan rituximab grubundaki hastaların %27, %58 ve %51'inde sırasıyla IgA, IgG ve IgM düzeyleri düşük bulunmuştur, bu değerler siklofosamid grubunda sırasıyla %25, %50 ve %46 olmuştur. Düşük IgA, IgG veya IgM gelişmesinin ardından genel enfeksiyonların ve ciddi enfeksiyonların oranında artış olmamıştır.

GPA/MPA klinik çalışmasında (Çalışma 2), çalışma boyunca iki tedavi kolu arasında klinik olarak anlamlı farklar veya toplam immünoglobulin, IgG, IgM veya IgA seviyelerinde azalma gözlenmemiştir.

Pediyatrik klinik çalışmada, genel çalışma süresi boyunca, 3/25 (%12) hasta bir hipogamaglobulinemi olayı bildirmiştir, 18 hasta (%72) uzamış (en az 4 ay boyunca normalin alt sınırının altında Ig seviyeleri olarak tanımlanmıştır) düşük IgG seviyeleri (15 hastada ayrıca uzun süreli düşük IgM vardı) gözlenmiştir.

Üç hasta intravenöz immünooglobulin (IV-IG) ile tedavi görmüştür. Sınırlı verilere dayanarak, uzun süreli düşük IgG ve IgM'nin bu hastalarda ciddi enfeksiyon riskinde artışa yol açıp açmadığı konusunda kesin sonuçlara varılamaz. Pediyatrik hastalarda uzun süreli B hücre tükenmesinin sonuçları bilinmemektedir.

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.

GPA/MPA klinik çalışmasında (Çalışma 2), her evrede nötropeni insidansı rituximab ile tedavi edilen hastalar için %0 olurken, azatioprin ile tedavi edilen hastalar için %5 olmuştur.

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 (PV) deneyimi

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

Pemfigus vulgarisli hastaların tedavisinde kısa-sürelili, düşük-doza glukokortikoidler ile kombinasyon halinde rituximabın güvenlilik profili, randomize, kontrollü, çok merkezli, açık-etiketli rituximab grubuna randomize edilmiş 38 pemfigus vulgaris (PV) hastasını içeren Faz 3 çalışmada incelenmiştir (PV Çalışması 1). 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 nüks olması durumunda 1.000 mg i.v. alabilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

Oral kortikosteroid gerektiren orta ila şiddetli PV'li hastalarda, rituximabın etkililik ve güvenliliğinin mikofenolat mofetil (MMF) ile kıyaslandığı, randomize, çift-kör, çift-sağır maskelenmiş, aktif-karşılaştırmalı, 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'deki 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 7'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 olaylar olarak tanımlanmıştır.

Tablo 7: PV Çalışması 1 (24 aya kadar) ve PV Çalışması 2 (52 haftaya kadar)'de veya pazarlama sonrası gözetimde rituximab ile tedavi edilmiş pemfigus vulgaris hastalarında görülen advers reaksiyonlar

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Üst solunum yolu enfeksiyonu	Herpes virüs enfeksiyonu Herpes zoster Oral herpes Konjonktivit Nazofarenjit Oral kandidiyazis Üriner sistem enfeksiyonu	Ciddi viral enfeksiyon ¹
Benign, malign ve belirtilmemiş neoplazmalar (kistler 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 bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		Kas-iskelet ağrısı Artralji Sırt ağrısı	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Yorgunluk Asteni Pireksi	
Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre bağlı komplikasyonlar	İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar ²		

¹ Pazarlama sonrası gözetimde gözlenmiştir. Ayrıca aşağıdaki Enfeksiyonlar bölümüne bakınız.

² 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 meydana gelen advers olayları içermiştir. PV Çalışması 1 için infüzyonla ilişkili reaksiyonların en yaygın semptomları/Tercih Edilen Terimler baş ağrısı, titreme, yüksek kan basıncı, bulantı, asteni ve ağrıyı içermiştir.

PV Çalışması 2 için infüzyonla ilişkili reaksiyonların en yaygın semptomları/Tercih Edilen Terimler dispne, eritem, hiperhidroz, kızarıklık/sıcak basması, hipotansiyon/düşük kan basıncı ve döküntü/kaşıntılı döküntü olmuştur.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

İnfüzyonla ilişkili 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 tedaviyi bırakmamıştır. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonların semptomları tip ve ciddiyet açısından RA ve GPA/MPA hastalarında görülene benzer olmuştur.

PV Çalışması 2’de, IRR’ler öncelikle ilk infüzyonda meydana gelmiştir ve IRRlerin sıklığı takip eden infüzyonlar ile azalmıştır; birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü infüzyonlarda IRR yaşayan hastaların oranı sırasıyla %17,9, %4,5, %3, %3 olmuştur. En az bir IRR yaşayan hastaların 11/15’inde, IRRler Derece 1 veya 2 olmuştur. 4/15 hastada Derece ≥ 3 IRR raporlanmıştır, bu da rituximab tedavisinin sonlandırılmasına yol açmıştır; dört hastanın üçü ciddi (hayatı tehdit eden) IRR yaşamıştır. Ciddi IRRler, ilk infüzyonda (2 hasta) veya ikinci infüzyonda (1 hasta) meydana gelmiştir ve semptomatik tedavi ile düzelmiştir.

Enfeksiyonlar

PV Çalışması 1’de rituximab grubundaki 14 hasta (%37) ile karşılaştırıldığında 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 diskite, 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.

Pazarlama sonrası koşullarda rituximab ile tedavi edilen PV hastalarında ciddi viral enfeksiyonlar raporlanmıştır.

Laboratuvar anomalileri

PV Çalışması 2’de rituximab kolunda, infüzyon sonrasında, periferik T-hücre popülasyonunun azalmasıyla gelişen lenfosit sayısında geçici düşüşlerle beraber fosfor seviyesinde geçici bir düşüş 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 gelişmesinin 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). Ek bir güvenlilik sinyali tespit edilmemiştir.

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

Pazarlama sonrası koşullarda rituximab doz aşımına ilişkin beş vaka bildirilmiştir. Üç vaka advers olay rapor etmemiştir. Bildirilen iki advers olay, 1,8 g'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 eksprese edilir.

CD20 hem normal hem de malignan B hücrelerinde bulunur ancak hematopoetik kök hücrelerde, pro-B hücrelerde, normal plazma hücrelerinde veya diğer normal dokuda bulunmaz. Antikora bağlandıktan sonra CD20 hücre içine alınmaz veya hücre membranından çevreye yayılmaz. CD20 plazmada serbest antijen olarak dolaşmaz ve dolayısıyla antikora bağlanmak için yarışmaz.

Rituximabın Fab alanı, B lenfositlerdeki CD20 antijenine bağlanır ve Fc alanı B hücresinin lizisine yol açan bağışıklığı etkileyen işlevleri başlatır. Etki-aracılı hücre yıkımındaki olası mekanizmalar C1q bağlanması sonucunda oluşan komplemana bağımlı sitotoksiste (CDC), granülositlerin, makrofajların ve NK hücrelerinin yüzeyindeki Fcγ reseptörlerinin bir veya daha fazlası aracılığıyla oluşan antikora bağımlı hücrel sitotoksiste (ADCC)'dir. B lenfositleri üzerindeki CD20 antijenine rituximab bağlanmasının apoptoz yoluyla hücre ölümünü indüklediği ortaya konmuştur.

