

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilginin 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

RUXIENCE 500 mg/50 mL I.V. İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak için Konsantre

Steril
Apirojen

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 antikordur. Antikor, memelilerin (Çin hamster over hücresi) hücre süspansiyon kültüründe üretilir ve viral aktivasyon ve çıkarma prosedürlerini içerecek şekilde afinite kromatografisi ve iyon değiştirme ile saflaştırılan bir biyobenzerdir.

Yardımcı maddeler:

Edetat disodyum dihidrat 2,8 mg/flakon

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti içeren flakon.
Çözelti berrak ile hafifçe opalesan, renksiz ile soluk kahverengimsi sarı renkte bir sıvıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hodgkin-dışı Lenfoma (NHL)

- Daha önce tedavi edilmemiş evre III-IV foliküler lenfomalı yetişkin hastalarda kemoterapi ile kombinasyon halinde
- İndüksiyon tedavisine yanıt veren foliküler lenfomalı yetişkin hastalarda idame tedavisi olarak
- Kemoterapiye dirençli veya kemoterapiden sonra ikinci kez veya daha fazla nüks oluşan erişkin hastalar için evre III-IV foliküler lenfomalı yetişkin hastalarda monoterapi olarak
- CD20 pozitif, difüz büyük B hücreli lenfomalı yetişkin hastalarda CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon) kemoterapi şemasına ek olarak

- Daha önce tedavi edilmemiş ileri evre CD20 pozitif difüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), Burkitt lenfoma (BL) / Burkitt lösemi (olgun B hücreli akut lösemi) (BAL), Burkitt benzeri lösemi (BLL)'lı pediyatrik hastaların (≥ 6 ay <18 yaş) tedavisinde kemoterapi ile birlikte kullanılması endikedir.

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)

RUXIENCE daha önce tedavi görmemiş veya nüksetmiş/dirençli KLL hastalarının tedavisinde kemoterapi ile kombinasyon halinde endikedir. Daha önce rituximab dahil monoklonal antikorlarla tedavi edilen hastalar veya önceki rituximab ile kombine kemoterapi tedavisine dirençli hastalar için etkililik ve güvenlik konusunda yalnızca kısıtlı veri mevcuttur.

Romatoid Artrit (RA)

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

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

Granümatöz Polianjitis (Wegener) (GPA) ve Mikroskobik Polianjitis (MPA)

Siklofosfamide dirençli veya siklofosfamid tedavisi verilemeyen ciddi, aktif granümatöz polianjitis (GPA, Wegener granüloatozu olarak da bilinir) ve mikroskobik polianjitis (MPA)'i olan yetişkin hastalarının tedavisinde glukokortikoidlerle kombine olarak RUXIENCE kullanılır.

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

Pemfigus Vulgaris

Orta ila şiddetli Pemfigus Vulgarisli (PV) hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Premedikasyon ve profilaksi:

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

Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemili yetişkin hastalarda, RUXIENCE glukortikoid içeren kemoterapiyle kombinasyon halinde verilmiyorsa, glukokortikoidlerle premedikasyon göz önünde bulundurulmalıdır.

Hodgkin-dışı lenfomalı pediyatrik hastalarda, parasetamol ve H1 antihistaminik (difenhidramin veya eşdeğeri) ile premedikasyon, RUXIENCE infüzyonunun başlamasından 30 ila 60 dakika önce 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, RUXIENCE infüzyonundan kısa bir süre önce 100 mg i.v. prednizon/prednizolon uygulanması önerilmektedir.

Romatoid artrit, Granülomatöz polianjit (Wegener) ve Mikroskobik polianjit ve Pemfigus Vulgaris hastalarında infüzyonla ilişkili reaksiyonların görülme sıklığını ve şiddetini azaltmak için her RUXIENCE infüzyonundan 30 dakika önce tamamlanacak şekilde 100 mg i.v. metilprednizolon uygulanmalıdır.

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

Uygun görülürse, yetişkin GPA, MPA ve PV hastalarına RUXIENCE tedavisi sırasında ve sonrasında Pnömosistis jiroveci pnömoni (PCP) profilaksisi önerilmektedir.

Pediyatrik popülasyon

GPA veya MPA'sı olan pediyatrik hastalarda, ilk RUXIENCE IV infüzyonundan önce şiddetli vaskülit semptomlarını tedavi etmek için metilprednizolon günde üç doz 30 mg/kg (1 g/gün'ü geçmemek üzere) IV olarak verilmelidir. İlk RUXIENCE infüzyonundan önce günde ilave üç doza kadar 30 mg/kg IV metilprednizolon dozu verilebilir.

IV 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 RUXIENCE tedavisi sırasında ve sonrasında GPA veya MPA'sı olan pediyatrik hastalar için önerilir.

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi

Hastaya reçete edilen uygun formülasyonun verildiğinden emin olmak için tıbbi ürünün etiketleri kontrol edilmelidir.

Non-hodgkin lenfoma

Foliküler Hodgkin-dışı lenfoma

Kombinasyon:

Daha önce tedavi edilmemiş veya relaps/refrakter foliküler lenfoma hastaları için herhangi bir kemoterapi ile kombinasyon halinde önerilen RUXIENCE dozu: 8 kür kadar her kürde 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır.

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

İdame tedavisi:

- Daha önce tedavi edilmemiş foliküler lenfoma

Daha önce tedavi edilmemiş ve indüksiyon tedavisine yanıt vermiş foliküler lenfoma hastalarda idame tedavisi olarak; hastalık progresyonuna kadar 2 ayda bir (son doz indüksiyon tedavisinden 2 ay sonra başlayarak) veya maksimum iki yıllık bir süre boyunca (toplam 12 infüzyon) 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır.

- Relaps/Refrakter (Nükseden/Dirençli) foliküler lenfoma

İndüksiyon tedavisine yanıt vermiş olan relaps/refrakter foliküler lenfomalı hastalar, hastalık ilerleyene kadar ya da maksimum iki yıl süresince (en çok 8 kür olarak), üç ayda bir (son doz indüksiyon tedavisinden 3 ay sonra başlayarak) 375 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda verilen RUXIENCE ile idame tedavisi görülebilir.

Monoterapi:

Relaps/Refrakter (Nükseden/Dirençli) foliküler lenfoma

Evre III-IV foliküler lenfoma olan, kemoterapiye dirençli veya kemoterapiden sonra ikinci kez veya daha fazla nüks oluşan erişkin hastalar için indüksiyon tedavisi olarak kullanılan RUXIENCE monoterapisinin önerilen dozu: 4 hafta süreyle haftada bir kere i.v. infüzyon yoluyla verilen 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır.

Nüks eden/refrakter foliküler lenfoma için RUXIENCE monoterapisi ile geçmiş tedaviye yanıt veren hastalarda RUXIENCE monoterapisiyle yeniden tedavi için önerilen doz: 4 hafta süreyle haftada bir kere i.v. infüzyon yoluyla verilen 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Yetişkin Difüz büyük B hücreli Hodgkin-dışı lenfoma

RUXIENCE, CHOP kemoterapisi ile kombinasyon şeklinde kullanılmalıdır. Önerilen RUXIENCE dozu, her kemoterapi kürünün 1. gününde, 8 kür için, CHOP rejiminin glukokortikoid bileşeni i.v. yoldan uygulandıktan sonra verilmek üzere, 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır. Difüz büyük B hücreli Hodgkin-dışı lenfoma olgularında rituximabın diğer kemoterapilerle kombinasyon halinde güvenliliği ve etkililiği ait veri yoktur

Tedavi sırasında doz ayarlamaları

RUXIENCE dozunda herhangi bir azaltma önerilmemektedir. RUXIENCE, 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 RUXIENCE dozu, toplam 6 kür olmak üzere, ilk tedavi kürünün 0. gününde uygulanan 375 mg/m² vücut yüzey alanı ve sonrasındaki her kürün 1.gününde uygulanan 500 mg/m² vücut yüzey alanıdır. Kemoterapi, RUXIENCE infüzyonundan sonra verilmelidir.

Romatoid artrit (RA)

Bir RUXIENCE kürü 2 adet 1.000 mg'lık i.v. infüzyonu içermektedir. RUXIENCE'in 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 genellikle başlangıç tedavisi küründen sonra 16 ile 24 hafta içinde genellikle alındığını göstermektedir. Bu zaman aralığında hiçbir terapötik yarar kanıtı göstermeyen hastalarda devam edilecek tedavi dikkatle yeniden değerlendirilmelidir.

Granülomatöz polianjitis (Wegener) (GPA) ve Mikroskobik polianjitis (MPA)

Erişkin remisyon indüksiyonu

GPA ve MPA'sı olan yetişkin hastalarda remisyon tedavisinin başlatılması için önerilen RUXIENCE dozu, 4 hafta boyunca haftada bir intravenöz infüzyon olarak uygulanan 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır (toplam 4 infüzyon).

Yetişkin idame tedavisi

RUXIENCE ile remisyon indüksiyonunu takiben, GPA ve MPA'sı olan yetişkin hastalarda idame tedavisine son RUXIENCE infüzyonundan en geç 16 hafta sonra başlanmalıdır.

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

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

Pemfigus vulgaris

Pemfigus vulgaris tedavisi için önerilen RUXIENCE dozu 1000 mg'dır, IV infüzyon olarak uygulanır, ardından iki hafta sonra, glukokortikoidlerin azaltıcı seyri ile kombinasyon halinde ikinci bir 1000 mg IV infüzyonu yapılır.

İdame tedavisi

500 mg IV idame infüzyonu 12. ve 18. aylarda ve daha sonra gerekirse klinik değerlendirmeye göre 6 ayda bir uygulanmalıdır.

Nüks tedavisi

Nüks durumunda hastalara 1000 mg IV verilebilir. Hekim, klinik değerlendirmeye dayanarak hastanın glukokortikoid dozunu sürdürmeyi veya artırmayı da düşünmelidir.

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

Uygulama şekli:

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

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

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

Hafif veya orta dereceli infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (IRR) (bölüm 4.8), genelde infüzyon hızının azaltılmasına yanıt vermektedir. Semptomlar düzeldikten sonra infüzyon hızı 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 RUXIENCE infüzyonlarına 100 mg/saat hızıyla başlanabilir ve daha sonra her 30 dakikada bir 100 mg/saatlik artışlarla oran maksimum 400 mg/saate çıkarılabilir.

Pediyatrik hastalar – Non-hodgkin lenfoma

İlk infüzyon

Önerilen ilk infüzyon hızı 0,5 mg/kg/saattir (maksimum 50 mg/saat); ilk 30 dakikadan sonra, aşırı duyarlılık veya infüzyonla ilgili reaksiyon gözlenmezse 30 dakikada bir 0,5 mg/kg/saatlik artışlarla hız maksimum 400 mg/saate çıkarılabilir.

İzleyen infüzyonlar

Sonraki RUXIENCE infüzyonlarına 1 mg/kg/saat hızıyla başlanabilir (maksimum 50 mg/saat) ve daha sonra her 30 dakikada bir 1 mg/kg/saatlik artışlarla oran maksimum 400 mg/saate çıkarılabilir.

Yalnızca romatoid artrit

Alternatif izleyen, daha hızlı, infüzyon programı

Hastalarda, standart infüzyon programına göre uygulanan 1.000 mg'lık RUXIENCE 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:

Non-hodgkin lenfoma

Daha önce tedavi görmemiş, ileri evre CD20 pozitif DBBHL/BL/BAL/BLL olan ≥ 6 ay ila <18 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda, RUXIENCE sistemik Lenfom Malin B (LMB) kemoterapisi ile kombinasyon halinde kullanılmalıdır (bkz. Tablo 1 ve 2). Önerilen RUXIENCE dozu, IV infüzyon olarak uygulanan 375 mg/m^2 vücut yüzey alanıdır. Vücut yüzey alanı dışında RUXIENCE doz ayarlaması gerekli değildir.

Rituximabın ≥ 6 ay ila <18 yaş arasındaki pediatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği için daha önce tedavi edilmemiş ileri evre CD20 pozitif DBBHL/BL/BAL/BLL dışındaki endikasyonlarda veri bulunmamaktadır. Yalnızca 3 yaşın altındaki hastalar için kısıtlı veri mevcuttur (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

RUXIENCE 6 aydan küçük CD20 pozitif difüz büyük B hücreli lenfomalı pediatrik hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Tablo 1: Non-hodgkin lenfomalı pediatrik hastalarda RUXIENCE pozolojisi

Kür	Tedavi günü	Uygulama detayları
Ön faz (COP)	RUXIENCE verilmez	-
İndüksiyon kürü 1 (COPDAM1)	-2.gün (ön fazın 6. gününe karşılık gelir) 1. RUXIENCE infüzyonu	1. indüksiyon kürü sırasında, prednizon kemoterapi kürünün bir parçası olarak verilir ve RUXIENCE'den önce uygulanmalıdır.
	1. gün 2. RUXIENCE infüzyonu	RUXIENCE, ilk RUXIENCE infüzyonundan 48 saat sonra verilecektir.
İndüksiyon kürü 2 (COPDAM2)	-2.gün 3. RUXIENCE infüzyonu	2. indüksiyon küründe, RUXIENCE uygulaması sırasında prednizon verilmez.
	1. gün 4. RUXIENCE infüzyonu	Üçüncü RUXIENCE infüzyonundan 48 saat sonra RUXIENCE verilecektir.
Konsolidasyon kürü 1 (CYM/CYVE)	1. gün 5. RUXIENCE infüzyonu	RUXIENCE uygulaması sırasında prednizon verilmez.
Konsolidasyon kürü 2 (CYM/CYVE)	1. gün 6. RUXIENCE infüzyonu	RUXIENCE uygulaması sırasında prednizon verilmez.
İdame kürü 1 (M1)	Konsolidasyon kürü 2'nin (CYVE) 25 ila 28. günleri RUXIENCE verilmez.	Konsolidasyon kürü 2 (CYVE) den sonra periferik değerler $MNS > 1.0 \times 10^9/l$ ve trombositler $> 100 \times 10^9/l$ olduğunda idame kürü 1 e başlanabilir.
İdame kürü 2 (M2)	İdame kürü 1'in (M1) 28. günü RUXIENCE verilmez	-
MNS = Mutlak Nötrofil Sayısı; COP = Siklofosamid, Vinkristin, Prednizon; COPDAM = Siklofosamid, Vinkristin, Prednizolon, Doksorubisin, Metotreksat; CYM = CYtarabin (Aracytine, Ara-C), Metotreksat; CYVE = CYtarabin (Aracytine, Ara-C), VEposide (VP16)		

Tablo 2: Non-hodgkin lenfomalı pediatrik hastalar için tedavi planı: RUXIENCE ile Eşzamanlı kemoterapi

Tedavi planı	Hasta evrenlenmesi	Uygulama detayları
Grup B	LDH düzeyi yüksek ($> N \times 2$), Evre III Evre IV MS negatif	Ön faz ve takiben 4 kür: 3 g/m ² HDMTX ile 2 indüksiyon kürü ve 2 konsolidasyon kürü
Grup C	Grup C1: B-AL MS negatif, Evre IV & BAL MS pozitif ve BOS negatif	Ön faz ve takiben 6 kür: 8 g/m ² HDMTX ile indüksiyon kürü (COPADM), 2 konsolidasyon kürü (CYVE) ve 2 idame kürü (M1 ve M2)
	Grup C3: BAL BOS pozitif, Evre IV BOS pozitif	
28 günlük aralıklarla verilen idame kürleri dışında, kan sayımı düzelip hastanın durumu izin verir vermez ardışık kürler verilmelidir.		
BAL = Burkitt lösemi (olgun B hücreli akut lösemi); BOS = Beyin Omurilik Sıvısı; MS = Merkezi Sinir Sistemi; HDMTX = Yüksek-doz Metotreksat; LDH = Laktik Asit Dehidrojenaz		

Granüloamatöz polianjitis (Wegener) (GPA) ve Mikroskobik polianjitis (MPA)

Remisyon indüksiyonu

Şiddetli, aktif GPA veya MPA'sı olan pediatrik hastalarda remisyon tedavisinin başlatılması için önerilen RUXIENCE dozu, 4 hafta boyunca haftada bir IV infüzyon olarak uygulanan 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır.