Periferdeki B hücre sayısı ilk rituximab dozundan sonra normalin altına düşer. Hematolojik malignite tedavisi gören hastalarda B hücrelerinin normal düzeyine dönmesi tedavinin 6. ayı içinde başlar, bazı hastalarda daha uzun sürse bile, genellikle tedavi tamamlandıktan sonraki 12 ay içinde de normal düzeylere döner (indüksiyon tedavisinden sonra medyan düzelme süresi 23 aya kadar uzayabilir). Romatoid artrit hastalarında, 14 gün arayla verilen iki 1.000 mg rituximab infüzyonunun ardından periferik kandaki B hücrelerinin hemen tükendiği gözlenmiştir. Rituximab monoterapi veya metotreksat ile birlikte 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 tükenmesi olmuştur.

Granülomatoz polianjitis ve mikroskobik polianjitis 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 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

Asıl çalışmada, nüksetmiş veya kemorezistan düşük evreli 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 aydır. 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 evresi, başlangıçtaki tanı, büyük hacimli hastalık varlığı ya da yokluğu, normal ya da yüksek LDH düzeyleri veya ekstranodal hastalık varlığının rituximaba karşı verilen yanıt üzerinde istatistik olarak anlamlılık (Fischer'in exact testi) taşıyan bir etkisi bulunmamaktadır. Yanıt oranları ile kemik iliği tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı kaydedilmiştir. Kemik iliği tutulumu olan hastaların %40'ı yanıt verirken, kemik iliği tutulumu olmayan hastaların %59'u yanıt vermiştir (p=0,0186). Histolojik tip, başlangıçta bcl-2 pozitifliği, son kemoterapiye karşı direnç ve 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 evreli 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 evreli 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, TY₀, KY), R-CVP grubunda (%80,9) CVP grubundan (%57,2) önemli oranda daha yüksek olmuştur (p < 0,0001, Ki-Kare testi). R-CVP ile yapılan tedavi, hastalık ilerlemesi veya ölüme kadar geçen süreyi belirgin bir şekilde artırmıştır (33,6 ay ve 14,7 ay) (p < 0,0001, log-sıra testi). R-CVP grubunda medyan yanıt süresi 37,7 ayken, CVP grubunda bu süre 13,5 ay olarak bulunmuştur (p < 0,0001, log-sıra testi).

Genel sağkalım açısından tedavi grupları arasındaki farklılık güçlü bir klinik yarar göstermiştir (p=0,029, 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 8'de özetlenmektedir.

Tablo 8: Rituximabın foliküler lenfomada farklı kemoterapi rejimleriyle yararlarının değerlendirildiği dört faz III randomize çalışmadan elde edilen anahtar sonuçların özeti

Çalışma	Tedavi, N	Medyan Takip Süresi, ay	GYO, %	TY, %	Medyan TTF/PFS/ EFS ay	OS oranları, %
M39021	CVP, 159	53	57	10	Medyan TTP:	53 ay
	R-CVP, 162		81	41	14,7	71,1
					33,6	80,9
					p < 0,0001	p=0,029
GLSG'00	CHOP, 205	18	90	17	Medyan TTF:	18 ay
					2,6 yıl	90

	R-CHOP, 223		96	20	Ulaşılamamıştır p < 0,001	95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96	47	75	25	Medyan PFS: 28,8	48 ay 74
	R-MCP, 105		92	50	Ulaşılamamıştır p < 0,0001	87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183	42	85	49	Medyan EFS: 36	42 ay 84
	R-CHVP-IFN, 175		94	76	Ulaşılamamıştır p<0,0001	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 hasta, araştırmacının tercihine göre R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) veya R-FCM (n=44) ile indüksiyon tedavisi almıştır. 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 9).

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 9).

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

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

	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 (%95 GA)	0,50 (0,39, 0,64)		0,61 (0,52, 0,73)	
risk azalması	%50		%39	
Sekonder etkililik				
Genel sağkalım (medyan)	NR	NR	NR	NR
log-sıra p değeri	0,7246		0,7948	
risk oranı (%95 GA)	0,89 (0,45, 1,74)		1,04 (0,77, 1,40)	
risk azalması	%11		%6	
Olaysız sağkalım (medyan)	38 ay	NR	4,04 yıl	9,25 yıl
log-sıra p değeri	<0,0001		<0,0001	
risk oranı (%95 GA)	0,54 (0,43, 0,69)		0,64 (0,54, 0,76)	
risk azalması	%46		%36	
TNLT (medyan)	NR	NR	6,11 yıl	NR
log-sıra p değeri	0,0003		<0,0001	
risk oranı (%95 GA)	0,61 (0,46, 0,80)		0,66 (0,55, 0,78)	
risk azalması	%39		%34	
TNCT (medyan)	NR	NR	9,32 yıl	NR
log-sıra p değeri	0,0011		0,0004	
risk oranı (%95 GA)	0,60 (0,44, 0,82)		0,71 (0,59, 0,86)	
risk azalması	%40		%39	
Genel Yanıt Oranı*	%55	%74	%61	%79
Ki-kare testi p değeri	<0,0001		<0,0001	
Olasılık oranı (%95 GA)	2,33 (1,73, 3,15)		2,43 (1,84, 3,22)	
Tam yanıt (TY/TYo) oranı*	%48	%67	%53	%67
Ki-kare testi p değeri	<0,0001		<0,0001	
Olasılık oranı (%95 GA)	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 veri kesimi zamanında ulaşılamamıştır; 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/TYo 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 (siklofosamid, 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 remisyona 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 10).

Tablo 10: 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 11: 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

Hastaliksız sağkalım ^a	16,5	53,7	0,0003	%67
Alt Grup Analizi				
PFS				
CHOP	11,6	37,5	<0,0001	%71
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	%46
TY	14,3	52,8	0,0008	%64
KY	14,3	37,8	<0,0001	%54
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	%55
R-CHOP	NR	NR	0,0482	%56

NR: ulaşılmamıştır; ^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 11). 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/m², doksorubisin 50 mg/m², 1. gün maksimum 2 mg'a kadar, vinkristin 1,4 mg/m² ve 1-5. günlerde prednizolon 40 mg/m²/gün) veya 375 mg/m² 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, hastaliksız 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 hiçbiri 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 12a) ve (Tablo 12b) toplam 810 hasta (403 R-FC, 407 FC), relaps/refrakter çalışmasında da (Tablo 13) 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 12a). PFS açısından fayda, başlangıçtaki hastalık riskine göre (yani Binet A-C evreleri) (Tablo 12b) analiz edilen hasta alt gruplarının çoğunda tutarlı olarak gözlenmiştir.

Tablo 12a: Kronik lenfositik lösemnin 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 12b: Kronik lenfositik lösemnin birinci basamak tedavisi
Binet evresine göre (ITT) progresyonsuz sağkalım tehlike oranı - medyan gözlem süresi 48,1 ay**

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

GA: Güven aralığı

Relaps/refrakter 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 13: 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	ulaşılamadı	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	ulaşılamadı	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 DBBHL/BL/BAL/BLL'li olan pediyatrik hastalarda rituximab ile birlikte veya rituximab olmaksızın Lenfoma Malign B (LMB) kemoterapi (kortikosteroidler, vinkristin, siklofosamid, yüksek-doz 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 kemoterapisi) ve R-LMB (rituximab ile LMB kemoterapisi), temel özellikler 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 negatifti (LMB kolunda %21,3 ve R-LMB kolunda %24,4). 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 düzelmeler görülmüştür; 1-yıllık oran tahminleri R-LMB kolunda %94,2 (%95 GA, %88,5 - %97,2) olurken LMB kolunda %81,5 (%95 GA, %73 - %87,8) ve ayarlanmış Cox Risk Regresyonu (HR) 0,33 (%95 GA, 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 14'te açıklanmaktadır.

Tablo 14: 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 oranı	%93,6 (%95 GA: %88,2; %97)	%94 (%95 GA: %88,8; %97,2)

Primer etkililik analizi, rituximab ilave edilmiş LMB kemoterapisinin tek başına LMB kemoterapisine 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 kemoterapisine rituximab ilavesinin sekonder sonlanım noktası olan Genel Sağkalım üzerine faydası da gösterilmiştir; OS HR 0,36 (%95 GA: 0,16 – 0,81) olmuştur.

Avrupa İlaç Ajansı, foliküler lenfoma ve KLL’li pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında ve doğumdan altı aylığa kadar olan yaş aralığındaki CD20 pozitif diffüz büyük B-hücreli lenfomalı hastalarda rituximab ile yapılmış çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünden fergat etmiştir. Pediyatrik kullanım bilgisi için Bkz. Bölüm 4.2.

Romatoid artritte klinik deneyim

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

Çalışma 1’de bir veya daha fazla TNF inhibitörü ile yapılan tedaviye yeterli yanıt vermeyen veya tolerans göstermeyen 517 hasta değerlendirilmiştir. Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) kriterlerine göre teşhis edilmiş aktif romatoid aritri olan hastalar uygun hastalar olarak değerlendirilmiştir. Rituximab, 15 gün arayla iki i.v. infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Hastalar, MTX ile kombinasyon halinde 2x1.000 mg intravenöz rituximab infüzyonu veya plasebo almışlardır. Tüm hastalara eş zamanlı olarak ilk infüzyondan sonraki 2-7. gün arasında 60 mg oral prednizon ve 8-14. gün arasında 30 mg oral prednizon verilmiştir. Primer sonlanım noktası, 24. haftada ACR20 yanıtına ulaşılan hasta oranı olmuştur. Hastalar, 56. ve 104. haftada radyografik değerlendirme yapılmak suretiyle uzun dönem sonlanım noktaları için 24 haftadan daha uzun bir süre takip edilmiştir. Bu süre zarfında aslen plasebo grubundaki hastaların %81’i, açık etiketli bir uzatma çalışması protokolü çerçevesinde, 24. ve 56. haftalar arasında rituximab

almıştır.

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

Hastalık aktivitesi bulguları

Metotreksat ile kombinasyon şeklinde rituximab uygulaması, tek başına metotreksat ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında ACR skorunda en az %20'lik bir iyileşmeye ulaşan hasta oranını anlamlı düzeyde arttırmıştır (Tablo 15). Tüm geliştirme çalışmaları boyunca tedavi faydasının yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı, ırk, daha önceden alınan tedavi sayısı veya hastalık durumundan bağımsız olarak benzer olduğu bulunmuştur.

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

Tablo 15: Çalışma 1'de primer sonlanım noktasındaki klinik yanıt sonuçları (ITT popülasyonu)

	Sonuç†	Plasebo+MTX	Rituximab+MTX (2 x 1.000 mg)
Çalışma 1		N= 201	N= 298
	ACR20	36 (%18)	153 (%51)***
	ACR50	11 (%5)	80 (%27)***
	ACR70	3 (%1)	37 (%12)***
	EULAR Yanıt (İyi/Orta)	44 (%22)	193 (%65)***
	DAS'taki Ortalama Değişiklik	-0,34	-1,83***

† 24. haftadaki sonuç

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

Metotreksat ile kombinasyon şeklinde rituximab ile tedavi edilen hastalarda, tek başına metotreksat ile tedavi edilen hastalara kıyasla hastalık aktivite skorunda (DAS28) anlamlı oranda daha fazla bir azalma görülmüştür (Tablo 15). Benzer şekilde, tek başına metotreksat ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında, rituximab ve metotreksat uygulanan rituximab tedavi grubu hastalarında iyi ila orta derecede Avrupa Romatizma ile Savaş Derneği (EULAR) yanıtına ulaşanların sayısı anlamlı oranda daha fazla olmuştur (Tablo 15).

Radyografik yanıt

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

Bir veya birden fazla TNF inhibitör tedavisine yeterli yanıt vermeyen ya da tolerans göstermeyen hastalarda yürütülen Çalışma 1'de, aslen tek başına metotreksat alan hastalarla kıyaslandığında metotreksat ile kombinasyon şeklinde rituximab uygulaması ile 56. haftada anlamlı oranda daha az radyografik progresyon meydana geldiği gösterilmiştir. Aslen tek

başına metotreksat alan hastaların %81'i 16-24. haftalar arasında ya da uzatma araştırmasında 56. haftadan önce kurtarma tedavisi olarak rituximab almıştır. Aslen rituximab/MTX tedavisi alan hastaların daha yüksek bir oranında 56 hafta boyunca eroziv progresyona rastlanmamıştır (Tablo 16).

Tablo 16: 1 yıldaki radyografik sonuçlar (mITT popülasyonu)

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

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

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

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

Fiziksel fonksiyonlar ve yaşam kalitesi sonuçları

Tek başına metotreksat ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında rituximab ile tedavi edilen hastalarda yeti yitimi indeksi (HAQ-DI) ve yorgunluk (FACIT-Yorgunluk) skorlarında anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Ayrıca HAQ-DI'da (her bir toplam skorda >0,22 düzeyinde azalma olarak tanımlanmış) klinik olarak anlamlı en küçük değişim (MCID) gösteren rituximab ile tedavi edilmiş hasta oranı, tek başına metotreksat alan hastalar arasında görülenden daha fazladır (Tablo 17).

SF-36'nın hem fiziksel sağlık skoru (PHS) hem de mental sağlık skorunda (MHS) anlamlı bir iyileşme ile birlikte sağlık ile ilişkili yaşam kalitesinde anlamlı bir iyileşme görülmüştür. Ayrıca bu skorlar için MCID'ye ulaşan hasta oranı anlamlı düzeyde daha fazla olmuştur (Tablo 17).

Tablo 17: Çalışma 1’de 24. haftada fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesi sonuçları

Sonuç†	Plasebo+MTX	Rituximab+MTX (2 x 1.000 mg)
	n=201	n=298
HAQ-DI’da ortalama değişiklik % HAQ-DI MCID	0,1 %20	-0,4*** %51
FACIT-T’de ortalama değişiklik	-0,5	-9,1***
	n=197	n=294
SF-36 PHS’de ortalama değişiklik % SF-36 PHS MCID	0,9 %13	5,8*** %48***
SF-36 MHS’de ortalama değişiklik % SF-36 MHS MCID	1,3 %20	4,7** %38*