Pediatrik hastalarda (≥ 2 ila < 18 yaş) RUXIENCE'in 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) aşılara karşı yetersiz bir bağışıklık yanıtı olasılığı bulunduğundan, şiddetli, aktif GPA veya MPA'sı olan 2 yaşından küçük pediatrik hastalarda RUXIENCE kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

RUXIENCE'in Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemide kullanım için kontrendike olduğu durumlar:

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

RUXIENCE'in Romatoid artrit, Granüloamatöz polianjitis (Wegener) (GPA), Mikroskobik polianjitiste (MPA) ve Pemfigus vulgaris kullanımı için kontrendike olduğu durumlar:

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UYARILAR

Ölümcul İnfüzyon Reaksiyonları

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

Tümör Lizis Sendromu (TLS)

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

Ciddi Mukokütanöz Reaksiyonlar

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

Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML)

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

Hepatit B Virüs (HBV) Reaktivasyonu

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

Progresif multifokal lökoensefalopati

Rituximabın kullanımı sonrasında çok seyrek ölümcül PML vakaları bildirilmiştir. Hastalar, herhangi bir yeni veya kötüleşen nörolojik semptomlar açısından veya PML'yi düşündürebilecek belirtiler açısından düzenli aralıklarla izlenmelidir. PML'den şüphelenilmesi durumunda, PML dışlanana kadar doz uygulaması askıya alınmalıdır. Klinisyen, semptomların nörolojik disfonksiyonu gösterip göstermediğine ve nörolojik disfonksiyon varsa, bu semptomların PML'yi düşündürüp düşündürmediğine karar vermek için hastayı değerlendirmelidir. Klinik gereklilik nedeniyle, bir nörolog tarafından konsültasyon yapılması da dikkate alınmalıdır.

Herhangi bir şüphe olması durumunda tercihen kontrastlı MRG, JC Viral DNA için beyin omurilik sıvısı (BOS) testi ve tekrarlı nörolojik değerlendirmeler dahil detaylı muayene dikkate alınmalıdır.

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

Eğer bir hastada PML gelişirse, dozlama kalıcı şekilde durdurulmalıdır.

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

Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemi

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

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

Sitokin salınım sendromu, tümör lizis sendromu ve anafilaktik ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarını içeren bu reaksiyon dizisi aşağıda tanımlanmaktadır.

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

Şiddetli sitokin salıverilme sendromu ateş, titreme, kasılma, ürtiker ve anjiyoödeme ek olarak sıklıkla bronkospazm ve hipoksinin eşlik ettiği şiddetli dispne ile karakterizedir. Bu sendrom tümör lizis sendromunun hiperürisemi, hiperkalemi, hipokalemi, hiperfosfatemi, akut böbrek yetmezliği, laktat dehidrojenaz (LDH) artışı gibi bazı özellikleriyle ilişkili olabilir ve akut solunum yetmezliğine ve ölüme yol açabilir. Akut solunum yetmezliğine, göğüs röntgeninde görünebilen pulmoner interstisyel infiltrasyon veya ödem gibi olaylar eşlik edebilir. Sendrom, genellikle ilk infüzyonun başlatılmasından sonraki bir ya da iki saat içinde kendini gösterir.

Geçmişte pulmoner yetmezliği olan hastalar veya pulmoner tümör infiltrasyonu bulunan hastalar daha fazla risk altında olabilirler ve bu hastalar daha dikkatli tedavi edilmelidirler. Şiddetli sitokin salıverilme sendromu gelişen hastaların infüzyonu derhal kesilmelidir (bkz. bölüm 4.2) ve bu hastalara agresif semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Klinik semptomlarda başta görülen iyileşmenin ardından kötüleşme olabileceğinden, bu hastalar tümör lizis sendromu ve pulmoner infiltrasyon geçene kadar veya dışlanana kadar yakından izlenmelidir. Belirtilerin ve semptomların tamamen ortadan kalkması ardından hastalara uygulanan tedavi, nadiren şiddetli sitokin salıverilme sendromunun tekrarlamasıyla sonuçlanmıştır.

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

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

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

RUXIENCE infüzyon sırasında hipotansiyon oluşabileceğinden, RUXIENCE 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 RUXIENCE miyelosupresif olmadığı halde, nötrofil sayısı $<1,5 \times 10^9/L$ ve/veya trombosit sayısı $<75 \times 10^9/L$ olan hastalar RUXIENCE ile tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır, çünkü bu tip hastalarla ilgili klinik deneyimler sınırlıdır. Rituximab, otolog kemik iliği transplantasyonu olan 21 hastada ve miyelotoksiste indüklenmediği halde kemik iliği fonksiyonlarında azalma olan diğer risk gruplarında kullanılmıştır.

RUXIENCE 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). RUXIENCE aktif, şiddetli enfeksiyonu (örn. tüberküloz, sepsis ve fırsatçı enfeksiyonlar, bkz. bölüm 4.3) bulunan hastalara uygulanmamalıdır.

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

Rituximab tedavisi alan olgularda, ölümle sonuçlanan fulminan hepatit de dahil olmak üzere hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların büyük çoğunluğu ayrıca sitotoksik kemoterapiye maruz kalmıştır. Nükseden/refrakter KLL hastalarında yapılan bir çalışmadan sağlanan kısıtlı veriler, rituximab tedavisinin ayrıca primer hepatit B enfeksiyonlarının sonucunu kötüleştirebildiğini göstermektedir. Rituximab ile tedaviye başlanmadan önce bütün hastalar (sadece HBV enfeksiyon riski olanlar değil) Hepatit B virüsü (HBV) açısından taranmalıdır. Bu ölçümler en azından hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)-durumu ve hepatit B çekirdek 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 İstenmeyen etkiler). Hastaların büyük çoğunluğu rituximabı kemoterapi ile birlikte veya hematopoetik kök hücre transplantasyonunun bir parçası olarak almışlardır.

Rituximab kullanımını takiben ölümleri de içeren enteroviral meningoensefalit vakaları bildirilmiştir.

Enfeksiyonların yanlış negatif serolojik testi

Enfeksiyonların yanlış negatif serolojik test riski nedeniyle, Batı Nil virüsü ve nöroborrelyoz gibi nadir enfeksiyöz hastalık semptomları olan hastalarda alternatif tanı araçları düşünülmelidir.

İmmünizasyonlar

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

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

Pediyatrik popülasyon

3 yaşının altındaki hastalar için kısıtlı veri mevcuttur (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Romatoid artrit, Granülomatöz Polianjitis (Wegener) (GPA) ve Mikroskobik Polianjitis (MPA) 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 ilişkilendirilmiştir.

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

GPA ve MPA ve pemfigus vulgarisi bulunan 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 İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar).

Enfeksiyonlar

Rituximabın etki mekanizması ve B hücrelerinin normal immün cevabın sürdürülmesindeki önemli rol oynaması bilgisine dayanarak, rituximab tedavisi ardından hastalarda 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) ile vaskülit dahil otoimmün hastalıkların tedavisi için rituximab kullanımı ardından çok seyrek fatal PML vakaları bildirilmiştir.

Rituximab kullanımını takiben ölümleri de içeren enteroviral meningoensefalit vakaları bildirilmiştir.

Enfeksiyonların yanlış negatif serolojik testi

Enfeksiyonların yanlış negatif serolojik test riski nedeniyle, Batı Nil virüsü ve nöroborrelyoz gibi nadir enfeksiyöz hastalık semptomları olan hastalarda alternatif tanı araçları düşünülmelidir.

Hepatit B Enfeksiyonları

Rituximab alan romatoid artrit, GPA ve MPA hastalarında, ölümcül sonuçlanan 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 antikoru (HBcAb)-durumunu içermelidir. Bunlar yerel kılavuzlara göre diğer uygun markörler ile tamamlanmalıdır. Aktif hepatit B hastalığı olan hastalar RUXIENCE 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 RUXIENCE küründen önce ve tedavinin sonlandırılması ardından 6 aya kadar düzenli olarak ve enfeksiyon belirti veya semptomlarının görülmesi üzerine, kan nötrofil ölçümü yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

Deri reaksiyonları

Toksik Epidermal Nekroliz (Lyell Sendromu) ve Stevens-Johnson Sendromu gibi bazılarının ölümcül sonuçları olabilen ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Rituximab ile ilişkili olmasından şüphelenilen bu gibi durumlarda 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 RUXIENCE 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 depleksyonu varken, canlı virüs aşılarıyla aşılama yapılması önerilmemektedir.

Rituximab ile tedavi edilen hastalar canlı olmayan aşılarla aşılanabilirler ancak canlı olmayan aşılarla yanıt oranları düşebilir. Randomize bir çalışmada, rituximab ve metotreksat ile tedavi edilen romatoid artrit 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 aşısı (en az 2 pnömokokkal antikor serotipine karşı %43'e karşılık %82) ve KLH neoantijenine (%47'ye karşılık %93) karşı ise azalmış yanıt oranı göstermişlerdir. Rituximab tedavisi sırasında canlı olmayan aşılama gerekli olursa, bunlar sonraki RUXIENCE kürüne başlanmadan en az 4 hafta önce tamamlanmalıdır.

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

RUXIENCE'in, 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 güvenliğini 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 arttırabilir. 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.

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

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

Biyobenzer ürünlerin takip edilebilirliği

Biyobenzer 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 farmakokinetiğini etkilememiştir.

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

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

IgG immüoglobulinlerinin plasentadan fetüse geçtiği bilinmektedir.

Rituximabın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

Anne vasıtasıyla rituximaba maruz kalan yenidoğandaki 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 RUXIENCE, potansiyel faydalar riskten fazla olmadığı sürece gebe kadınlarda uygulanmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Rituximabın anne sütüne geçip geçmediğine dair sınırlı veriler çok düşük süt seviyelerinde (göreceli bebek dozu %0,4'ten az) geçiş olduğunu göstermektedir. Anne sütü ile beslenen bebeklerin 2 yıl boyunca takip edildiği az sayıda vakada bebekler normal büyüme ve gelişmeyi tamamlamıştır. Ancak bu veriler sınırlı olduğundan ve emzirilen bebeklerin uzun vadeli sonuçları bilinmediğinden rituximab tedavisi sırasında ve rituximab tedavisini takiben 6 ay boyunca emzirme önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemi hastalarından edinilen deneyimler

Güvenlilik profilinin özeti

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

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

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

En sık bildirilen veya gözlenen ciddi advers ilaç reaksiyonları

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

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

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Tek başına veya kemoterapiyle kombinasyon halinde 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 tahmin edilemiyor) olarak belirtilmiştir. Yalnızca pazarlama sonrası gözetim sırasında belirlenen ve sıklıkları tahmin edilemeyen AİR'ler, "bilinmiyor" şeklinde listelenmektedir. Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasında gösterilmiştir.

Tablo 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

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Çok Seyrek	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	bakteriyel enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar, +bronşit	sepsis, +pnömoni, +febril enfeksiyon, +herpes zoster, +solunum yolu enfeksiyonu, mantar enfeksiyonları, etiyolojisi bilinmeyen enfeksiyonlar, +akut bronşit, +sinüzit, hepatit B ¹		ciddi viral enfeksiyon ² , Pnömositis jiroveci	PML	enteroviral meningoens efalit ^{2 ve 3}
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 ⁴	geç nötropeni ⁴
Bağışıklık sistemi hastalıkları	infüzyonla ilişkili reaksiyonlar ⁴⁵ , anjiyoödem	aşırı duyarlılık		anafilaksi	tümör lizis sendromu, sitokin salıverilme sendromu ⁵ , serum hastalığı	infüzyonla ilişkili akut geri döndürülebilir trombositopeni ⁵
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		hiperglisemi, kilo kaybı, periferik ödem, yüz ödemi, LDH artışı, hipokalsemi				
Psikiyatrik hastalıklar			depresyon, sinirlilik			
Sinir sistemi hastalıkları		parestezi, hipostezi, ajitasyon, insomnia, vazodilatasyon, baş dönmesi, anksiyete	disgözi		periferik nöropati, fasiyal sinir felci ⁶	kraniyal nöropati, diğer duyarların kaybı ⁶
Göz hastalıkları		lakrimasyon bozukluğu, konjonktivit			şiddetli görme kaybı ⁶	
Kulak ve iç kulak hastalıkları		kulak çınlaması, kulak ağrısı				işitme kaybı ⁶
Kardiyak hastalıklar		+miyokard enfarktüsü ^{5 ve 7} , aritmi, +atriyal fibrilasyon, taşikardi, +kardiyak bozukluk	+sol ventrikül yetmezliği, +supraventriküler taşikardi, +ventriküler taşikardi, +anjina, +miyokardiyal iskemi, bradikardi	şiddetli kardiyak bozukluklar ^{5 ve 7}	kalp yetmezliği ^{5 ve 7}	
Vasküler hastalıklar		hipertansiyon, ortostatik hipotansiyon,			vaskülit (ağırlıklı olarak kütanöz),	

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Çok Seyrek	Bilinmiyor
		hipotansiyon			lökositoklastik vaskülit	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Bronkospazm ⁵ , solunum hastalığı, göğüs ağrısı, dispne, öksürükte artış, rinit	astım, bronşiyolit obliterans, akciğer hastalığı, hipoksi	interstisyel akciğer hastalığı ⁸	solunum yetmezliği ⁵	akciğer infiltrasyonu
Gastrointestinal hastalıklar	bulantı	kusma, diyare, karın ağrısı, disfaji, stomatit, konstipasyon, dispepsi, anoreksi, boğaz iritasyonu	karın genişlemesi		gastrointestinal perforasyon ⁸	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	kaşıntı, döküntü, ⁺ alopeci	ürtiker, terleme, gece terlemeleri, ⁺ deri hastalığı			şiddetli bullöz deri reaksiyonları, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu) ⁸	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku hastalıkları		hipertoni, miyalji, artralji, sırt ağrısı, boyun ağrısı, ağrı				
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları					böbrek yetmezliği ⁵	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	ateş, titreme, asteni, baş ağrısı	tümör ağrısı, kızarma, kırıklık, soğuk algınlığı sendromu, ⁺ yorgunluk, ⁺ nöbet titremesi, ⁺ çoklu organ yetmezliği ⁵	infüzyon yeri ağrısı			
Araştırmalar	azalmış IgG düzeyleri					
Her bir istenmeyen etki için görülme sıklığı, sadece ciddi (evre ≥ 3 Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) yaygın toksisite kriterleri) reaksiyonların dayandırıldığı "+" ile işaretlenmiş terimler haricinde, her evreden (hafif şiddetten ciddiye kadar) reaksiyona dayandırılmıştır. Sadece çalışmalarda gözlenen en yüksek sıklık rapor edilmektedir. ¹ Reaktivasyonu ve primer enfeksiyonları içerir; sıklık, nüks eden/refrakter KLL'de R-FC rejimine dayanmaktadır. ² Ayrıca aşağıdaki enfeksiyon bölümüne bakınız ³ Pazarlama sonrası gözetim sırasında gözlemlenmiştir. ⁴ Ayrıca aşağıdaki hematolojik advers reaksiyonlar bölümüne bakınız ⁵ Ayrıca aşağıdaki infüzyonla ilişkili reaksiyonlar bölümüne bakınız. Nadiren ölümcül vakalar bildirilmiştir. ⁶ Kraniyal nöropati belirti ve semptomları. Rituximab tedavisinin tamamlanmasından sonra çeşitli zamanlardan birkaç aya kadar oluşmuştur. ⁷ Başlıca geçmiş kardiyak hastalığı olan ve/veya kardiyotoksik kemoterapi almış hastalarda gözlenmiş ve çoğunlukla infüzyonla ilişkili reaksiyonlarla bağlantılı olmuştur. ⁸ 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, duyuşal bozukluk, pireksi.