†24 haftadaki sonuçlar

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

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

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

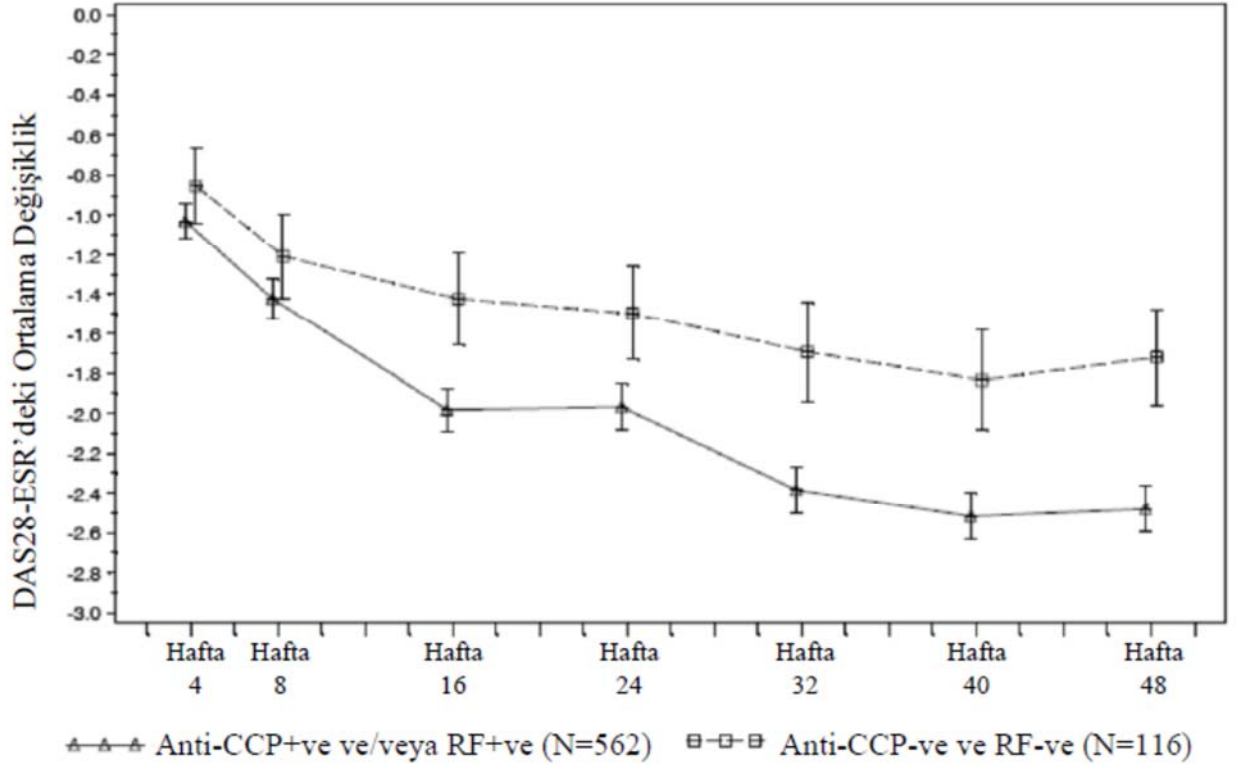
Rituximab ile tedavi edilen hastalarda etkililik sonuçları, tedaviye başlamadan önce antikör durumuna dayanılarak analiz edilmiştir. 24. haftada başlangıçta RF ve/veya anti-CCP için seropozitif olan hastalar, seronegatif hastalara kıyasla ACR20 ve 50 yanıtlarına ulaşma ihtimalinde anlamlı bir artış göstermiştir ($p=0,0312$ ve $p=0,0096$) (Tablo 18). Bu bulgular 48. haftada tekrarlanmıştır, burada otoantikör seropozitifliği ACR70’e ulaşma olasılığını da önemli ölçüde arttırmıştır. 48. haftada seropozitif hastaların seronegatif hastalara kıyasla ACR yanıtlarına ulaşma ihtimali 2-3 kat daha fazla olmuştur. Ayrıca seropozitif hastalarda, seronegatif hastalara kıyasla DAS28-ESR’de anlamlı oranda daha fazla bir azalma görülmüştür (Şekil 1).

Tablo 18: Başlangıçtaki otoantikör durumuna göre etkililiğin özeti

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

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

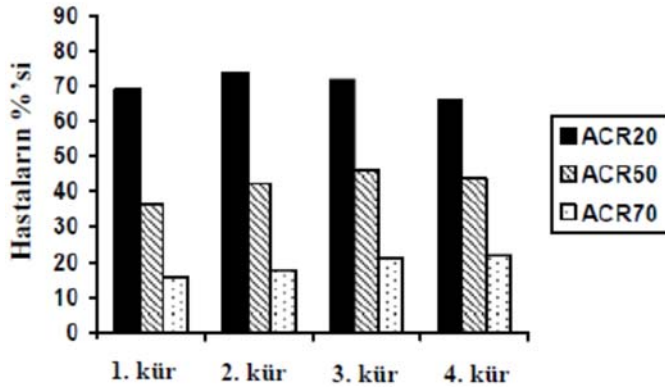
Şekil 1: Başlangıçtaki otoantikör durumuna dayanılarak başlangıca göre DAS28-ESR'deki değişiklik



Çoklu tedavi kürleri ile uzun dönem etkililik

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

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



Klinik laboratuvar bulguları

Romatoid artritli toplam 3.095 hastadan 392'si (%12,7), klinik çalışmalarda rituximab tedavisinden sonra ADA açısından pozitif bulunmuştur. ADA'nın ortaya çıkışı, hastaların çoğunda klinik olarak kötüleşme ya da izleyen infüzyonlara gösterilen reaksiyon riskinde artış ile ilişkili bulunmamıştır. ADA varlığı, devam kürlerinin ikinci infüzyonundan sonraki alerjik reaksiyonlar veya infüzyona bağlı reaksiyonlar ile ilişkili olabilir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, otoimmün artritli pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında rituximab ile yapılmış çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünden feragat etmiştir. Pediyatrik kullanım bilgisi için Bkz. Bölüm 4.2.

Granülamatoz polianjitis (Wegener) (GPA) ve mikroskobik polianjitis (MPA)'de klinik deneyim

Yetişkin remisyon indüksiyonu

GPA/MPA klinik çalışmasına (Çalışma 1), ciddi aktif GPA (%75) ve MPA'yi (%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-dozda 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 granülomatozu 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-interferiyotesini göstermişti (Tablo 19).

Etkililik hem hastalık teşhisi yeni konan hem de nüksetmiş hastalığı olan hastalarda gözlenmiştir (Tablo 20).

Tablo 19: 6. ayda tam remisyona 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 alfa'yı yansıtmaktadır.

Tablo 20: Hastalık durumuna göre 6 aydaki tam remisyon

	Rituximab	Siklofosfamid	Fark (%95 GA)
Tüm hastalar	n=99	n=98	
Yeni teşhis konulmuş 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 konulmuş hastalar	%60,4	%64,6	%-4,2 (-23,6, 15,3)
Relaps görülen hastalar	%66,7	%42,0	%24,7 (5,8, 43,6)

Verileri eksik olan hastalar için en kötü durum modeli geçerlidir.

12. ve 18. aylarda tam remisyon (CR)

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

Laboratuvar değerlendirmeleri

Remisyon indüksiyonu çalışmasında rituximab ile tedavi edilen toplam 99 hastanın 23'ü (%23) 18 aya kadar ADA açısından pozitif bulunmuştur. Rituximab ile tedavi edilen 99 hastanın hiçbiri çalışma başlangıcındaki taramada ADA açısından pozitif değildir. Remisyon indüksiyonu çalışmasında ADA varlığının güvenilirlik veya etkililik üzerinde belirgin bir eğilimi veya olumsuz bir etkisi olmamıştır.

Yetişkin idame tedavisi

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

Remisyon indüksiyon tedavisi araştırmacının kararına göre verilen i.v. prednizon içermiştir, bazı hastalarda daha öncesinde pulse metilprednizolon verilmiştir ve 4 ila 6 ay sonra remisyon elde edilene kadar pulse siklofosfamid içermiştir. Bu durumda, son pulse siklofosfamidden sonra en fazla 1 ay içerisinde, hastalar randomize olarak rituximab (iki 500 mg i.v. infüzyonu

arasında iki hafta (1. gün ve 15. gün) ardından 18 ay boyunca her 6 ayda bir 500 mg i.v.) ya da azatioprin (12 ay boyunca 2 mg/kg/gün dozunda ardından 6 ay boyunca 1,5 mg/kg/gün dozunda ve son olarak 4 ay boyunca 1 mg/kg/gün dozunda (bu 22 ay sonrasında tedavi sonlandırılmıştır) oral yoldan uygulanmıştır) gruplarından birine dahil edilmiştir. Randomizasyondan sonra prednizon tedavisi kademeli olarak azaltılmıştır ve en az 18 ay boyunca düşük bir dozda (günde yaklaşık 5 mg) devam etmiştir. Prednizon dozunun kademeli olarak azaltımı ve 18 ay sonra prednizon tedavisinin sonlandırılması kararı araştırmacıya bırakılmıştır.

Tüm hastalar 28. aya kadar (son rituximab infüzyon veya azatioprin dozunun ardından sırasıyla 10 veya 6 ay) takip edilmiştir. CD4+ T-lemfosit titreleri $250 /\text{mm}^3$ 'den az olan tüm hastalar için *Pneumocystis jirovecii* pnömoni profilaksisi gerekmiştir.

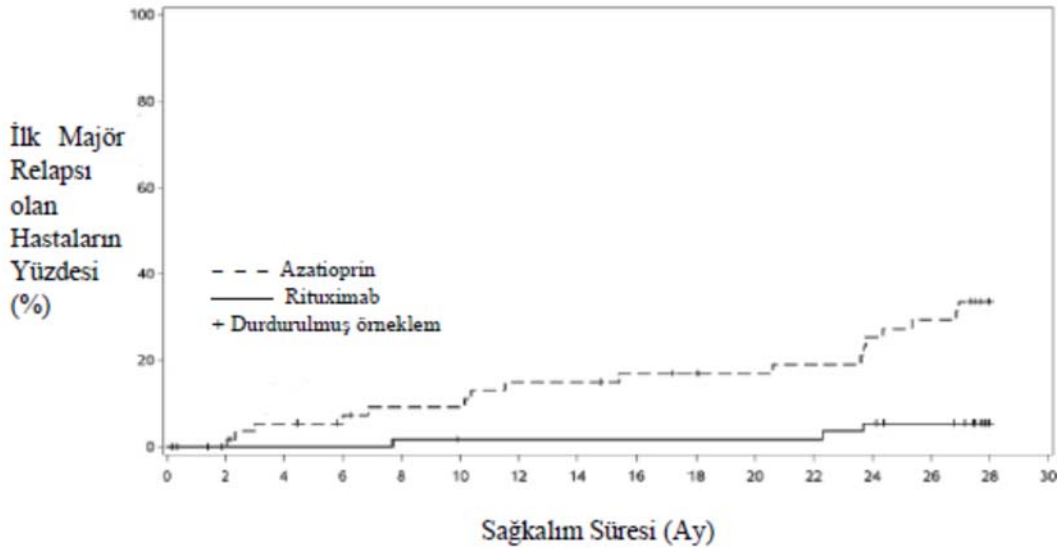
Primer sonuç ölçütü 28. aydaki majör relaps oranıdır.

Sonuçlar

28. ayda, majör relaps (organ yetmezliğine ya da organ hasarına varabilecek ya da yaşamı tehdit edebilecek vaskülit aktivitesinin ($[\text{BVAS}] > 0$) klinik ve/veya laboratuvar belirtilerinin yeniden görülmesi ile tanımlanır) rituximab grubunda 3 hastada (%5) ve azatioprin grubunda 17 hastada (%29) ($p=0,0007$) görülmüştür. Minör relapslar (yaşamı tehdit etmeyen ve majör organ hasarında rol oynamayan) rituximab grubunda 7 hastada (%12) ve azatioprin grubunda 8 hastada (%14) meydana gelmiştir.

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

Şekil 3: İlk majör relapsın zaman içindeki kümülatif insidansı



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

Not: Hiçbir olay yaşamayan hastalar 28. ayda sansürlenmiştir.

Laboratuvar değerlendirmeleri

İdame tedavisi klinik çalışmasında rituximab ile tedavi edilen toplam 34 hastanın 6'sında (%18) ADA gelişmiştir. İdame tedavisi klinik çalışmasında ADA varlığının güvenlilik ya da etkililik üzerine belirgin bir eğilimi veya olumsuz bir etkisi olmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Çalışma WA25615 (PePRS), şiddetli, aktif GPA veya MPA'i olan 25 pediyatrik hastada (≥ 2 ila < 18 yaş) ok merkezli, açık-etiketli, tek-kollu, kontrolsüz bir çalışmadır. Çalışmadaki hastaların medyan yaşı: 14 yıl (6 - 17 yıl aralığında) ve hastaların çoğu (20/25 [%80]) kadındı. Başlangıçta toplam 19 hastada (%76) GPA ve 6 hastada (%24) MPA vardı. Çalışmaya girişte on sekiz hasta (%72) yeni teşhis edilmiş hastalığa sahipti (13 hasta GPA'li ve 5 hasta MPA'li) ve 7 hastada nüksetmiş hastalık vardı (6 hasta GPA'li ve 1 hasta MPA'li).

Çalışma tasarımı, toplamda en fazla 54 aya (4,5 yıl) kadar en az 18 aylık bir takip ile ilk 6 aylık bir remisyon indüksiyonu aşamasından oluşmaktaydı. Hastalar, ilk rituximab i.v. infüzyonundan önce en az 3 doz i.v. metilprednizolon (30 mg/kg/gün, 1 g/gün' geçmeyecek şekilde) almıştır. Klinik olarak gerekliyse, i.v. metilprednizolonun ek günlük dozları (e kadar) verilebilir. Remisyon indüksiyonu rejimi, 1 mg/kg/gün (maksimum 60 mg/gün) dozunda [6. ayda minimum 0,2 mg/kg/gün'e (maksimum 10 mg/gün) azaltılabilir] oral prednizolon veya prednizon ile kombinasyon halinde, haftada bir defa olacak şekilde, çalışmanın 1, 8, 15 ve 22. günlerinde 375 mg/m^2 BSA dozunda i.v. olarak uygulanan dört rituximab infüzyonundan oluşuyordu. Remisyon indüksiyonu aşamasından sonra, hastalar, araştırmacının kararına bağlı olarak, PVAS remisyonunu sürdürmek ve hastalık aktivitesini kontrol etmek (ilerleyici hastalık veya alevlenme dahil) veya ilk remisyona ulaşmak için 6. ayda veya sonrasında sonraki rituximab infüzyonlarını alabilirler.

25 hastanın tümü, 6 aylık remisyon indüksiyon fazı için haftada bir kez uygulanan dört i.v. infüzyonunu tamamlamıştır. 25 hastadan toplam 24' en az 18 aylık takibi tamamlamıştır.

Bu çalışmanın amaçları, pediyatrik GPA ve MPA hastalarında (≥ 2 ila < 18 yaş) rituximabın güvenliliğini, FK parametrelerini ve etkililiğini değerlendirmektir. Çalışmanın etkililik hedefleri keşif amaçlıdır ve temel olarak Pediyatrik Vaskülit Aktivite Skoru (PVAS) kullanılarak değerlendirilmiştir (Tablo 21).

6. aya kadar kümülatif glukokortikoid dozu (i.v. ve oral):

Çalışma WA25615'teki 25 hastadan 24' (%96), protocol tarafından tanımlanan oral steroid azaltımı esnasında 6 ay içerisinde veya 6. ayda oral glukokortikoid dozunun 0,2 mg/kg/gün'e (veya 10 mg/gün'e eşit veya daha az, hangisi daha düşük) azaltımı hedefine ulaşmıştır.

1. haftadan itibaren (medyan=45 mg prednizon eşdeğer dozu [IQR: 35 - 60]) 6. aya (medyan=7,5 mg [IQR: 4 - 10]) kadar medyan genel oral glukokortikoid kullanımında bir azalma gözlenmiştir ve daha sonra bu düşüş 12. ayda (medyan=5 mg [IQR: 2 - 10]) ve 18. ayda (medyan=5 mg [IQR: 1 - 5]) devam etmiştir.