Rituximab ile ilgili klinik çalışmalarda hastaların %50'sinden fazlasında infüzyon ile ilişkili bir reaksiyonu düşündüren belirtiler ve semptomlar bildirilmiş ve bunlar çoğunlukla ilk infüzyon sırasında ve genelde ilk bir iki saat içinde görülmüştür. Bu belirtiler çoğunlukla ateş, titreme ve kasılmadan oluşmaktadır. Diğer semptomlar ise kızarma, anjiyoödem, bronkospazm, kusma, bulantı, ürtiker/döküntü, yorgunluk, baş ağrısı, boğazda tahriş, rinit, kaşıntı, ağrı, taşikardi, hipertansiyon, hipotansiyon, dispne, dispepsi, asteni ve tümör lizis sendromuna ilişkin belirleyici özelliklerdir. Vakaların %12'sinde infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlar (bronkospazm, hipotansiyon gibi) meydana gelmiştir.

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

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

Enfeksiyonlar

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

Randomize çalışmaların rituximab içeren kolunda Herpes zoster'in yanı sıra lokalize olmuş kandida enfeksiyonları daha yüksek bir insidanda bildirilmiştir. Rituximab monoterapisi ile tedavi edilen hastaların %4'ünde şiddetli enfeksiyonlar raporlanmıştır. Gözlem grubu ile karşılaştırıldığında, rituximab ile 2 yıla kadarki idame tedavisi sırasında evre 3 veya 4 enfeksiyonlar dahil genel enfeksiyon sıklığı daha yüksektir. 2 yıllık tedavi periyodu boyunca rapor edilen enfeksiyonlar bakımından hiçbir kümülatif toksisite bulunmamaktadır. Ek olarak rituximab tedavisiyle bir kısmı ölümlle sonuçlanan yeni, reaktif olan veya şiddetlenen diğer ciddi viral enfeksiyonlar rapor edilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu rituximabı kemoterapi ile birlikte veya hematopoetik kök hücre transplantasyonunun bir parçası olarak almışlardır. Bu çeşitli ciddi viral enfeksiyonlara herpes virüsleri nedeniyle oluşan enfeksiyonlar (Sitomegalovirüs, Varisella zoster virüs ve Herpes simpleks virüs, JC virüs (PML)), enterovirüs (meningoensefalit) ve hepatit C virüsü örnek verilebilir (bkz. Bölüm 4.4). Klinik çalışmalarda hastalık progresyonundan ve tekrar tedaviden sonra ölüme neden olabilen PML vakaları bildirilmiştir. Hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir, bu vakaların çoğunluğu sitotoksik kemoterapi ile birlikte rituximab alan hastalarda görülmüştür. Nükseden/refrakter KLL hastalarında, evre 3/4 hepatit B enfeksiyonunun (reaktivasyon ve primer enfeksiyon) insidansı R-FC'de %2'ye karşı FC'de %0 olmuştur. Önceden Kaposi sarkomu olan ve rituximab kullanan hastalarda Kaposi sarkomu'nda ilerleme gözlenmiştir. Bu vakalar, onaylı olmayan endikasyonlara bağlı kullanım sonucu meydana gelmiştir ve hastaların da çoğu HIV pozitif hastalardır.

Hematolojik advers reaksiyonlar

4 hafta boyunca rituximab monoterapisi verilerek yapılan klinik çalışmalarda, hastaların küçük bir kısmında hematolojik anormallikler meydana gelmiştir ve bunlar genelde hafif ve geri dönüşümlüdür. Hastaların %4,2'sinde ciddi nötropeni (evre 3/4), %1,1'inde anemi ve

%1,7'sinde trombositopeni bildirilmiştir. Rituximab ile yapılan 2 yıla kadarki idame tedavisi sırasında, gözlem ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir insidanda lökopeni (%2'ye karşı %5, evre 3/4) ve nötroponi (%4'e karşı %10, evre 3/4) bildirilmiştir. Trombositopeni insidansı düşüktür (%<1, evre 3/4) ve tedavi kolları arasında farklı değildir. Rituximabın kemoterapi ile birlikte kullanıldığı çalışmalarda tek başına kemoterapi ile karşılaştırıldığında evre 3/4 lökopeni (%79 CHOP'a karşı %88 R-CHOP, %12 FC karşı %23 R-FC), nötroponi (%14 CVP'ye karşı %24 R-CVP, %88 CHOP'a karşı %97 R-CHOP, daha önce tedavi edilmemiş KLL'de %19 FC'ye karşı %30 R-FC), pansitopeni (daha önce tedavi edilmemiş KLL'de %1 FC'ye karşılık %3 R-FC) genelde daha yüksek sıklıklarda bildirilmiştir. Ancak rituximab ve kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek insidanda görülen nötroponi, tek başına kemoterapi ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek enfeksiyon ve enfestasyon insidansı ile ilişkili değildir. Daha önce tedavi uygulanmamış ve nükseden/refrakter KLL'de yapılan çalışmalar, rituximab artı FC tedavisini takiben, R-FC ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %25'inde nötroponinin (son dozun ardından 24. ve 42. gün arasında nötrofil sayısının $1 \times 10^9/L$ altında olması şeklinde tanımlanmıştır) uzun sürdüğünü veya geç başlangıçlı (daha önce uzun süreli nötroponi olmayan veya 42. günden önce iyileşmiş hastalarda, son dozdan >42 gün sonra nötrofil sayısının $1 \times 10^9/L$ altında olması şeklinde tanımlanmıştır) olduğunu göstermiştir. Anemi insidansı için bildirilmiş herhangi bir farklılık yoktur. Rituximabın son infüzyonundan sonra dört haftadan uzun süren bazı geç nötroponi vakaları bildirilmiştir. KLL birinci basamak çalışmasında, Binet C evresindeki hastalarda FC kolu ile karşılaştırıldığında (%71 FC'ye karşı %83 R-FC) R-FC kolunda daha fazla advers olay yaşanmıştır. Nükseden/refrakter KLL çalışmasında, FC grubundaki hastaların %9'una karşılık R-FC grubunda hastaların %11'inde evre 3/4 trombositopeni bildirilmiştir.

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

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

Solunum sistemi

Bazıları ölümlle sonuçlanabilen interstisyel akciğer hastalığı vakaları bildirilmiştir.

Nörolojik bozukluklar

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

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

Gastrointestinal hastalıklar

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

IgG düzeyleri

Nükseden/refrakter foliküler lenfomada rituximab idame tedavisinin değerlendirildiği klinik bir çalışmada, medyan IgG seviyeleri hem gözlem grubunda hem de rituximab grubunda indüksiyon tedavisinden sonra normal değer alt limitinin (LLN) (<7 g/L) altındadır. Gözlem grubunda IgG seviyeleri sonradan medyan LLN'nin üzerine kadar artmıştır ancak rituximab grubunda sabit kalmıştır. IgG seviyeleri LLN'nin altında olan hastaların oranı gözlem grubunda azalırken (2 yıl sonra %36), 2 yıllık tedavi periyodunun başından sonuna kadar rituximab grubunda yaklaşık %60 olmuştur.

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Rituximab monoterapisi

Geriyatrik popülasyon (≥65 yaş)

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

Büyük hacimli (bulky) hastalık (tutulan lenf nodunun çok büyük olması)

Büyük hacimli hastalığı olan kişilerde, evre 3/4 AİR görülme insidansı, büyük hacimli hastalığı olmayanlardan daha yüksektir (%15,4'e karşı %25,6). Herhangi bir evrede AİR görülme insidansı bu iki grupta benzerdir.

Tedavinin tekrarlanması

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

Rituximab kombinasyon tedavisi

Geriyatrik popülasyon (≥65 yaş)

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

Pediyatrik DBBHL/BL/BAL/BLL deneyimleri

Güvenlilik profili özeti

Daha önce tedavi edilmemiş ileri evre CD20 pozitif DBBHL/BL/BAL/BLL'li pediyatrik hastalarda (yaşları ≥ 6 ay ila < 18 yaş) rituximab ile birlikte veya tek başına Lenfom Malin B kemoterapisinin (LMB) çok merkezli, açık etiketli bir randomize çalışması yapılmıştır.

Toplam 309 pediyatrik hastaya rituximab verildi ve güvenlik analizi popülasyonuna dahil edildi. Rituximab ile birlikte LMB kemoterapi koluna randomize edilen veya çalışmanın tek kol kısmına kaydedilen pediyatrik hastalara 375 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda rituximab verilerek ve toplam altı i.v. rituximab infüzyonu uygulanmıştır (iki başlangıç kürünün her birinde iki tane ve LMB planının iki konsolidasyon kürünün her birinde bir tane).

Rituximabın daha önce tedavi edilmemiş ileri evre CD20 pozitif DBBHL/BL/BAL/BLL'li pediyatrik hastalarda (≥ 6 ay ila < 18 yaş arası) güvenlik profili, yetişkin NHL ve KLL hastalarında bilinen güvenlik profili ile genel olarak tip, yapı ve şiddet açısından tutarlıdır. Rituximabın kemoterapiye eklenmesi tek başına kemoterapiye kıyasla enfeksiyonlar (sepsis dahil) dahil olmak üzere bazı olayların riskinde artışa neden olmuştur.

Romatoid artrit deneyimleri

Güvenlilik profilinin özeti

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

Rituximabın orta ila ciddi romatoid artriti (RA) olan hastalardaki güvenlik 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 güvenlik 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'te 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 ($< 1/10.000$) 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 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

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 reaksiyonu	ciddi viral enfeksiyon ¹ , enteroviral meningoensefalit ²
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		nötropeni ³		geç nötropeni ⁴	serum hastalığı benzeri reaksiyon	

Bağıışıklık sistemi hastalıkları	⁵ İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar (hipertansiyon, bulantı, döküntü, pireksi, kaşıntı, ürtiker, boğazda tahriş, sıcak basması, hipotansiyon, rinit, katılık, taşikardi, yorgunluk, orofarengeal ağrı, periferik ödem, eritem)		⁵ İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar (genel ödem, bronkospaz m, hırıltı, laringeal ödem, anjiyonörotik ödem, genel kaşıntı, anafilaksi, anafilaktoid reaksiyon)			
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar						
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		hiperkolesterolemi				
Psikiyatrik hastalıklar		depresyon, anksiyete				
Sinir sistemi hastalıkları	baş ağrısı	parestezi, migren, baş dönmesi, siyatik				
Kardiyak hastalıklar				anjina pektoris, atriyal fibrilasyon , kalp yetmezliği , miyokard enfarktüsü	atriyal flutter	
Gastrointestinal hastalıklar		dispepsi, diyare, gastro-özofajiyal reflü, ağız ülserasyonu, üst abdominal ağrı				

Deri ve deri altı doku hastalıkları		alopesi			toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu) Stevens-Johnson sendromu ⁷	
Kas-iskelet ve bağ doku bozuklukları		artralji / kas iskelet sisteminde ağrı, osteoartrit, bursit				
Laboratuvar bulguları	azalmış IgM düzeyleri ⁶	azalmış IgG düzeyleri ⁶				

¹ Ayrıca aşağıdaki enfeksiyon bölümüne bakınız

² Pazarlama sonrası gözetim sırasında gözlemlenmiştir.

³Klinik çalışmalarda rutin laboratuvar izleminin parçası olarak toplanan laboratuvar değerlerinden sağlanan sıklık kategorisi

⁴Pazarlama sonrası verilerden sağlanan sıklık kategorisi

⁵İnfüzyon 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.

⁶Rutin laboratuvar izleminin parçası olarak toplanan gözlemleri içerir.

⁷Ölümcül vakaları içerir

Çoklu kürler

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

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Klinik çalışmalarda rituximabın alımını takiben en sık bildirilen AİR'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 bağılı ölüm gözlenmemiştir. CTC Evre 3 olayların oranı ve ilacın geri çekilmesine neden olan IRR'lerin oranı kür ile azalmış olup, 3. kürden itibaren seyrekleşmiştir. İntravenöz glukokortikoid ile uygulanan premedikasyon, IRR insidansını ve şiddetini anlamlı düzeyde azaltmıştır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4). Pazarlama sonrası ortamda, ölümcül sonuçlara neden olabilen infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlar bildirilmiştir.

Romatoid artrit hastalarında daha hızlı rituximab infüzyonunun güvenliliğinin değerlendirilmesi için tasarlanan bir 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'lerin insidansı, tipi ve şiddeti şimdiye kadar gözlenenler ile tutarlı olmuştur. Ciddi IRR gözlenmemiştir.

Enfeksiyonlar

Genel enfeksiyon oranı, rituximab ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta yılında yaklaşık 94'tür. Enfeksiyonlar genelde hafif-orta şiddetlidir ve çoğunlukla üst solunum yolları enfeksiyonu ve idrar yolları 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 insidanda alt solunum yolları enfeksiyonları (pnömoni dahil) bildirilmiştir.

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

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

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 geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES) / Posterior geri dönüşümlü lökoensefalopati sendromu (RPLS) olguları bildirilmiştir. Belirti ve semptomlar ilişkili hipertansiyon ile birlikte veya olmaksızın, görme bozuklukları, baş ağrısı, nöbetler ve mental durum değişikliğini içermiştir. PRES/RPLS tanısı beyin görüntülemesi ile doğrulama gerektirmektedir. Bildirilen olgularda hastaların alta yata hastalığı, hipertansiyon, immünosupresif 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

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

Laboratuvar anormallikleri

Rituximab ile tedavi uygulanan RA hastalarında hipogamaglobulinemi (IgG veya IgM düzeylerinin normal alt limitten düşük olması) gözlenmiştir. IgG veya IgM düzeylerindeki azalmanın ardından genel enfeksiyonların veya ciddi enfeksiyonların oranında artış olmamıştır (bkz. bölüm 4.4).

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

Polianjitisli granümatöz ve mikroskobik polianjitis 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 oluşan advers olaylardır.

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

MedDRA Sistem organ sınıfı Advers reaksiyon	Rituximab (n=99)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
İdrar yolu enfeksiyonları	%7
Bronşit	%5
Herpes zoster	%5
Nazofarenjit	%5
Ciddi viral enfeksiyonlar ¹ ve ²	Bilinmiyor

Enteroviral meningoensefalit ¹	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Trombositopeni	%7
Bağıışıklık sistemi hastalıkları	
Sitokin salıverilme sendromu	%5
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Hiperkalemi	%5
Psikiyatrik hastalıklar	
Uykusuzluk	%14
Sinir sistemi hastalıkları	
Baş dönmesi	%10
Titreme	%10
Vasküler hastalıklar	
Hipertansiyon	%12
Kızarıklık	%5
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Öksürük	%12
Dispne	%11
Epistaksis	%11
Burun tıkanıklığı	%6
Gastrointestinal hastalıklar	
İshal	%18
Dispepsi	%6
Konstipasyon	%5
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Akne	%7
Kas-iskelet bozuklukları, 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
Laboratuvar bulguları	
Hemoglobinde azalma	%6

¹Pazarlama sonrası gözetim sırasında gözlemlenmiştir. Ayrıca aşağıdaki Enfeksiyonlar bölümüne de bakınız.

²Ayrıca aşağıdaki Enfeksiyonlar bölümüne de bakınız.

Yetişkin idame tedavisi (GPA/MPA çalışma 2)

GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 2) şiddetli, aktif GPA ve MPA'sı olan toplam 57 yetişkin hasta, remisyonun sürdürülmesi için rituximab ile tedavi edilmiştir (bkz. bölüm 5.1).

Tablo 6: GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 2) rituximab alan hastaların $\geq 5\%$ 'inde ve karşılaştırma grubundan daha yüksek sıklıkta oluşan advers ilaç reaksiyonları

MedDRA Sistem organ sınıfı Advers reaksiyon	Rituximab (n=57)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Bronşit	%14
Rinit	%5
Ciddi viral enfeksiyon ¹ ve ²	bilinmiyor
Enteroviral meningoensefalit ¹	bilinmiyor
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Dispne	%9
Gastrointestinal hastalıklar	
İshal	%7
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Pireksi	%9
Grip benzeri hastalık	%5
Periferik ödem	%5
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürle ilgili komplikasyonlar	
İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar ¹	%12
¹ Pazarlama sonrası gözetim sırasında gözlemlenmiştir. ² Ayrıca aşağıdaki Enfeksiyonlar bölümüne de bakınız. ³ İnfüzyonla ilgili reaksiyonlarla ilgili ayrıntılar, seçilmiş advers reaksiyonlar bölümünde verilmektedir.	