Takip tedavisi

Genel alışma Dönemi boyunca, hastalara 4 ila 28 arasında rituximab infüzyonu uygulanmıştır (4,5 yıla kadar [53,8 ay]). Hastalar, araştırmacının kararına bağlı olarak yaklaşık her 6 ayda bir $375 \text{ mg/m}^2 \times 4$ 'e kadar rituximab almıştır. Toplamda 25 hastadan 17'si (%68) 6. ayda veya

sonrasında Ortak Kapanış tarihine kadar ek rituximab tedavisi almıştır, bu 17 hastadan 14'ü 6. ay ile 18. ay arasında ek rituximab tedavisi almıştır.

Tablo 21: WA25615 (PePRS) Çalışması – 1, 2, 4, 6, 12 ve 18 ayda PVAS Remisyonu

Çalışma vizitesi	PVAS Remisyonunda Yanıt Verenlerin Sayısı* (yanıt oranı [%]) n=25	%95 GA ^a
1. Ay	0	%0, %13,7
2. Ay	1 (%4)	%0,1, %20,4
4. Ay	5 (%20)	%6,8, %40,7
6. Ay	13 (%52)	%31,3, %72,2
12. Ay	18 (%72)	%50,6, %87,9
18. Ay	18 (%72)	%50,6, %87,9

*PVAS puanı 0 ve değerlendirme zaman noktasında 0,2 mg/kg/gün'e (veya 10 mg/gün, hangisi daha düşükse) glukokortikoid azaltması sağlanmıştır.
^a etkililik sonuçları keşif amaçlıdır ve bu sonlanım noktaları için resmi istatistiksel test yapılmamıştır.
Rituximab tedavisi (375 mg/m² x 4 infüzyon) 6. aya kadar tüm hastalar için aynıdır. 6. aydan sonraki takip tedavisi araştırmacının kararına bağlıdır.

Laboratuvar değerlendirmeleri

Toplam çalışma süresi boyunca toplam 4/25 hastada (%16) ADA gelişmiştir. Sınırlı veriler, ADA pozitif hastalarda bildirilen advers reaksiyonlarda herhangi bir eğilim gözlemlenmediğini göstermektedir.

Pediyatrik GPA ve MPA klinik çalışmalarında ADA varlığının güvenilirlik ya da etkililik üzerinde belirgin bir eğilimi veya olumsuz bir etkisi olmamıştır.

Avrupa İlaç Ajansı şiddetli, aktif GPA ve MPA' i olan 2 yaşından küçük pediyatrik hasta popülasyonunda rituximab ile yapılmış çalışma sonuçlarını sunma yükümlülüğünden feragat etmiştir. Pediyatrik kullanım hakkında bilgi için Bölüm 4.2'ye bakınız.

Pemfigus vulgariste klinik deneyim

PV Çalışması 1 (Çalışma ML22196)

Rituximabın kısa-sürelili, düşük-dozlu 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 almamışlardı. 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 rituximab grubunda 33 hastanın (%87) ve standart prednizon grubunda 33 hastanın (%92) şiddetli hastalığı vardı.

Hastalar başlangıçta hastalık şiddetine göre (orta veya şiddetli) gruplandırılmışlardı ve rituximab ve düşük-doz prednizon ya da standart doz 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 infüzyonu almışlardır. 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 nüks yaşayan hastalar yeniden başlanan veya arttırılan prednizon dozu ile kombinasyon halinde ilave bir 1.000 mg rituximab infüzyonu alabilmişlerdir. 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 için süre ≥ 2 ay) 24. ayda tam remisyonu (tam epitelizasyon ve yeni ve/veya önceden mevcut lezyonların olmaması).

PV Çalışması 1 sonuçları

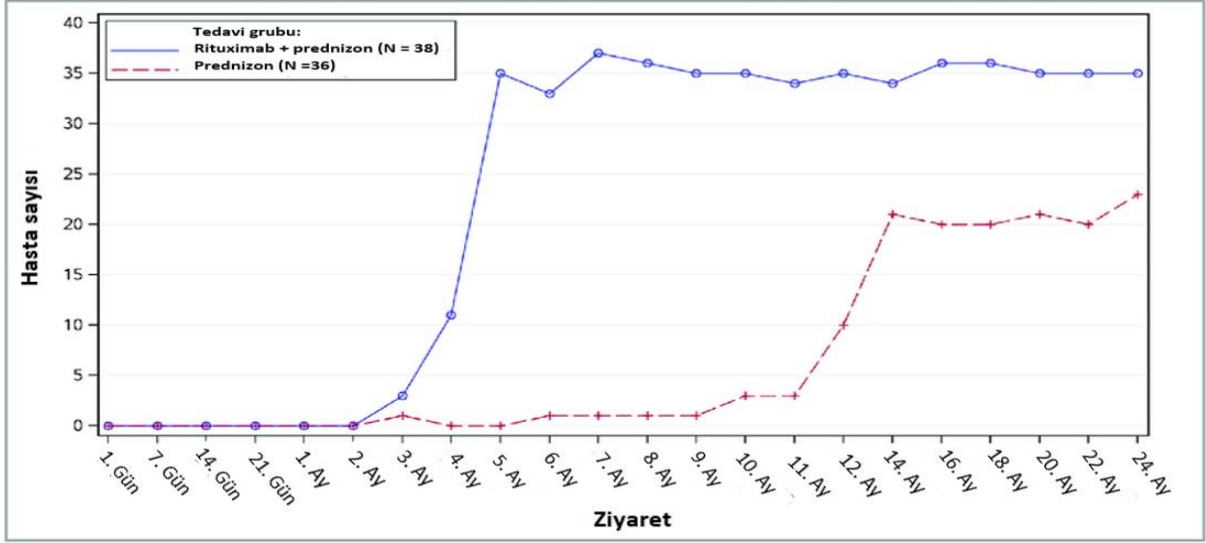
Çalışma, PV hastalarında 24. ayda CRoff ≥ 2 ay hedefine ulaşılmasında, rituximab ve düşük-doz prednizonun standart doz prednizona göre, istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar verdiğini göstermiştir (Bkz. Tablo 22).

Tablo 22: 24. ayda kortikosteroid tedavisi olmadan en az 2 ay süresince tam remisyona ulaşan 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 kesin olasılık testi ile hesaplanır				
^b %95 güven aralığı düzeltilmiş Newcombe aralığıdır				

24 aylık tedavi süresi 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 4).

Şekil 4: Zaman içerisinde kortikosteroidi bırakan ya da minimal kullanan (≤ 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 önemi belirsizdir.

PV Çalışması 2 (Çalışma WA29330)

Randomize, çift-kör, çift-sağır maskelenmiş, aktif-karşılaştırmalı, çok-merkezli bir çalışmada, orta ila şiddetli PV hastalığı olan ve çalışmaya girişte 60-120 mg/gün dozunda oral prednison veya eşdeğerini (1 – 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 doğrulanmış bir PV teşhisi ve hastalıklarının orta ila şiddetli olduğuna dair kanıtlar (toplam Pemfigus Hastalığı Alan İndeksi, PDAI, aktivite skoru ≥ 15) vardı.