Genel güvenlik profili, GPA/MPA dahil olmak üzere onaylanmış otoimmün endikasyonlarda rituximab için iyi oluşturulmuş güvenlik profili ile tutarlıdır. Genel olarak, rituximab kolundaki hastaların %4'ü tedavinin kesilmesine neden olan advers olaylar yaşamıştır. Rituximab kolundaki yan etkilerin çoğu hafif veya orta şiddettedir. Rituximab kolundaki hiçbir hastada ölümcül yan etki görülmemiştir.

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

Uzun dönem takip (GPA/MPA çalışma 3)

Uzun dönem gözleme dayalı bir güvenlik çalışmasında, 97 GPA/MPA hastası, doktorlarının standart uygulamasına ve takdirine göre 4 yıla kadar rituximab (ortalama 8 infüzyon [aralık 1-28]) ile tedavi görmüştür. Genel güvenlik profili, rituximabın RA ve GPA/MPA'daki yerleşik güvenlik profili ile tutarlıdır ve yeni advers reaksiyon bildirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Ciddi, aktif GPA veya MPA'sı 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 takdirine bağlı olarak rituximab verilmiştir (25 hastadan 17'si ek rituximab tedavisi almıştır). Diğer immünosupresif tedavilerle eş zamanlı tedaviye izin verilmiştir (bkz. bölüm 5.1).

Advers olaylar $\geq$ %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 güvenlik profili, remisyon indüksiyon aşamasında bildirilenle tutarlıdır.

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

Seçilmiş advers reaksiyonları

İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar

GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 1; remisyon indüksiyonu çalışması) infüzyonla ilgili reaksiyonlar (IRR'ler), güvenlik popülasyonunda infüzyon sonrası 24 saat içinde oluşan ve araştırmacı tarafından infüzyonla ilgili kabul edilen herhangi bir advers olay olarak tanımlanmıştır. 99 hasta rituximab ile tedavi edilmiş ve %12'sinde en az bir IRR oluşmuştur. Tüm IRR'ler, CTC Evre 1 veya 2 olmuştur. En yaygın IRR'ler; sitokin salıverilme sendromu, kızarıklık, boğaz tahrişi ve titreme olmuştur. Rituximab, bu olayların insidansını ve şiddetini azaltabilen intravenöz glukokortikoidlerle kombinasyon halinde verilmiştir.

GPA/MPA Çalışması 2'de (yetişkin idame çalışması), rituximab kolundaki 7/57 (%12) hasta infüzyonla ilgili en az bir reaksiyon yaşamıştır. IRR semptomlarının insidansı, ilk infüzyon sırasında veya sonrasında (%9) en yüksektir ve sonraki infüzyonlarla azalmıştır (<%4). Tüm IRR semptomları hafif veya orta derecededir ve çoğu sistem organ sınıflandırmasının Solunum, Göğüs ve Mediastinal Bozukluklardan ve Deri ve Deri Altı Doku bozukluğu advers olaylarından rapor edilmiştir.

GPA veya MPA'lı pediatrik hastalarda yapılan klinik çalışmada, bildirilen IRR'ler ağırlıklı olarak ilk infüzyonda (8 hasta [%32]) görülmüştür ve daha sonra rituximab infüzyonlarının sayısı 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 idir, 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, sıklık %4 olmak üzere pnömonidir.

GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 2), rituximab kolundaki 30/57 (%53) hasta enfeksiyon yaşamıştır. Tüm dereceli enfeksiyonların insidansı kollar arasında benzerdir. Enfeksiyonlar ağırlıklı olarak hafif ila orta şiddettedir. Rituximab kolundaki en yaygın enfeksiyonlar arasında üst solunum yolu enfeksiyonları, gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonları ve herpes zoster yer almaktadır. Ciddi enfeksiyon insidansı her iki kolda da benzerdir (yaklaşık %12). Rituximab grubunda en sık bildirilen ciddi enfeksiyon, hafif veya orta derecede bronşittir.

Şiddetli, aktif GPA ve MPA'sı olan pediatrik 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 olarak influenza (2 hasta [%8]) ve alt solunum yolu enfeksiyonu (2 hasta [%8]) dahil edilmiştir.

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.

Pediatrik 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) / posterior geri dönüşümlü lökoensefalopati sendromu (RPLS) olguları bildirilmiştir. Belirti ve semptomlar ilişkili hipertansiyon ile birlikte veya olmaksızın, görme bozuklukları, baş ağrısı, nöbetler ve mental durum değişikliğini içermiştir. PRES/RPLS tanısı beyin görüntülemesi ile doğrulama gerektirmektedir. Bildirilen olgularda hastaların altta yatan hastalığı, hipertansiyon, immünosupresif tedavi ve/veya kemoterapi dahil olmak üzere PRES/RPLS açısından bilinen risk faktörleri görülmüştür.

Hepatit B reaktivasyonu

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

Hipogamaglobulinemi

Rituximab ile tedavi uygulanan Polianjit olan granüloatoz ve mikroskopik polianjit hastalarında hipogamaglobulinemi (IgG veya IgM düzeylerinin normal alt limitten düşük olması) gözlenmiştir.

GPA/MPA klinik çalışmasının (çalışma 1) 6. ayında; başlangıçta immünoglobulin düzeyleri normal olan rituximab grubundaki hastaların %27, %58 ve %51'inde sırasıyla IgA, IgG ve IgM düzeyleri düşük bulunmuş, bu değerler siklofosfamid grubunda sırasıyla %25, %50 ve %46 olmuştur. IgA, IgG ve IgM düzeyleri düşük olan hastalarda genel enfeksiyonların veya ciddi enfeksiyonların oranında artış olmamıştır.

GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 2), deneme boyunca iki tedavi kolu arasında klinik olarak anlamlı farklılıklar 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 immünoglobulin (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), tüm dereceli nötropeni insidansı, rituximab ile tedavi edilen hastalar için %0 iken, azatioprin ile tedavi edilen hastalar için %5 olmuştur.

Deri ve deri altı hastalıkları

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

Pemfigus vulgaris (PV) deneyimleri

PV Çalışması 1 (çalışma ML22196) ve PV Çalışması 2'deki (çalışma WA29330) güvenlik profilinin özeti

Pemfigus vulgarisli hastaların tedavisinde kısa-süreli, düşük dozlu glukokortikoidlerle kombinasyon halinde rituximabın güvenlik 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 hastalara, 1. Çalışma Günü'nde ilk 1.000 mg i.v. ve 15. Çalışma Günü'nde ikinci 1.000 mg i.v.

verilmiştir. 500 mg i.v idame dozları 12. ve 18. aylarda uygulandı. Hastalar o sırada 1.000 mg i.v. alabilir nüks (bkz. bölüm 5.1).

PV Çalışması 2’de oral kortikosteroid gerektiren orta-şiddetli PV’li hastalarda rituximabın etkililiğini ve güvenliğini mikofenolat mofetil (MMF) ile karşılaştıran randomize, çift-kör, çift kukla, aktif-karşılaştırmalı, çok-merkezli bir çalışma, 67 PV hastaları, 52 haftaya kadar rituximab (İlk Çalışma Günü 1’de ilk 1000 mg i.v. ve Çalışma günü 15’te ikinci 1000 mg i.v., 24. ve 26. haftalarda tekrarlanmıştır) ile tedavi gördü (bkz. bölüm 5.1).

Rituximabın PV’deki güvenlik profili, diğer onaylanmış otoimmün endikasyonlarda yerleşik güvenlik profiliyle tutarlıdır.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

PV Çalışmaları 1 ve 2’den gelen advers reaksiyonlar Tablo 7’de sunulmuştur. PV Çalışması 1’de ADR’ler, 24 aya kadar rituximab ile tedavi edilen PV hastaları arasında $\geq$ %5 oranında meydana gelen ve rituximab ile tedavi edilen grup ile standart doz prednizon grubu arasında insidans açısından $\geq$ %2 mutlak fark saptanan advers olaylar olarak tanımlanmıştır. Çalışma 1’deki ADR’ler nedeniyle hiçbir hastanın tedavisi kesilmemiştir. PV Çalışması 2’de ADR’ler rituximab kolundaki hastaların $\geq$ %5’inde meydana gelen advers olaylar olarak tanımlanmış ve ilişkili olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 7: PV Çalışması 1 (24 ay’a kadar) ve PV çalışması 2’de (52 haftaya kadar) rituximab ile tedavi edilen pemfigus vulgaris hastalarında advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	üst solunum yolu enfeksiyonu	herpes virüs enfeksiyonu, Herpes zoster, oral herpes, konjoktivit, nazofarenjit, oral kandidiyaz, idrar yolu enfeksiyonu	ciddi viral enfeksiyon ^{1 ve 2} , enteroviral meningoensefalit ¹
Benign, malign ve belirtilmemiş neoplazmlar (kistler ve polipler dahil)		cilt papillomu	
Psikiyatrik hastalıklar	kalıcı depresif bozukluk	majör depresyon, sinirlilik	
Sinir sistemi hastalıkları	baş ağrısı	baş dönmesi	
Kardiyak hastalıklar		taşikardi	
Gastrointestinal hastalıklar		üst karın ağrısı	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	alopesi	kaşıntı, ürtiker, cilt bozukluğu	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		kas iskelet ağrısı, artralji, sırt ağrısı	

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		tükenmişlik, asteni, ateş	
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürle ilgili komplikasyonlar	infüzyona bağlı reaksiyonlar ³		
¹ Pazarlama sonrası gözetim sırasında gözlemlenmiştir. ² Ayrıca aşağıdaki Enfeksiyonlar bölümüne de bakınız. ³ PV Çalışması 1 infüzyonla ilgili reaksiyonlar, her infüzyondan sonra planlanmış ziyarette toplanan semptomları ve infüzyonun yapıldığı gün veya bir gün sonra meydana gelen advers olayları içermektedir. En yaygın infüzyonla ilgili reaksiyon semptomları/PV Çalışması 1 için Tercih Edilen Terimler baş ağrısı, titreme, yüksek tansiyon, mide bulantısı, asteni ve ağrıyı içermektedir. En yaygın infüzyonla ilgili reaksiyon semptomları/PV Çalışması 2 için Tercih Edilen Terimler, dispne, eritem, hiperhidroz, kızarma/sıcak basması, hipotansiyon/düşük kan basıncı ve döküntü/ döküntü kaşıntısıdır.			

Seçilmiş advers reaksiyonlar

İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar

PV Çalışması 1’de infüzyonla ilgili reaksiyonlar yaygındır (%58). Neredeyse tüm infüzyonla ilgili reaksiyonlar hafif ila orta derecelidir. İnfüzyonla ilişkili reaksiyon yaşayan hastaların oranı sırasıyla, birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü infüzyonları takiben %29 (11 hasta), %40 (15 hasta), %13 (5 hasta) ve %10 (4 hasta)’dur. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar nedeniyle hiçbir hastanın tedavisi kesilmemiştir. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonların semptomları tip ve şiddet açısından RA ve GPA/MPA hastalarında görülenlere benzerdi.

PV Çalışması 2’de IRR’ler öncelikle ilk infüzyonda meydana gelmiştir ve IRR’lerin sıklığı sonraki infüzyonlarla azalmıştır: hastaların sırasıyla birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü infüzyonlarda %17,9, %4,5, %3 ve %3’ü IRR yaşamıştır. En az bir IRR yaşayan 11/15 hastada IRR’ların Derece 1 veya 2’dir. 4/15 hastada Derece ≥ 3 IRR’ler rapor edilmiş ve rituximab tedavisinin kesilmesine yol açmıştır; dört hastadan üçü ciddi (hayatı tehdit eden) IRR’ler yaşamıştır. İlk (2 hasta) veya ikinci (1 hasta) infüzyonda ciddi IRR’ler meydana gelmiştir, semptomatik tedavi ile düzelmiştir.

Enfeksiyonlar

PV Çalışması 1’de standart doz prednizon grubundaki 15 hasta (%42) ile karşılaştırıldığında, rituximab grubundaki 14 hasta (%37) tedaviye bağlı enfeksiyonlar yaşamıştır. Rituximab grubunda en sık rastlanan enfeksiyonlar herpes simplex ve zoster enfeksiyonları, bronşit, idrar yolu enfeksiyonu, mantar enfeksiyonu ve konjoktivit olmuştur. Rituximab grubunda üç hasta (%8) toplam 5 ciddi enfeksiyon yaşamıştır (pneumocystis jirovecii pnömonisi, enfektif tromboz, intervertebral diskite, akciğer enfeksiyonu, stafilokokal sepsis), standart-dozda prednizon grubunda ise bir hasta (%3) ciddi enfeksiyon (Pneumocystis jirovecii pnömonisi) yaşamıştır.

PV 2 Çalışmasında rituximab kolunda 42 hasta (%62,7) enfeksiyon yaşamıştır. Rituximab grubunda en sık rastlanan enfeksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofaranjit, oral

kandidiyaz ve idrar yolu enfeksiyonudur. Rituximab grubunda 6 hastada (%9) ciddi enfeksiyonlar görülmüştür.

Laboratuvar anormallikleri

PV 2 Çalışmasında rituximab kolunda infüzyon sonrasında lenfosit sayısında periferik T-hücresi popülasyonlarındaki azalmanın neden olduğu geçici düşüşlerin yanı sıra fosfor seviyelerinde de geçici düşüşler çok yaygın olarak gözlenmiştir. Bunların i.v. metilprednizolon premedikasyon infüzyonu ile indüklendiği kabul edilmiştir.

PV 2 Çalışmasında yaygın olarak düşük IgG seviyeleri, çok yaygın olarak düşük IgM seviyeleri gözlenmiştir; bununla birlikte, düşük IgG veya IgM gelişmesinden sonra ciddi enfeksiyon riskinde artış olduğuna dair bir 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 (TÜFAM)'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

İnsanlar ile yürütülen klinik çalışmalarda intravenöz rituximab formülasyonunun onaylanan dozundan daha yüksek dozlar ile deneyim kısıtlıdır. Bugüne kadar insanlarda test edilen en yüksek intravenöz rituximab dozu, KLL hastaları ile yürütülen doz artırma çalışmasında test edilen 5.000 mg'dır (2.250 mg/m²). Ek bir güvenlik sinyali tespit edilmemiştir.

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikorlar

ATC kodu: L01FA01

Bu ürün bir biyobenzerdir.

Etki mekanizması

Rituximab spesifik olarak bir nonglikolize fosfoprotein olan CD20 adlı transmembran antijenine bağlanan kimerik fare/insan monoklonal antikorudur. Bu antijen pre-B ve olgun B lenfositlerinde bulunur ancak hematopoetik kök hücrelerde, pro-B hücrelerde, normal plazma hücrelerinde veya diğer normal dokuda bulunmaz. Tüm B hücreli Hodgkin-dışı lenfomaların (NHL)>%95'inde bu antijene rastlanır. Antikora bağlandıktan sonra CD20 hücre içine

alınmaz veya hücre membranından çevreye yayılmaz. CD20 plazmada serbest antijen olarak dolaşmaz ve dolayısıyla antikora bağlanmak için yarışmaz.

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

Periferdeki B hücre sayısı ilk 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 (indüksiyon tedavisinden sonra 23 aylık medyan iyileşme süresine kadar), genellikle tedavi tamamlandıktan sonraki 12 ay içinde de normal düzeylere döner (bkz. bölüm 4.8 Hemato-Onkoloji klinik çalışmaları). Romatoid artrit hastalarında, 14 gün arayla iki 1000 mg rituximab infüzyonunun ardından periferik kandaki B hücrelerinin hemen tükendiği gözlenmiştir. Periferik kan B hücre sayıları 24. haftadan itibaren artmaya başlamıştır ve rituximab monoterapi olarak veya metotreksat ile kombinasyon halinde uygulanmış olsa bile, hastaların çoğunda 40. haftaya kadar repopülasyon kanıtı gözlenmiştir. Hastaların küçük bir kısmında, son rituximab dozundan sonra 2 yıl veya daha fazla süren uzun süreli periferik B hücre tükenmesi görülmüştür. GPA ve MPA hastalarında, iki haftalık 375 mg/m² rituximab infüzyonu sonrasında periferik kan B-hücreleri 10 hücre/mcL'nin altına düşmüştür ve 6 ay boyunca hastaların çoğunda aynı seviyede kalmıştır. Hastaların çoğu (%81), 12. ayda >10 hücre/mcL sayısı ile, 18. ay itibarıyla hastaların %87'sine çıkarak B hücre geri dönüşü işaretleri göstermiştir.

Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemide klinik deneyim

Foliküler lenfoma

Monoterapi

Başlangıç tedavisi, haftada bir uygulama, toplam 4 doz

Ana çalışmada, nüksetmiş veya kemorezistan düşük seviyeli ya da foliküler B hücreli NHL'ye sahip 166 hastaya haftada bir, toplam dört doz olarak i.v. infüzyon halinde 375 mg/m² rituximab verilmiştir. ITT popülasyonunda genel yanıt oranı (GYO) %48 (%95 GA %41-%56) olup tam yanıt (TY) oranı %6 ve kısmi yanıt (KY) oranı %42 olarak gerçekleşmiştir. Yanıt veren hastalarda hastalığın ilerlemesine kadar geçen medyan süre (TTP) 13 ay'dır. Yapılan bir alt-grup analizinde GYO, IWF B, C ve D histolojik alt-tiplerinde IWF A alt-tipine kıyasla daha yüksek (%58'e karşılık %12), en büyük lezyonu <5 cm olan hastalarda, >7 cm olan hastalara kıyasla daha yüksek (%53'e karşılık %38) ve kemorezistan nüks grubu ile karşılaştırıldığında kemoduyarlı nüks hastalarında (yanıt süresi <3 ay olarak tanımlanır) daha yüksek (%22'ye karşılık %50) bulunmuştur. Önceden otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) ile tedavi edilmiş hastalarda GYO %78 iken, OKİT tedavisi görmeyenlerde %43 olmuştur. Yaş, cinsiyet, lenfoma derecesi, başlangıçtaki tanı, büyük hacimli hastalık varlığı ya da yokluğu, normal ya da yüksek LDH düzeyleri veya ektranodal hastalık varlığının rituximaba karşı verilen yanıt üzerinde istatistik olarak anlamlılık (Fisher'in kesin testi) taşıyan bir etkisi bulunmamaktadır. Yanıt oranları ile kemik iliği tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı kaydedilmiştir. Kemik iliği tutulumu olan hastaların %40'ı yanıt verirken, kemik iliği tutulumu olmayan hastaların %59'u yanıt vermiştir.

($p=0,0186$). Histolojik tip, başlangıçta bcl-2 pozitifliği, son kemoterapiye karşı direnç ve ağır hastalık faktörlerinin prognostik faktörler olarak tanımlandığı kademeli lojistik regresyon analizi bu bulguyu desteklememiştir.

Başlangıç tedavisi, haftada bir uygulama, toplam 8 doz

Çok merkezli, tek kollu bir çalışmada nüksetmiş veya kemorezistan, düşük dereceli veya foliküler B hücreli NHL'si olan 37 hastaya, toplam sekiz doz olacak şekilde, i.v. infüzyon yoluyla haftada bir kere 375 mg/m² rituximab verilmiştir. GYO %57 (%95 GA %41–%73; TY %14, KY %43) ve medyan TTP 19,4 ay (aralık 5,3 ila 38,9 ay) bulunmuştur.

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

Üç çalışmanın bir araya getirilmiş verilerinde, nüksetmiş veya kemorezistan, bulky hastalık (tek lezyon ≥ 10 cm çapında) özelliklerini taşıyan düşük dereceli veya foliküler B hücreli NHL'si olan 39 hastaya toplam dört doz, haftada bir kere 375 mg/m² rituximab, i.v. infüzyon yoluyla verilmiştir. GYO %36 (%95 GA %21–%51; TY %3, KY %33) ve yanıt veren hastalarda medyan TTP 9,6 ay olmuştur (aralık 4,5 ila 26,8 ay).

Tekrarlanan tedavi, haftada bir uygulama, toplam 4 doz

Çok merkezli, tek kollu bir çalışmada, önceki bir rituximab küründe objektif klinik yanıt alınan, nüksetmiş veya kemorezistan düşük evreli veya foliküler B hücreli NHL'si olan 58 hasta toplam dört doz, haftada bir kere, i.v. infüzyon yoluyla 375 mg/m² rituximab ile yeniden tedavi edilmiştir. Hastaların üçü çalışmaya kaydolmadan önce iki seans rituximab tedavisi gördüğünden, bunlara çalışmada üçüncü bir seans uygulanmıştır. Çalışmada iki hasta, iki kez yeniden tedavi edilmiştir. Çalışmadaki 60 yeniden tedavi vakasında, yanıt veren hastalar için GYO %38 (%95 GA %26–%51; TY %10, KY %28) ve yanıt veren hastalarda projekte edilen ortalama TTP, 17,8 ay (aralık 5,4 ila 26,6 ay) olmuştur. Bu değerler, önceki rituximab küründe elde edilen sonuçlar (12,4 ay) ile olumlu yönde karşılaştırılabilir niteliktedir.

Kemoterapi ile kombinasyon halinde başlangıç tedavisi

Randomize, açık tasarımlı bir çalışmada, daha önce tedavi görmemiş foliküler lenfoması olan 322 hasta, 8 kür, her 3 haftada bir CVP kemoterapisi (siklofosamid 750 mg/m², 1. gün maksimum 2 mg doza kadar, vinkristin 1,4 mg/m² ve 1-5. gün arasında prednizolon 40 mg/m²/gün) ya da CVP ile kombinasyon halinde rituximab 375 mg/m² (R-CVP) alacak şekilde randomize edilmiştir. Rituximab her tedavi kürünün ilk gününde uygulanmıştır. Toplam 321 hasta (162 R-CVP, 159 CVP) tedavi görmüş ve etkililik bakımından analiz edilmiştir.

Hastaların medyan takip süresi 53 aydır. R-CVP, primer sonlanma noktası olan tedavi başarısızlığına kadar geçen süre açısından CVP'ye göre önemli bir üstünlük sağlamıştır (27 aya karşılık 6,6 ay, $p < 0,0001$, log-sıra testi). Tümör cevabı bulunan hastaların oranı (TY, TYo, KY), R-CVP grubunda (%80,9) CVP grubundan (%57,2) önemli oranda daha yüksek olmuştur ($p < 0,0001$, Ki-Kare testi). R-CVP ile yapılan tedavi, hastalık ilerlemesi veya ölüme kadar geçen süreyi belirgin bir şekilde artırmıştır (33,6 ay ve 14,7 ay) ($p < 0,0001$, log-sıra testi). R-CVP grubunda medyan yanıt süresi 37,7 ayken, CVP grubunda bu süre 13,5 ay olarak bulunmuştur ($p < 0,0001$, log-sıra testi).

Genel sağkalım açısından tedavi grupları arasındaki farklılık güçlü bir klinik yarar göstermiştir (p=0,029, log-sıra testi): 53. aydaki sağkalım oranları R-CVP grubunda %80,9 iken, CVP grubunda %71,1'dir.

CVP dışındaki kemoterapi rejimleriyle (CHOP, MCP, CHVP/İnterferon- α) yapılan diğer 3 çalışmadan elde edilen sonuçlar yanıt oranlarında ve zamana bağlı parametrelerde olduğu gibi genel sağkalımda da belirgin iyileşmeler göstermiştir. Bu dört çalışmadan elde edilen anahtar sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmektedir.

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

Çalışma	Tedavi, n	Medyan takip süresi, ay	GYO, %	TY, %	Medyan TTF/PFS/EFS ay	OS oranları, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Medyan TTP: 14,7 33,6 p<0,0001	53 ay 71,1 80,9 p=0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Medyan TTF: 2,6 yıl Ulaşılamamıştır p < 0,001	18 ay 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Medyan PFS: 28,8 Ulaşılamamıştır p < 0,0001	48 ay 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Medyan EFS: 36 Ulaşılamamıştır p<0,0001	42 ay 84 91 p=0,029

Kısaltmalar:

EFS: Olaysız sağkalım

TTP: Progresyona veya ölüme kadar geçen süre

PFS: Progresyonsuz sağkalım

TTF: Tedavinin başarısızlığına kadar geçen süre

OS oranları: Analiz zamanlarında genel sağkalım oranları

İdame tedavisi

Önceden tedavi edilmemiş foliküler lenfoma

Prospektif, açık etiketli, uluslararası, çok merkezli bir faz III çalışmada 1.193 daha önce tedavi edilmemiş ileri seviye foliküler lenfoma hastası, R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) veya R-FCM (n=44) ile indüksiyon tedavisi almıştır. 1.018'i rituximab idame tedavisine (n=505) veya gözleme (n=513) randomize edilmiş olan toplam 1.078 hasta indüksiyon tedavisine yanıt vermiştir. İki tedavi grubu, başlangıç karakteristiklerine ve hastalık durumuna göre iyi dengelenmiştir. Rituximab idame tedavisi, maksimum iki sene süresince ya da

hastalık ilerleyene kadar, iki ayda bir 375 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda verilen tek rituximab uygulamasından ibarettir.

Randomizasyondan 25 aylık bir medyan gözlem süresinde yapılan, önceden belirlenmiş bir primer analiz sırasında, önceden tedavi edilmemiş foliküler lenfoma hastalarında gözleme kıyasla rituximab ile idame tedavisi araştırmacı tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PFS) primer sonlanım noktasında klinik olarak anlamlı ve istatistiksel olarak dikkate değer bir gelişme ile sonuçlanmıştır (bkz. Tablo 9).

Primer analizde rituximab ile idame tedavisiyle, sekonder sonlanım noktaları olan olaysız sağkalım (EFS), bir sonraki anti-lenfoma tedavisine kadar geçen süre (TNLT), bir sonraki kemoterapiye kadar geçen süre (TNCT) ve toplam yanıt oranında (ORR) dikkate değer yarar sağlanmıştır (Tablo 9).

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

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

	Primer analiz (medyan takip: 25 ay)		Sonuç analizi (medyan takip: 9 yıl)	
	Gözlem N=513	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 geçen sağkalım (medyan)	38 ay	NR	4,04 yıl	9,25 yıl
log- sıra p değeri	<0,0001		<0,0001	
risk oranı (%95 GA)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
risk azalması	%46		%36	
TNLT (medyan)	NR	NR	6,11 yıl	NR
log- sıra p değeri	0,0003		<0,0001	
risk oranı (%95 GA)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
risk azalması	%39		%34	
TNCT (medyan)	NR	NR	9,32 yıl	NR
log- sıra p değeri	0,0011		0,0004	
risk oranı (%95 GA)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
risk azalması	%40		%39	
Genel yanıt oranı*	%55	%74	%61	%79

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

*İdame/gözlemin sonunda; 73 aylık medyan takibine dayanan son analiz sonuçları.

FU:Takip; NR: klinik veri kesimi zamanında ulaşılamamıştır, TNCT: bir sonraki kemoterapiye kadar geçen süre; TNLT: bir sonraki anti-lenfoma tedavisine kadar geçen süre;

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

Relaps / Refrakter Foliküler Lenfoma

Prospektif, açık etiketli, uluslararası, çok merkezli bir faz III çalışmada 465 relaps/refrakter foliküler NHL hastası, CHOP (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 ulaşan toplam 334 hasta, ikinci aşamada rituximab idame tedavisi (n=167) veya gözlem koluna (n=167) randomize edilmiştir. Rituximab idame tedavisi, maksimum iki sene süresince ya da hastalık ilerleyene kadar, üç ayda bir 375 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda verilen tek rituximab uygulamasından ibarettir.

Son etkililik analizi, çalışmanın her iki bölümüne randomize edilen tüm hastaları içerir. İndüksiyon fazına randomize edilen hastaların 31 aylık medyan gözlem süresi sonunda, R-CHOP'ın, CHOP ile kıyaslandığında relaps/refrakter foliküler NHL hastalarının klinik sonuçlarını belirgin olarak iyileştirdiği görülmüştür (bkz. Tablo 10).

Tablo 10: İndüksiyon fazı: CHOP ile R-CHOP'ın 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: NR: ulaşılamamıştır; GYO: genel yanıt oranı; TY: tam yanıt; KY: kısmi yanıt; OS: genel sağkalım; PFS: progresyonsuz sağkalım

Çalışmanın idame fazına randomize edilen hastalar için medyan gözlem süresi, idame randomizasyonundan itibaren 28 aydır. Rituximab ile idame tedavisi, sadece gözlem koluna kıyasla, primer sonlanma noktası olan PFS'de (idame randomizasyonundan nükse, hastalık

ilerlemesine ya da ölüme kadar olan süre) klinik olarak anlamlı ve istatistiksel olarak belirgin düzelme ile sonuçlanmıştır ($p<0,0001$, log-sıra testi). Medyan PFS, rituximab idame kolunda 42,2 ayken gözlem kolunda 14,3 aydır. Cox regresyon analizi kullanıldığında, hastalık ilerlemesi ya da ölüm riski, rituximab idame tedavisi ile gözleme göre %61 oranında azalmıştır (%95 GA; %45-%72). 12 ayda Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanan progresyonsuz oranlar, rituximab idame grubunda %78 iken gözlem grubunda %57'dir. Genel sağkalım analizi, rituximab idamesinin, gözleme göre belirgin fayda sağladığını kanıtlamıştır. Rituximab idame tedavisi, ölüm riskini %56 azaltmıştır (%95 GA; %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	NR	NR	0,0039	%56
Yeni lenfoma tedavisine kadar geçen süre	20,1	38,8	<0,0001	%50
Hastalıksız sağkalım ^a	16,5	53,7	0,0003	%67
Alt Grup Analizi				
PFS				
CHOP	11,6	37,5	<0,0001	%71
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	%46
TY	14,3	52,8	0,0008	%64
KY	14,3	37,8	<0,0001	%54
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	%55
R-CHOP	NR	NR	0,0482	%56

NR: ulaşılamamıştır; ^a: sadece TY'ye ulaşan hastalar için

Rituximab idame tedavisinin faydası, indüksiyon rejimi (CHOP ya da R-CHOP) ya da indüksiyon tedavisine verilen yanıtların niteliğiyle (TY ya da KY) ilgili olmaksızın tüm alt gruplarda analiz edilmiştir (Tablo 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. Rituximab idame tedavisi ayrıca, çalışmanın indüksiyon fazında toplam sağkalım açısından CHOP'a yanıt veren hastalarda ve R-CHOP'a yanıt veren hastalarda klinik açıdan anlamlı fayda sağlamıştır.

Yetişkin Difüz büyük B hücreli Hodgkin-dışı lenfoma (DBBHL)

Randomize, açık tasarımlı bir çalışmada, difüz büyük B hücreli lenfoması olan önceden tedavi görmemiş, yaşları 60 ile 80 arası değişen 399 hastaya, sekiz kür boyunca her üç haftada bir standart CHOP kemoterapisi (1. günde siklofosamid 750 mg/m², doksorubisin 50 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² ile maksimum 2 mg'a kadar ve 1-5. günlerde prednizolon 40 mg/m²/gün)

veya 375 mg/m² rituximab + CHOP (R-CHOP) verilmiştir. Rituximab tedavi kürünün birinci gününde uygulanmıştır.

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

Tüm sekonder parametrelerin analizi (yanıt oranları, progresyonsuz sağkalım, hastalıksız sağkalım, yanıt süresi), CHOP ile karşılaştırıldığında R-CHOP tedavisinin etkisini doğrulamıştır. 8. kürden sonra tam yanıt oranı, R-CHOP grubunda %76,2 ve CHOP grubunda %62,4 bulunmuştur (p=0,0028). Hastalığın ilerleme riski %46 ve nüks riski %51 oranında azaltılmıştır. Tüm hasta alt gruplarında (cinsiyet, yaş, yaşa göre ayarlanmış IPI, Ann Arbor evresi, ECOG, Beta 2 Mikroglobulin, LDH, Albümin, B-semptomları, büyük hacimli hastalık, ektranodal hastalık, kemik iliği tutulumu), olaysız sağkalım ve genel sağkalıma ilişkin risk oranları (R-CHOP'ye karşılık CHOP) sırasıyla 0,83 ve 0,95'den daha az bulunmuştur. Yaşa göre ayarlanmış IPI'ye göre R-CHOP, hem yüksek hem de düşük risk taşıyan hastalarda, sonuçta ulaşılan iyileşme düzeyiyle ilişkili bulunmuştur.