135 hasta 24. haftaya kadar prednison dozunun 0 mg/güne doğru azaltılarak kesilmesi amacıyla, 60 veya 80 mg oral prednison ile kombine olarak 1. gün, 15. gün, 24. hafta ve 26. haftada uygulanacak 1.000 mg rituximab 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 prednison veya eşdeğerini kullanırken hiç yeni aktif lezyon olmadan lezyonların iyileşmesinin sağlanması (örn. PDAI aktivite skoru 0) ve 52 haftalık tedavi süresinde, bu yanıtın ardarda en az 16 hafta boyunca devam ettirilmesi olarak tarif edilen devamlı tam remisyonun 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 birlikte kullanılan rituximabın MMF'ye üstünlüğünü göstermiştir (Tablo 23). 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 23: 52. Haftada 16 hafta veya daha uzun süre boyunca kortikosteroid tedavisi almadan devamlı tam remisyonda kalan PV hastalarının yüzdesi (Değiştirilmiş Tedaviye Meyilli Popülasyon)

	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 Hastalığı önceden mevcut hastalar = hastalık süresi ≥6 ay ve PV için daha önce tedavi görmüş p-değeri için Cochran-Mantel-Haenszel testi kullanılır.				

Sekonder parametrelerin (kümülatif oral kortikosteroid dozu, hastalık alevlenmelerinin toplam sayısı ve sağlıkla ilgili olarak Dermatoloji Hayat Kalite İndeksi ile ölçülen hayat kalitesindeki değişim dahil) analizi rituximabın MMF'ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı sonuçlarını doğrulamıştır. Sekonder sonlanım noktalarının test edilmesi, çeşitlilik açısından kontrol edilmiştir.

Glukokortikoid maruziyeti

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 alevlenmesi

MMF ile karşılaştırıldığında rituximab ile tedavi edilen hastalarda hastalık alevlenmelerinin toplam sayısı anlamlı ölçüde düşük olmuştur (6'ya karşılık 44, p<0,0001) ve en az bir hastalık alevlenmesi olan daha az hasta vardır (%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 olumsuz 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 (CL_1), B hücreleri veya tümör yükünün katkıda bulunması olası spesifik klerens (CL_2) ve santral kompartıman dağılım hacmi (V_1) 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 CL_2 'sindeki değişkenliğin bir kısmına katkıda bulunmuştur. Daha yüksek CD19-pozitif hücre sayımlarına veya tümör lezyonlarına sahip hastalar daha yüksek CL_2 'ye sahiptir. Bununla birlikte, CD19-pozitif hücre sayımları ve tümör lezyon boyutu için düzeltme sonrası CL_2 için bireyler arası değişkenliğin büyük kısmı devam etmiştir. V_1 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 V_1 'deki bu değişkenlik (%27,1 ve %19,0) nispeten küçüktür. Yaş, cinsiyet ve Dünya Sağlık Örgütü performans durumu rituximabın farmakokinetiği üzerinde bir etkiye sahip değildir. Bu analiz test edilen kovaryatlardan herhangi biri ile rituximab dozunun ayarlanmasının farmakokinetik değişkenliğinde anlamlı bir azalma ile sonuçlanmasının beklenmediğini düşündürmektedir.

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

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

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

Pediyatrik DBBHL/BL/BAL/BLL

Emilim

Pediyatrik DBBHL/BL/BAL/BLL'nin çalışıldığı klinik çalışmada, farmakokinetik, 3 yaşından büyük 35 hastadan oluşan bir alt grupta çalışılmıştır. İki yaş grubu (≥ 3 ila < 12 yaş ve ≥ 12 yaş ila < 18 yaş) arasında farmakokinetik karşılaştırılabilir olmuştur. Her iki indüksiyon siklusunda (siklus 1 ve 2) 375 mg/m² dozunda uygulanan iki rituximab infüzyonunu takip eden konsolidasyon sikluslarının (siklus 3 ve 4) herbirinde 375 mg/m² 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 ardından), 67,7 mikrogram/mL (predoz Siklus 3, 2 siklusun ardından) ve 58,5 mikrogram/mL (predoz Siklus 4, 3 siklusun ardından).

Rituximabın DBBHL/BL/BAL/BLL'li pediyatrik hastalardaki farmakokinetik özellikleriyetişkin Hodgkin-dışı lenfoma hastalarında gözlenenene benzerdir.

≥ 6 ay'dan < 3 yaşına kadar olan grup için farmakokinetik verisi mevcut değildir ancak,

popülasyon PK tahminleri ≥ 3 yaş grubu ile kıyaslandığında bu yaş grubunda karşılaştırılabilir sistemik maruziyeti (EAA, C_{vadi}) destekler (Tablo 24). Başlangıçtaki daha küçük tümör büyüklüğü, daha düşük zamana bağımlı klerens sebebiyle daha yüksek maruziyet ile ilişkilidir ancak farklı tümör büyüklüklerinden etkilenen sistemik maruziyet, etkili olan ve güvenilirlik profili açısından kabul edilebilir maruziyet aralığı içerisinde kalmıştır.

Tablo 24: Pedyatrik DBBHL/BL/BAL/BLL’de rituximab doz rejiminin ardından tahmini farmakokinetik 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)	1.609 (135 – 31.157)	11.467 (110 – 27.066)

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

Kronik lenfositik lösemi

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

Romatoid artrit

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

Dört çalışmada, iki hafta aralıklarla 1. gün ve 15. günde uygulanan 500 mg ve 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. İlk infüzyonu takiben serum rituximabın ortalama C_{maks} değerleri, 2 x 500 mg’lık doz için 157 ila 171 mikrogram/mL aralığında ve 2 x 1.000 mg’lık doz için 298 ila 341 mikrogram/mL aralığında olmuştur. İkinci infüzyonu takiben ortalama C_{maks} değerleri 2 x 500 mg’lık doz için 183 ila 198 mikrogram/mL aralığında ve 2 x 1.000 mg’lık doz için 355 ila 404 mikrogram/mL aralığında olmuştur. Ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü 2 x 500 mg doz için 15 ila 16 gün ve 2 x 1.000 mg doz için 17 ila 21 gün olmuştur. Her iki doz için, birinci infüzyona kıyasla, ikinci infüzyon sonrası ortalama C_{maks} %16 ila %19 daha fazla olmuştur.

Rituximabın farmakokinetiği ikinci doz küründe yeniden tedavi sonrasında 500 mg ve 1.000 mg'lık iki i.v. dozu takiben değerlendirilmiştir. İlk infüzyonu takiben serum rituximabı için ortalama C_{maks} 2 x 500 mg dozu için 170 ila 175 mikrogram/mL ve 2 x 1.000 mg dozu için 317 ila 370 mikrogram/mL'dir. İkinci infüzyonu takiben C_{maks} , 2 x 500 mg dozu için 207 mikrogram/mL'dir ve 2 x 100 mg dozu için 377 ila 386 mikrogram/mL arasında değişmiştir. İkinci kürü takiben ikinci infüzyondan sonra ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü 2 x 500 mg dozu için 19 gündür ve 2 x 1.000 mg dozu için 21 ile 22 gün arasında değişmiştir. Rituximabın farmakokinetik parametreleri iki tedavi kürü için karşılaştırılabilir olmuştur.

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

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

Yetişkin popülasyonu

Dört doz boyunca haftada bir kez 375 mg/m² rituximab almış granülomatoz polianjitis ve mikroskobik polianjitis görülen 97 hastada popülasyon farmakokinetiği analizi temelinde hesaplanmış ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü 23 gündür (9 ila 49 gün aralığında). Rituximab ortalama klerensi ve dağılım hacmi sırasıyla 0,313 L/gün (0,116 ila 0,726 L/gün aralığında) ve 4,50 L'dir (2,25 ila 7,39 L aralığında). İlk 180 gün boyunca maksimum konsantrasyon (C_{maks}), 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 gözlenen benzer görünmektedir.

Pediyatrik Popülasyon

Dört doz için haftada bir kez 375 mg/m² rituximab alan GPA ve MPA'li 25 çocuğun (6-17 yaş) popülasyon farmakokinetik analizine göre, tahmini medyan terminal eliminasyon yarı ömrü 22 gündür (aralık, 11 ila 42 gün). Rituximab ortalama klerensi ve dağılım hacmi sırasıyla 0,221 L/gün (aralık, 0,0996 ila 0,381 L/gün) ve 2,27 L'dir (1,43 ila 3,17 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 382,8 (270,6-513,6) mikrogram/mL, 0,9 (0-17,7) mikrogram/mL ve 9.787 (4.838-20.446) µg/mL*gündür. GPA veya MPA'li pediyatrik hastalarda rituximabın PK parametreleri, bir zamanlar klirens ve dağılım parametrelerinin hacmi üzerindeki BSA etkisi hesaba katıldığında, GPA veya MPA'li yetişkinlerdekine benzerdir.

Pemfigus vulgaris

1. gün, 15. gün, 168. gün ve 182. günde 1.000 mg dozda rituximab alan yetişkin PV hastalarındaki farmakokinetik parametreleri Tablo 25'te özetlenmiştir.

Tablo 25: 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 (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 parametreleri 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.

Romatoid artrit

Veri bulunmamaktadır.

Granülomatoz polianjitis (Wegener) (GPA) ve mikroskobik polianjitis (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 (CL_1), muhtemelen B hücreleri veya tümör yükünün katkıda bulunduğu spesifik klerens (CL_2) ve santral kompartman dağılım hacmi (V_1) için tipik popülasyon tahminleri sırasıyla 0,14 L/gün, 0,59 L/ gün ve 2,7 L'dir.

Kronik lenfositik lösemi

Veri bulunmamaktadır.

Romatoid artrit

Popülasyon farmakokinetiği analizleri, vücut yüzey alanı ve cinsiyet farklılıklarının, farmakokinetik parametreler arasındaki bireyler arası farkı açıklayan en anlamlı ortak değişken olduğunu göstermiştir. Vücut yüzey alanı ayarlamasından sonra, erkeklerde kadınlara göre dağılım hacmi daha yüksek ve klerens daha hızlıdır. Cinsiyet kaynaklı farmakokinetik farklılıklar klinik olarak ilişkili bulunmamakta ve doz ayarlamasını gerektirmemektedir.

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

Rituximab ortalama klerensi ve dağılım hacmi sırasıyla 0,313 L/gün (aralık, 0,116 ila 0,726 L/gün) ve 4,50 L'dir (aralık, 2,25 ila 7,39 L). GPA ve MPA hastalarında rituximabın farmakokinetik parametreleri romatoid artrit hastalarında gözlemlenene benzer görünmektedir (bakınız yukarıdaki bölüm).

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/m² 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. V_1 , vücut yüzey alanı (BSA) ve CHOP tedavisi ile değişmiştir. Sırasıyla, BSA'daki aralık (1,53 ila 2,32 m²) ve eşzamanlı CHOP tedavisinin katkıda bulunduğu V_1 'deki (%27,1 ve %19) bu değişkenlik, göreceli olarak küçüktür.

Pediyatrik DBBHL/BL/BAL/BLL

3 yaşından büyük pediyatrik hastalarda medyan eliminasyon yarılanma ömrü 26 gün olmuştur.

Kronik lenfositik lösemi

Rituximab KLL hastalarında, fludarabin ve siklofosfamid ile kombinasyon halinde, i.v. infüzyon olarak ilk kürde 375 mg/m², sonraki 5 kürün her birinde 500 mg/m²'ye artırılarak uygulanmıştır. Beşinci 500 mg/m²'lik i.v. infüzyondan sonra ortalama terminal yarılanma ömrü 32 gündür (14 ila 62 gün aralığında).

Romatoid artrit

İki hafta aralıklarla uygulanan iki 1.000 mg intravenöz rituximab infüzyonunu takiben, ortalama terminal yarılanma ömrü 20,8 gün (8,58 ila 35,9 gün aralığında), ortalama sistemik klerens 0,23 L/gün (0,091 ila 0,67 L/gün aralığında) olmuştur. Aynı verilerin popülasyon farmakokinetiği analizinde, sistemik klerens ve yarılanma ömrü, benzer ortalama değerler elde edilerek, sırasıyla 0,26 L/gün ve 20,4 gün bulunmuştur (bakınız yukarıdaki bölüm).

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

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

Dört doz boyunca haftada bir kere 375 mg/m² rituximab alan 97 GPA ve MPA hastasındaki verilerin popülasyon farmakokinetik analizine dayanılarak, tahmini medyan terminal eliminasyon yarı ömrü 23 gündür (9 ila 49 gün aralığında). Rituximab ortalama klerensi 0,313 L/gün (0,116 ila 0,726 L/gün aralığında) olarak bulunmuştur. GPA ve MPA hastalarında rituximabın farmakokinetik parametreleri romatoid artrit hastalarında gözlemlenene benzer görünmektedir (bakınız yukarıdaki bölüm).

Pemfigus vulgaris

İlk iki rituximab uygulamasını takiben (1. siklusa denk gelen 1. günde ve 15. günde) medyan terminal yarılanma ömrü 21 (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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalara ait farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

100 mg/kg'a kadarki dozlarda (gestasyonun 20-50. günleri arasında tedavi) sinomolgus maymunları üzerinde gelişimsel toksisite çalışmaları yapılmış ve fetüs için rituximabdan kaynaklanan herhangi bir toksisite kanıtının olmadığı gösterilmiştir. Ancak fetüsün lenfoid organlarında B hücrelerinin doza bağlı farmakolojik tüketimi gözlenmiş olup bu doğumdan sonra da devam etmiş ve buna etkilenen yeni doğan hayvanlarda IgG düzeylerinde bir azalma

da eşlik etmiştir. B hücre sayısı, bu hayvanlarda doğumu takip eden 6 ay içerisinde normale dönmüş ve immünizasyon reaksiyonunu riske atmamıştır.

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

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

6.2 Geçimsizlikler

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

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon:

4 yıl

Seyreltilmiş ürün: Sodyum klorür çözeltisinde aseptik seyreltme sonrasında PE/PVC infüzyon torbası içinde %0,9 sodyum klorür çözeltisinde hazırlanan rituximab infüzyon çözeltisi, 2–8°C'de buzdolabında 30 gün ve sonrasında 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat fiziksel ve kimyasal olarak stabildir.

D-glukoz çözeltisinde aseptik seyreltme sonrasında PE/PVC infüzyon torbası içinde %5'lik D-glukoz çözeltisinde hazırlanan rituximab infüzyon çözeltisi, 2–8°C'de buzdolabında 24 saat ve sonrasında 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında 12 saat fiziksel ve kimyasal olarak stabildir.

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

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Flakonları doğrudan güneş ışığından korumak için ambalajında saklayınız.

Ürünün seyreltmeden sonraki saklama koşulları için Bkz. Bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

1 flakon içeren ambalajlarda.

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

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

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

TRUXIMA steril, koruyucu maddeler içermeyen, 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 ulaşmaya 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.

Sodyum klorür çözeltisinde aseptik seyreltme sonrasında

PE/PVC infüzyon torbası içinde %0,9 sodyum klorür çözeltisinde hazırlanan rituximab infüzyon çözeltisi, 2–8°C’de buzdolabında 30 gün ve sonrasında 30°C’nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat fiziksel ve kimyasal olarak stabildir.

D-glukoz çözeltisinde aseptik seyreltme sonrasında

PE/PVC infüzyon torbası içinde %5’lik D-glukoz çözeltisinde hazırlanan rituximab infüzyon çözeltisi, 2–8°C’de buzdolabında 24 saat ve sonrasında 30°C’nin altındaki oda sıcaklığında 12 saat fiziksel ve kimyasal olarak stabildir.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2019/370

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.07.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