Klinik laboratuvar bulguları

İnsan anti-fare antikoru (HAMA) açısından değerlendirilen 67 hastanın hiçbirisi için yanıt bildirilmemiştir. Anti-ilâç antikoru (ADA) açısından değerlendirilen 356 hastanın %1,1'i (4 hasta) pozitif çıkmıştır.

Kronik lenfositik lösemi

Açık etiketli randomize iki çalışmada, daha önce tedavi görmemiş toplam 817 KLL hastası ve 552 relaps/refrakter KLL hastası, 6 kür için 4 haftada bir FC kemoterapi (fludarabin 25mg/m², siklofosfamid 250 mg/m², 1-3. günler) veya FC ile kombinasyon halinde rituximab (R-FC) alacak şekilde randomize edilmiştir. Rituximab, ilk kür sırasında kemoterapiden bir gün önce 375 mg/m² dozunda ve sonraki her tedavi kürünün 1. gününde 500 mg/m² dozunda uygulanmıştır. Etkililik için birinci basamak çalışmasında (Tablo 12a) ve (Tablo 12b) toplam 810 hasta (403 R-FC, 407 FC), relaps/refrakter çalışmada da (Tablo 13) 552 hasta (276 R-FC, 276 FC) analiz edilmiştir.

Birinci basamak çalışmasında 48,7 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 löseminin birinci basamak tedavisi- Tek başına FC'ye kıyasla rituximab +FC için etkililik sonuçlarına genel bakış – 48,1 aylık medyan gözlem süresi

Etkililik Parametresi	Olaya Kadar Geçen Medyan Süre için Kaplan-Meier Tahmini (Ay)			Risk azaltımı
	FC (N=409)	R-FC (N=408)	Log-Sıra p değeri	
Progresyonsuz sağkalım (PFS)	32,8	55,3	<0,0001	%45
Genel Sağkalım	NR	NR	0,0319	%27
Olaysız Sağkalım	31,3	51,8	<0,0001	%44
Yanıt oranı (TY, nKY veya KY) TY oranları	%72,6	%85,8	<0,0001	n.a.
	%16,9	%36,0	<0,0001	n.a.
Yanıt süresi*	36,2	57,3	<0,0001	%44
Hastalıksız sağkalım (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	%31
Yeni tedaviye kadar geçen süre	47,2	69,7	<0,0001	%42

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

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

**: Yalnızca TY elde edilen hastalar için geçerlidir.

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

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

GA: Güven aralığı

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

Tablo 13: Relaps/refrakter kronik lenfositik löseminin 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
Hastalıksız 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.

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

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

Pediyatrik popülasyon

Daha önce tedavi görmemiş ileri evre CD20 pozitif DBBHL/BL/BAL/BLL olan pediyatrik hastalarında tek başına veya rituximab ile kombinasyon halinde Lymphome Malin B (LMB) kemoterapisinin (kortikosteroidler, vinkristin, siklofosfamid, yüksek doz metotreksat, sitarabin, doksorubisin, etoposid ve üçlü ilaç [metotreksat/sitarabin/kortikosteroid] intratekal tedavi) çok-merkezli, açık-etiketli, randomize bir çalışması yapılmıştır. İleri evre, yüksek LDH seviyesi ("B-yüksek"), [LDH > yetişkin normal değerlerinin enstitüsel üst sınırının iki katı (> Nx2)] veya herhangi bir evre IV veya BAL ile Evre III olarak tanımlanır. Hastalar, LMB şemasına göre LMB kemoterapisi (iki indüksiyon kürünün her biri sırasında ve iki konsolidasyon kürünün her biri sırasında bir) ile kombinasyon halinde LMB kemoterapisi veya 375 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda altı rituximab i.v. infüzyonu almak üzere randomize edilmiştir. Etkililik analizlerine bir tanesi 3 yaşından küçük olmak üzere toplam 328 randomize hasta dahil edilmiş ve LMB kemoterapisi ile birlikte rituximab almıştır.

İki tedavi kolu, LMB (LMB kemoterapisi) ve R-LMB'den (rituximab ile LMB kemoterapisi) temel özellikler açısından iyi dengelenmiştir. Hastaların ortalama yaşı LMB ve R-LMB kollarında sırasıyla 7 ve 8 dir. Hastaların yaklaşık yarısı Grup B'de (LMB kolunda %50,6 ve R-LMB kolunda %49,4), her iki kolda %39,6'sı Grup C1'de, LMB ve R-LMB kollarında sırasıyla %9,8'i ve % 11'i Grup C3'teydi. Murphy evrelendirmesine uygun olarak, hastaların çoğu ya BL evre III (LMB kolunda %45,7 ve R-LMB kolunda % 43,3) veya BAL, MS negatif (LMB kolunda %21,3 ve R-LMB kolunda % 24,4) idi. 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) MS tutulumu yoktur.

Birincil etkililik son noktası, EFS dir; burada bir olay, hangisi önce gerçekleşirse, ikinci CYVE küründen sonra kalıntıda canlı hücrelerin saptanmasıyla kanıtlandığı gibi ilerleyici hastalık, nüks, ikinci malignite, herhangi bir nedenden ölüm veya yanıt vermeme olarak tanımlanmıştır. İkincil etkililik sonlanım noktalarını ise OS ve CR (tam remisyon) dir.

Yaklaşık 1 yıllık medyan takip ile önceden belirlenmiş olan ara analizde EFS'nin birincil son noktasında klinik olarak anlamlı iyileşme gözlemlendi ve 1 yıllık oran tahminleri %94,2 (%95 GA, %88,5- %97,2) LMB kolunda R-LMB koluna karşı %81,5 (%95 GA, %73-% 87,8) ve ayarlanmış Cox HR 0,33 (%95 GA, 0,14 – 0,79). Bu sonuca dayalı olarak IDMC (bağımsız veri izleme komitesi) önerisi üzerine, randomizasyon durdurulmuş ve LMB kolundaki hastaların rituximab almak için çapraz geçiş yapmasına izin verilmiştir.

Birincil etkililik analizleri medyan takip süresi 3,1 yıl olan 328 randomize hastada gerçekleştirilmiştir. Bu analizin sonuçları Tablo 14'te verilmektedir.

Tablo 14: Birincil Etkililik Sonuçlarına Genel Bakış (ITT popülasyonu)

Analiz	LMB (N=164)	R-LMB (N=164)
EFS	28 vaka	10 vaka
	Tek- taraflı log-sıra testi p-değeri 0,0006	
	Ayarlanmış Cox HR 0,32 (%90 GA: 0,17, 0,58)	
3-yıllık EFS oranları	%82,3 (%95 GA: %75,7, %87,5)	%93,9 (%95 GA: %89,1, %96,7)
OS	20 ölüm	8 ölüm
	Tek- taraflı log-sıra testi p-değeri 0,0061	
	Ayarlanmış Cox HR 0,36 (%95 GA: 0,16, 0,81)	
3-yıllık 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, %97,0)	%94,0 (%95 GA: %88,8, %97,2)

Birincil etkililik analizi, ulusal grup, histoloji ve terapötik grup için ayarlanan bir Cox regresyon analizinden EFS HR 0,32 (%90 GA 0,17 – 0,58) ile tek başına LMB kemoterapisine kıyasla LMB kemoterapisine eklenen rituximabın bir EFS faydası olduğunu göstermiştir. İki tedavi grubu arasında CR'ye ulaşan hasta sayısında büyük bir fark gözlenmezken, LMB kemoterapisine eklenen rituximabın yararı OS'nin ikincil sonlanım noktasında OS HR 0,36 (%95 GA, 0,16 – 0,81) ile gösterilmiştir.

Avrupa İlaç Ajansı, foliküler lenfoma ve KLL'li pediatrik popülasyonun tüm alt gruplarında ve CD20 pozitif difüz büyük B hücreli lenfomalı pediatrik popülasyonda doğumdan 6 aylık olana kadar rituximab ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğundan feragat etmiştir.

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 artriti olan hastalar uygun hastalar olarak değerlendirilmiştir. Rituximab, 15 gün arayla iki i.v. infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Hastalar, MTX ile kombinasyon halinde 2 x 1.000 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 artırmıştır (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 (2x1.000 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 × 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*
Eklem boşluğunda daralma skoru	0,98	0,41**
Radyografik değişiklik görülmeyen hasta oranı	%46	%53, NS
Eroziv değişiklik görülmeyen hasta oranı	%52	%60, NS

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

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

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

Fiziksel fonksiyonlar ve yaşam kalitesi sonuçları

Tek başına metotreksat ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında rituximab ile tedavi edilen hastalarda yeti yitimi indeksi (HAQ-DI) ve yorgunluk (FACIT-Yorgunluk) skorlarında anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Ayrıca HAQ-DI’da (her bir toplam skorda >0,22 düzeyinde azalma olarak tanımlanmış) klinik olarak anlamlı en küçük değişim (MCID) gösteren RUXIENCE 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	0,1	-0,4***
%HAQ-DI MCID	%20	%51
FACIT-T’de ortalama değişiklik	-0,5	-9,1***
	n=197	n=294
SF-36 PHS’de ortalama değişiklik	0,9	5,8***
%SF-36 PHS MCID	%13	%48***
SF-36 MHS’de ortalama değişiklik	1,3	4,7**
%SF-36 MHS MCID	%20	%38*

†24 haftadaki sonuçlar

Primer zaman noktasında plasebodan anlamlı farklılık: *p<0,05, **p<0,001, ***p<0,0001

MCID HAQ-DI $\geq 0,22$, MCID SF-36 PHS $>5,42$, MCID SF-36 MHS $>6,33$

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

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

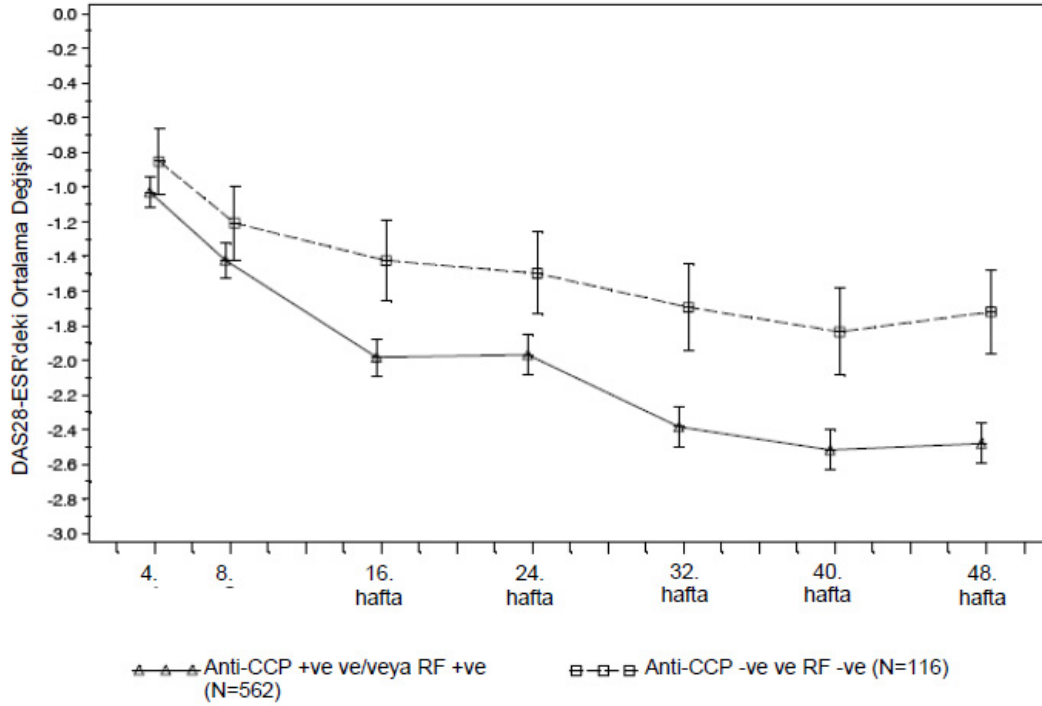
Rituximab ile tedavi edilen hastalarda etkililik sonuçları, tedaviye başlamadan önce antikor durumuna dayanılarak analiz edilmiştir. 24. haftada başlangıçta RF ve/veya anti-CCP için seropozitif olan hastalar, seronegatif hastalara kıyasla ACR20 ve 50 yanıtlarına ulaşma ihtimalinde anlamlı bir artış göstermiştir ($p=0,0312$ ve $p=0,0096$) (Tablo 18). Bu bulgular otoantikor seropozitifliğinin ACR70'e ulaşma ihtimalinde anlamlı bir artış sağladığı 48. haftada değişmiştir. 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 otoantikor durumuna göre etkililiğin özeti

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

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

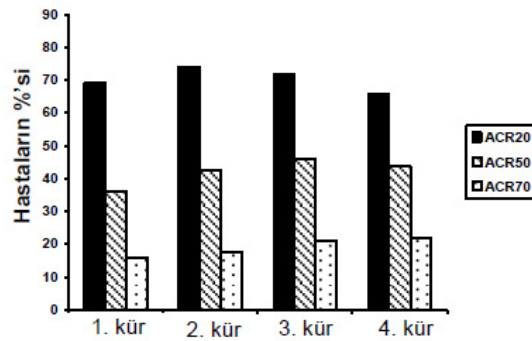
Şekil 1: Başlangıçtaki otoantikor durumuna dayanılarak başlangıça göre DAS28-ESR'deki değişiklik



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 RAS 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, vizit içi))



Klinik laboratuvar bulguları

Romatoid artritli toplam 3.095 hastadan 392'si (%12,7), klinik çalışmalarda rituximab tedavisinden sonra HACA açısından pozitif bulunmuştur. HACA'nın ortaya çıkışı, pek çok hastada klinik bozulma ya da izleyen infüzyonlara gösterilen reaksiyon riskinde artış ile ilişkili bulunmamıştır. HACA varlığı, izleyen kürlerin ikinci infüzyonundan sonraki alerjik veya infüzyona bağlı reaksiyonlar ile ilişkili olabilir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, otoimmün artritli pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında rituximab ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğundan feragat etmiştir. Pediyatrik kullanım ile ilgili bilgiler için Bölüm 4.2'ye bakınız.

Granümatöz polianjitis (Wegener's) (GPA) ve Mikroskobik polianjitis (MPA)'te Klinik Deneyim

Yetişkin remisyon indüksiyonu

GPA/MPA klinik çalışmasına (çalışma 1), ciddi aktif GPA(%75) ve MPA(%24)'sı 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) ve ardından azatioprin veya 4 hafta boyunca haftada bir rituximab (375 mg/m²) almak üzere 1:1 oranında randomize edilmişlerdi. 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 tamamlanmıştı.

Primer sonuç ölçütü 6. ayda tam remisyon sağlanmasıdır ve bu da Wegener Granüloatozisi için Birmingham Vaskülit Aktivite Skorunda (BVAS/WG) "0" ve glukokortikoid kullanımının bırakılması olarak tanımlanmaktadır. Tedavi farkı için önceden belirlenen non-inferiorite marjini yüzde 20 olarak saptanmıştır. Çalışma, 6. ayda tam remisyon açısından rituximabın siklofosfamide non-interferiote göstermiştir (Tablo 19).

Etkililik hem yeni teşhis konan hastalarda hem de nükseden hastalığı olan hastalarda gözlenmiştir (Tablo 20).

Tablo 19: 6. ayda tam remisyonla erişen hastaların yüzdesi (tedavi meyilli popülasyon)

	Rituximab(n=99)	Siklofosfamid (n=98)	Tedavi farkı (Rituximab - Siklofosfamid)
Oran	%63,6	%53,1	%10,6 %95,1 ^b GA (%-3,2, %24,3) ^a

GA = güven aralığı.

*En kötü durum isnadı

^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 koyulmuş hastalar	n=48	n=48	
Relaps görülen hastalar	n=51	n=50	
Tam remisyon			
Tüm hastalar	%63,6	%53,1	%10,6 (-3,2, 24,3)
Yeni teşhis koyulmuş 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

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

Laboratuvar Değerlendirmeleri

Çalışmada rituximab ile tedavi edilen toplam 99 hastanın 23'ü (%23) 18 aya kadar ADA açısından pozitif bulunmuştur. Rituximab ile tedavi edilen 99 hastanın hiçbirisi taramada ADA açısından pozitif değildir. Remisyon çalışmasının indüksiyonunda ADA varlığının güvenlik veya etkililik üzerinde belirgin bir eğilim veya olumsuz etkisi yoktur.

Yetişkin idame tedavisi

Hastalık remisyonundaki toplam 117 hasta (88'i GPA'lı, 24'ü MPA'lı ve 5'i renal-sınırlı ANCA ile ilişkili vaskülitli) prospektif, çok merkezli, kontrollü, açık etiketli bir çalışmada azatioprin (59 hasta) veya rituximab (58 hasta) almak üzere randomize edilmiştir. Dahil edilen hastalar 21 ila 75 yaşları arasındadır ve glukokortikoidler ve nabız siklofosfamid ile kombine tedaviden sonra yeni teşhis edilmiş veya tam remisyonunda nükseden hastalığı vardır. Hastaların çoğu tanı anında veya hastalıklarının seyri sırasında ANCA pozitifdir; histolojik olarak doğrulanmış nekrotizan küçük damar vaskülit ve klinik GPA veya MPA fenotipi veya renal sınırlı ANCA ile ilişkili vaskülit ya da her ikisi de vardır.

Remisyon indüksiyon tedavisi, araştırmacının takdirine göre uygulanan IV prednizonu, bazı hastalarda öncesinde metilprednizolon uygulaması ve 4 ila 6 ay sonra remisyon elde edilene

kadar siklofosfamid uygulaması içermiştir. O sırada ve son siklofosfamid uygulamasından sonra maksimum 1 ay içinde, hastalar rastgele ya rituximab (1. ve 15. Günlerde iki hafta arayla iki 500 mg IV infüzyonu) ve ardından 18 ay süreyle her 6 ayda bir 500 mg IV almak üzere) veya azatioprin (12 ay süreyle 2 mg/kg/gün dozunda, daha sonra 6 ay süreyle 1.5 mg/kg/gün dozunda ve son olarak 4 ay süreyle 1 mg/kg/gün dozunda oral olarak uygulanır (tedavinin kesilmesi bu 22 ayda sonra)) almak üzere atanmıştır. Prednizon tedavisi azaltılmıştır ve ardından randomizasyondan sonra en az 18 ay boyunca düşük bir dozda (günde yaklaşık 5 mg) tutulmuştur. Prednizon dozunun azaltılması ve 18. aydan sonra prednizon tedavisinin durdurulması kararı araştırmacının takdirine bırakılmıştır.

Tüm hastalar 28. aya kadar (son rituximab infüzyonu veya azatioprin dozundan sonra sırasıyla 10 veya 6 ay) takip edilmiştir. CD4+ T-lenfosit sayısı milimetre küpte 250'den az olan tüm hastalar için Pneumocystis jirovecii pnömoni profilaksisi gerekli olmuştur.

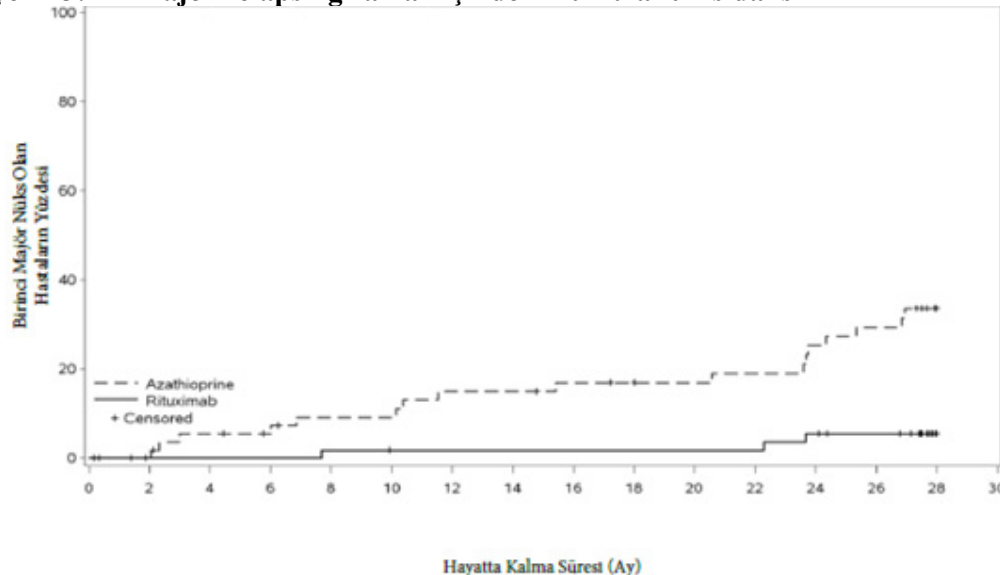
Birincil sonuç ölçütü, 28. ayda majör nüks oranıdır.

Sonuçlar

28. ayda, 3 hastada (%5) majör relaps (vaskülit aktivitesinin klinik ve/veya laboratuvar bulgularının ([BVAS] > 0) yeniden ortaya çıkması ile tanımlanan, organ yetmezliğine veya hasarına yol açabilecek veya yaşamı tehdit edebilecek) meydana gelmiştir. rituximab grubunda ve azatioprin grubunda 17 hasta (%29) (p=0.0007). Rituximab grubundaki yedi hastada (%12) ve azatioprin grubundaki sekiz hastada (%14) minör nüksler (hayatı tehdit etmeyen ve majör organ hasarı içermeyen) meydana gelmiştir.

Kümülatif insidans hızı eğrileri, rituximab hastalarında ilk majör relapsa kadar geçen sürenin 2. aydan itibaren daha uzun olduğunu ve 28. aya kadar devam ettiğini göstermiştir (Şekil 3).

Şekil 3: İlk major relapsing zaman içindeki kümülatif insidansı



Not: Hastalar, herhangi bir olay yaşamadıkları takdirde 28. ayda sansürlendi.

Laboratuvar değerlendirmeleri

İdame tedavisi klinik çalışmasında rituximab ile tedavi edilen hastaların toplam 6/34' ü (%18) ADA geliştirmiştir. İdame tedavisi klinik çalışmasında ADA varlığının güvenlilik veya etkililik üzerinde belirgin bir eğilim veya olumsuz etkisi olmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Polianjit (GPA) ve mikroskobik polianjit (MPA) ile granülomatozis alışması WA25615 (PePRS), şiddetli, aktif GPA veya MPA'sı olan 25 pediyatrik hastada (≥ 2 ila < 18 yaş) ok merkezli, açık etiketli, tek kollu, kontrolsüz bir çalışmadır. Çalışmadaki hastaların medyan yaşı: 14 yıl (aralık: 6-17 yıl) ve hastaların çoğu (20/25 [%80]) kadındı. Toplam 19 hastada (%76) GPA ve 6 hastada (%24) başlangıçta MPA vardı. Çalışmaya girişte on sekiz hasta (%72) yeni teşhis edilmiş hastalığa sahipti (13 hasta GPA'lı ve 5 hasta MPA'lı) ve 7 hastada nükseden hastalık vardı (6 hasta GPA'lı ve 1 hasta MPA'lı).

Çalışma tasarımı, toplamda en fazla 54 aya (4.5 yıl) kadar en az 18 aylık bir takip ile ilk 6 aylık bir remisyon indüksiyon aşamasından oluşmaktadır. Hastalar, ilk rituximab IV infüzyonundan önce en az 3 doz IV metilprednizolon (30 mg/kg/gün, 1 g/gün' geçmeyecek şekilde) almıştır. Klinik olarak gerekliyse, IV metilprednizolonun ek günlük dozları (e kadar) verilebilir. Remisyon indüksiyon rejimi, 1, 8, 15 ve 22 numaralı çalışma günlerinde oral prednizolon veya prednizon ile kombinasyon halinde 1 mg/kg/gün (maks 60 mg/gün) 6. ayda minimum 0.2 mg/kg/gün'e (maks. 10 mg/gün) azaltılabilir. Remisyon indüksiyon aşamasından sonra, hastalar, araştırmacının takdirine bağlı olarak, PVAS remisyonunu sürdürmek ve hastalık aktivitesini kontrol etmek (ilerleyici hastalık veya alevlenme dahil) veya ilk remisyonla ulaşmak için 6. Ayda veya sonrasında sonraki rituximab infüzyonlarını alabilirler.

25 hastanın tümü, 6 aylık remisyon indüksiyon fazı için haftada bir kez dört IV 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 (IV ve Oral):

Çalışma WA25615'teki 25 hastadan 24' (%96), 59rotocol tarafından tanımlanan oral steroid azaltımı sırasında 6. Ayda veya bu tarihe kadar oral glukokortikoid azaltımı 0.2 mg/kg/gün'e (veya 10 mg/gün'e eşit veya daha az, hangisi daha düşükse) ulaşmıştır.

1. haftadan (medyan = 45 mg prednizon eşdeğer dozu [IQR: 35-60]) 6. Aya (medyan = 7.5 mg [IQR: 4-10]) genel oral medyan glukokortikoid kullanımında bir azalma gözlenmiştir ve daha sonra bu düşüş devam etmiştir. 12. ayda (medyan = 5 mg [IQR: 2-10]) ve 18. Ayda (medyan = 5 mg [IQR: 1-5]).

1 haftadan (medyan = 45 mg prednizon eşdeğer dozu [IQR: 35-60]) 6. Ay'a (medyan = 7.5 mg [IQR: 4-10]) kadar medyan genel oral glukokortikoid kullanımında bir düşüş gözlenmiştir ve daha sonra 12. Ay (medyan = 5 mg [IQR: 2-10]) ve 18. Ayda (medyan = 5 mg [IQR: 1-5]) devam etmiştir.

Takip Tedavisi

Genel Çalışma Dönemi boyunca, hastalara 4 ila 28 arasında rituximab infüzyonu uygulanmıştır (4,5 yıla kadar [53,8 ay]). Hastalar, araştırmacının takdirine bağlı olarak yaklaşık her 6 ayda bir 375 mg/m² x 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: Çalışma WA25615 (PePRS) - 1, 2, 4, 6, 12 ve 18. Aylarda PVAS Remisyonu

Çalışma ziyareti	PVAS Remisyonunda Yanıt Verenlerin Sayısı* (yanıt oranı [%]) n=25	95% CI ^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 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 son noktalar için resmi bir istatistiksel test yapılmamıştır. Rituximab tedavisi (375 mg/m ² x 4 infüzyon) 6. aya kadar tüm hastalar için aynıdır. 6. Aydan sonraki takip tedavisi araştırmacının takdirindedir.		

Laboratuvar değerlendirmeleri

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

Pediyatrik GPA ve MPA klinik çalışmalarında ADA varlığının güvenlik veya etkililik üzerinde belirgin bir eğilim veya olumsuz etkisi olmamıştır.

Avrupa İlaç Ajansı (EMA), şiddetli, aktif GPA veya MPA'da 2 yaşından küçük pediyatrik popülasyonda rituximab ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğundan feragat etmiştir. Pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bölüm 4.2'ye bakınız.

Pemfigus vulgariste klinik deneyim

PV 1 Çalışması (Çalışma ML22196)

Kısa-süreli, düşük-dozda glukokortikoid (prednizon) tedavisiyle kombinasyon halinde rituximabın etkililiği ve güvenliliği, randomize açık etiketli, kontrollü, çok merkezli çalışmada orta ila şiddetli pemfiguslu (74 pemfigus vulgaris [PV] ve 16 pemfigus foliaceus [PF]) yeni tanı almış hastalarda değerlendirilmiştir. Hastalar 19 ila 79 yaşları arasındaydı ve daha önce pemfigus tedavisi almamıştı. PV popülasyonunda rituximab grubundaki 5 (%13) hasta ve standart prednizon grubundaki 3 (%8) hasta orta derecede hastalığa sahipti ve

rituximab grubunda 33 (%87) hasta ve standart doz prednizon grubunda 33 (%92) hasta Harman kriterlerinde tanımlanan hastalık şiddetine göre ciddi hastalığa sahipti.

Hastalar başlangıçtaki hastalık şiddetine göre (orta veya şiddetli) gruplara ayrılmıştır ve rituximab ve düşük doz prednizon veya standart doz prednizon almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Rituximab grubuna randomize edilen hastalar, orta derecede hastalıkları var ise 3 ay boyunca azaltarak devam eden 0,5 mg/kg/gün oral prednizon ile kombinasyon halinde veya, şiddetli hastalıkları var ise 6 ay boyunca azaltarak devam eden 1mg/kg/gün oral prednizon ile kombinasyon halinde 1. Çalışma Günü'nde 1000 mg'lık bir rituximab intravenöz infüzyonu ve 15. Çalışma Günü'nde 1000 mg'lık ikinci bir rituximab intravenöz infüzyonu almıştır. Rituximab 500 mg idame infüzyonları 12. ve 18. aylarda uygulanmıştır. Standart doz prednizon grubuna randomize edilen hastalara orta derecede hastalıkları varsa 12 ayda azaltılarak ilk 1 mg/kg/gün oral prednizon veya şiddetli hastalıkları varsa 18 ay boyunca oral prednizon azaltılarak verilmiştir. Rituximab grubunda nükseden hastalar, yeniden başlanan veya artırılan prednizon dozu ile kombinasyon halinde ilave 1000 mg rituximab infüzyonu alabildiler. İdame ve relaps infüzyonları, önceki infüzyonu takiben 16 haftadan daha kısa sürede uygulanmamıştır.

Çalışmanın birincil amacı, 24. ayda iki ay veya daha fazla prednizon tedavisi kullanılmadan tam remisyonda (tam epitelizasyon ve yeni/veya yerleşik lezyonların yokluğu) (≥ 2 ay için CRoff)

PV Çalışması 1 Sonuçları

Çalışmada PV hastalarında 24. ayda CRoff ≥ 2 ayda standart doz prednizona kıyasla rituximab ve düşük doz prednizonun istatistiksel olarak anlamlı sonuçlarını göstermiştir (bkz. Tablo 22).

Tablo 22: 24. Ayda iki ay veya daha fazla süre kortikosteroid tedavisi ile tam remisyona ulaşan PV hastalarının yüzdesi (Tedavi Amaçlı Popülasyon-PV)

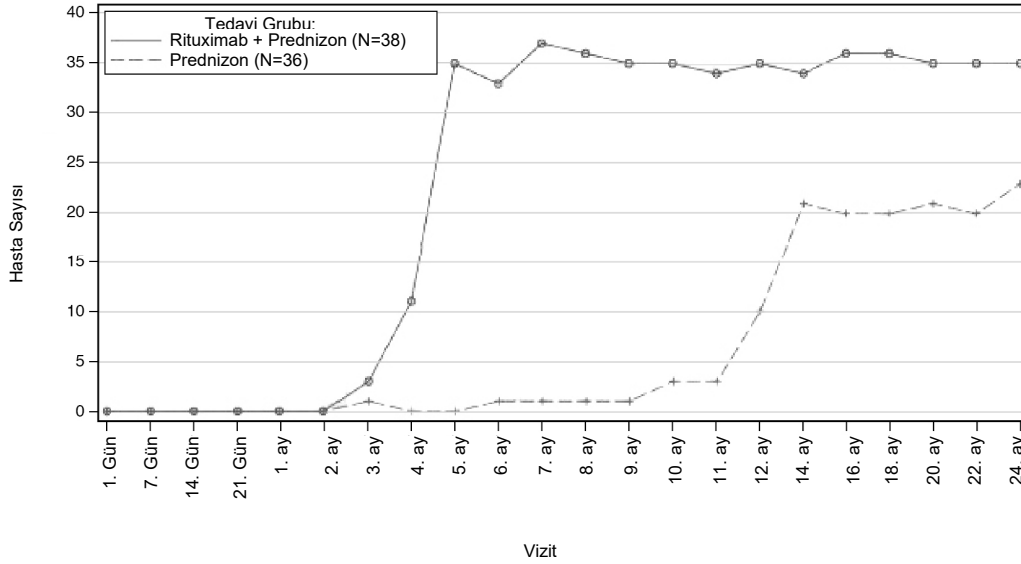
	Rituximab+Prednizon N=38	Prednizon N=36	p-değeri ^a	%95 GA^b
Yanıt verenlerin sayısı (yanıt oranı [%])	34 (%89,5)	10 (%27,8)	< 0,0001	%61,7 (38,4, 76,5)

^a p-değeri Fisher'in orta-p düzeltilmeli kesin testinden alınmıştır.

^b %95 güven aralığı Newcombe aralığı ile düzeltilmiştir.

24 aylık tedavi süresi boyunca standart doz prednizon hastalarına kıyasla, prednizon tedavisi görmeyen veya minimal tedavi gören (günde 10 mg veya daha az prednizon dozu) rituximab + düşük doz prednizon hastalarının sayısı, rituximabın steroidden koruyucu bir etkisi olduğunu göstermektedir (Şekil4).

Şekil 4: Zaman içinde minimal kortikosteroid ($\leq 10\text{mg/gün}$) tedavisi gören veya bırakan hasta sayısı



Post-hoc geriye dönük laboratuvar değerlendirmesi

Rituximab ile tedavi edilen PV'li toplam 19/34 (%56) hasta, 18 aya kadar ADA antikorları için pozitif test yapmıştır. Rituximab ile tedavi edilen PV hastalarında ADA oluşumunun klinik önemi belirsizdir.

PV Çalışması 2 (Çalışma WA29330)

Randomize, çift-kör, çift-plasebo, aktif komparatörlü, çok-merkezli bir çalışmada, günde 60-120 mg alan orta-şiddetli PV'li hastalarda rituximabın mikofenolat mofetil (MMF) ile karşılaştırıldığında etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Çalışmaya girişte oral prednizon veya eşdeğeri (1,0-1,5 mg/kg/gün) ve 1. günde 60 veya 80 mg/gün doza ulaşacak şekilde azaltılmıştır. Hastaların önceki 24 ay içinde doğrulanmış bir PV teşhisi ve orta ila şiddetli hastalık kanıtı (toplam Pemfigus Hastalık Alanı İndeksi, PDAI, aktivite skoru ≥ 15 olarak tanımlanmıştır) vardı.

Yüz otuz beş hasta 24. haftaya kadar prednizonu 0 mg/gün azaltmak amacıyla 60 veya 80 mg oral prednizon ile kombinasyon halinde 1. gün, 15. gün, 24. hafta ve 26. haftada uygulanan 1.000 mg rituximab veya 52 hafta boyunca oral 2 g/gün MMF tedavisine randomize edilmiştir.

Bu çalışmanın birincil etkililik amacı; 52. haftada 0 mg/gün prednizon veya eşdeğerini alırken ve bu yanıtı 52 haftalık tedavi süresi boyunca en az 16 ardışık hafta boyunca korurken, MMF ile karşılaştırıldığında rituximabın etkililiğini, yeni aktif lezyonu olmayan lezyonların iyileşmesini sağlamak olarak tanımlanan (yani, PDAI aktivite skoru 0) sürekli tam remisyon sağlamada değerlendirmektir.

PV Çalışması 2 Sonuçları

Çalışma, PV hastalarında 52. haftada ≥ 16 haftada CRoff kortikosteroidine ulaşmada oral kortikosteroidlerin azaltılan kürü ile kombinasyon halinde MMF'e göre rituximabın

üstünlüğünü göstermiştir (Tablo 23). mITT popülasyonundaki hastaların çoğuna yeni tanı konmuştur (%74) ve hastaların %26'sında yerleşik hastalık vardır (hastalık süresi ≥ 6 ay ve PV için önceden tedavi gördü) .

Tablo 23: 52. Haftada 16 Hafta veya Daha Fazla Kortikosteroid Tedavisi Dışında Tam Remisyon Sağlayan PV Hastalarının Yüzdesi (Tedavi-Amaçlı Popülasyonu Değiştirilmiştir)

	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 edilen hastalar	19 (%39,6)	4 (%9,1)		
Yerleşik hastalığı olan hastalar	6 (%42,9)	2 (%10,5)		
MMF: mikofenolat mofetil; CI: Güven Aralığı Yeni teşhis edilen hastalar = hastalık süresi < 6 ay veya PV için önceden tedavi görmemiş Yerleşik hastalığı olan hastalar= hastalık süresi ≥ 6 ay ve PV için önceden tedavi görmüş hastalar p-değeri için Cochran-Mantel-Haenszel testi kullanılmıştır.				

Tüm ikincil parametrelerin analizi (kümülatif oral kortikosteroid dozu, toplam hastalık alevlenme sayısı ve Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi ile ölçüldüğü üzere sağlıkla ilişkili yaşam kalitesindeki değişiklik dahil), MMF'ye kıyasla rituximabın istatistiksel olarak anlamlı sonuçlarını doğrulamıştır. İkincil sonlanım noktaların test edilmesi, çeşitlilik açısından kontrol edilmiştir.

Glukokortikoid maruziyeti

Rituximab ile tedavi edilen hastalarda kümülatif oral kortikosteroid dozu önemli ölçüde daha düşüktür. 52. haftada medyan (min, maks) kümülatif prednizon dozu, MMF grubunda 4005 mg (900, 19920) ile karşılaştırıldığında rituximab grubunda 2775 mg (450, 22180) olmuştur (p=0,0005).

Hastalığın alevlenmesi

MMF ile karşılaştırıldığında rituximab ile tedavi edilen hastalarda toplam hastalık alevlenme sayısı önemli ölçüde daha düşüktür (6'ya karşı 44, p<0,0001) ve en az bir hastalık alevlenmesi olan daha az hasta vardır (%8,1'e karşı %41,3).

Laboratuvar değerlendirmeleri

52. haftaya kadar, toplam 20/63 (%31,7) (19 tedaviyle indüklenen ve 1 tedaviyle güçlendirilen) rituximab ile tedavi edilen PV hastalarının ADA testi pozitif çıkmıştır. PV Çalışması 2'de ADA varlığının güvenlik ve etkililik üzerinde belirgin olumsuz bir etkisi olmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim

Hodgkin-dışı Lenfoma

Tekli ajan olarak ya da CHOP tedavisi ile kombinasyon halinde tek veya çok sayıda rituximab infüzyonu alan (uygulanan rituximab dozları 100 ile 500 mg/m² arasında değişmiştir) 298 NHL hastasında yürütülen bir popülasyon farmakokinetiği analizi temelinde, spesifik olmayan klerens (CL₁), B hücreleri veya tümör yüküne katkıda bulunması olası spesifik klerens (CL₂) ve santral kompartıman dağılım hacmi (V₁) için tipik popülasyon tahminleri sırasıyla 0,14 L/gün, 0,59 L/gün ve 2,7 L'dir. Rituximabın hesaplanan medyan terminal eliminasyon yarılanma ömrü 22 gündür (aralık, 6,1 ila 52 gün). Başlangıç CD19-pozitif hücre sayımları ve ölçülebilir tümör lezyonlarının boyutu, 4 haftalık doz boyunca intravenöz infüzyon olarak 375 mg/m² verilen 161 hastadan verilerde rituximabın CL₂'sindeki değişkenliğin bir kısmına katkıda bulunmuştur. Daha yüksek CD19-pozitif hücre sayımlarına veya tümör lezyonlarına sahip hastalar daha yüksek CL₂'ye sahiptir. Bununla birlikte, CD19-pozitif hücre sayımları ve tümör lezyon boyutu için düzeltme sonrası CL₂ için bireyler arası değişkenliğin büyük kısmı devam etmiştir. V₁ vücut yüzey alanı (BSA) ve CHOP tedavisine göre değişmiştir. Sırasıyla BSA'daki aralık (1,52 ila 2,32 m²) ve eşzamanlı CHOP tedavisinin katkıda bulunduğu V₁'deki bu değişkenlik (%27,1 ve %19,0) nispeten küçüktür. Yaş, cinsiyet ve WHO performans durumu rituximabın farmakokinetiği üzerinde bir etkiye sahip değildir. Bu analiz test edilen kovaryatlardan herhangi biri ile rituximab dozunun ayarlanmasının farmakokinetik değişkenliğinde anlamlı bir azalma ile sonuçlanmasının beklenmediğini düşündürmektedir.

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

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

6 kür 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

Pediyatrik DBBHL/BL/BAL/BLL'yi inceleyen klinik çalışmada farmakokinetik 3 yaş ve üzeri 35 hastadan oluşan bir alt grupta incelenmiştir. Farmakokinetik iki yaş grubu arasında karşılaştırılabilir (≥3 ila <12 yaş vs. ≥12 ila <18 yaş). İki indüksiyon kürünün (kür 1 ve 2) her birinde 375 mg/m²'lik iki rituximab IV infüzyonu ve ardından konsolidasyon kürlerinin her birinde (kür 3 ve 4) 375 mg/m²'lik bir rituximab IV infüzyonundan sonra maksimum konsantrasyon dördüncü infüzyondan sonra en yüksek (kür2) 347µg/mL geometrik ortalaması ve ardından daha düşük geometrik ortalama maksimum konsantrasyonlar (Döngü 4: 247µg/mL). Bu doz rejimi ile dip seviyeler korunmuştur (geometrik ortalamalar: 41.8 µg/mL

(1 kürden sonra doz öncesi 2. kür), 67.7 µg/mL (2 kürden sonra doz öncesi 3. kür) ve 58,5 µg/mL (3 kürden sonra doz öncesi 4. kür)). 3 yaş ve üzeri pediyatrik hastalarda medyan eliminasyon yarı ömrü 26 gündür.

DBBHL/BL/BAL/BLL'li pediyatrik hastalarda rituximabın farmakokinetik özellikleri, yetişkin NHL hastalarında gözlemlenenlere benzerdir.

≥ 6 ay ila < 3 yaş grubunda herhangi farmakokinetik verisi mevcut değildir, ancak popülasyon farmakokinetik tahmini, ≥3 yaşına kıyasla bu yaş grubunda karşılaştırılabilir sistemik maruziyeti (EAA, C_{trough}) desteklemektedir (Tablo 24). Daha küçük bazal tümör boyutu, daha düşük zamana bağlı klirens nedeniyle daha yüksek maruziyetle ilişkilidir, ancak farklı tümör boyutlarından etkilenen sistemik maruziyetler, etkili olan ve kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip olan maruziyet aralığında kalır.

Tablo 24: Pediyatrik DBBHL/BL/BAL/BLL'de rituximab dozlama rejimini takiben tahmini farmakokinetik parametreleri

Yaş grubu	≥ 6 ay < 3 yaş	≥ 3 yaş < 12 yaş	≥ 12 yaş < 18 yaş
C _{trough} (µg/mL)	47.5 (0.01-179)	51.4 (0.00-182)	44.1 (0.00-149)
EAA ₁₋₄ kür (µg*day/mL)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Sonuçlar ortalama (min-maks) olarak sunulmuştur; C_{trough}, doz öncesi kür 4'tür.

Kronik Lenfositik Lösemi

Rituximab KLL hastalarında, fludarabin ve siklofosfamid ile kombinasyon halinde, i.v. infüzyon olarak ilk kürde 375 mg/ m², sonraki 5 kürün her birinde 500 mg/m²'ye artırılarak uygulanmıştır. Beşinci 500 mg/m²'lik infüzyondan sonra ortalama C_{maks} (n=15), 408 mcg/mL'dir (97-764 mcg/mL aralığında), ortalama terminal yarılanma ömrü de 32 gündür (14-62 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 aralıkla 1. gün ve 15. günde uygulanan 500 ve 1.000 mg dozlarındaki iki intravenöz rituximab infüzyonunu takiben, rituximab farmakokinetiği araştırılmıştır. Bu çalışmaların hepsinde rituximab farmakokinetiği, araştırılan limitli doz

aralığı ile doğrudan orantılı olmuştur. İlk infüzyonu takiben ortalama C_{maks} değerleri sırasıyla 2 x 500 mg doz için 157 ile 171 mcg/mL ve 2 x 1.000 mg doz için 298 ile 341 mcg/mL aralığında olmuştur. İkinci infüzyonu takiben, ortalama C_{maks} değerleri sırasıyla 2 x 500 mg doz için 183 ile 198 mcg/mL ve 2 x 1.000 mg doz için 355 ile 404 mcg/mL olmuştur. Ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü 2 x 500 mg doz için 15 ile 16 gün ve 2 x 1.000 mg doz için 17 ile 21 gün olmuştur. Her iki doz için birinci infüzyona kıyasla, ikinci infüzyon sonrası ortalama C_{maks} %16 ile %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 doz için 170 ila 175 mcg/mL ve 2 x 1.000 mg doz için 317 ila 370 mcg/mL'dir. İkinci infüzyonu takiben C_{maks} 2 x 500 mg doz için 207 mcg/mL'dir ve 2 x 1.000 mg doz için 377 ila 386 mcg/mL arasında değişmiştir. İkinci kürü takiben ikinci infüzyondan sonra ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü 2 x 500 mg doz için 19 gündür ve 2 x 1.000 mg doz için 21 ile 22 gün arasında değişmiştir.

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 mcg/mL ortalama maksimum serum konsantrasyonu ve 19,2 gün ortalama terminal yarılanma ömrü değerleri ile, benzer bulunmuştur.

Granüloamatöz Polianjitis (Wegener) (GPA) ve Mikroskobik Polianjitis (MPA)

Yetişkin Popülasyon

Dört doz boyunca haftada bir kez 375 mg/m² rituximab almış polianjit ile granüloamatöz ve mikroskobik polianjit 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}) sırasıyla, 180. günde minimum konsantrasyon (C_{180}) ve 180 gün boyunca eğrinin altındaki kümülatif alan (EAA180) (medyan [aralık]) 372,6 (252,3-533,5) mcg/mL, 2,1 (0-29,3) mcg/mL ve 10.302 (3.653-21.874) mcg/mL/gün'dür. Bu hastalarda rituximabın FK parametreleri romatoid artrit hastalarında gözlenen benzer görünmektedir.

Pediyatrik Popülasyon

Dört doz için haftada bir kez 375 mg/m² rituximab alan GPA ve MPA'lı 25 çocuğun (6-17 yaş) popülasyon farmakokinetik analizine göre, tahmini medyan terminal eliminasyon yarı ömrü 22 gündür (aralık, 11 ila 42). günler). Rituximab ortalama klerensi ve dağılım hacmi sırasıyla 0,221 L/gün (aralık, 0, 0996 ila 0,381 L/gün) ve 2,27 L (1,43 ila 3,17 L aralığında) idir. İlk 180 gün boyunca maksimum konsantrasyon (C_{max}), 180. Günde minimum konsantrasyon (C_{180}) ve 180 gün boyunca eğrinin altındaki kümülatif alan (EAA180) (medyan [aralık]) sırasıyla 382,8 (270,6-513,6) µg/mL, 0,9 (0-17,7) mcg/mL ve 9787 (4838-20446) µg/mL*gündür. GPA veya MPA'lı pediyatrik hastalarda rituximabın PK parametreleri, bir zamanlar klirens ve dağılım parametrelerinin hacmi üzerindeki BSA etkisi hesaba katıldığında, GPA veya MPA'lı yetişkinlerdekine benzerdir.

Pemfigus Vulgaris

1., 15., 168 ve 182. Günlerde 1000 mg rituximab alan yetişkin PV hastalarındaki FK parametreleri Tablo 25'de özetlenmiştir.

Tablo 25: PV Çalışması 2'den yetişkin PV hastalarında popülasyon PK'si

Parametre	İnfüzyon siklusu	
	1. döngü 1000 mg 1. gün ve 15. gün N=67	2. döngü 1000 mg 168. gün ve 182. gün N=67
Terminal Yarı Ömrü (gün) Medyan (Aralık)	21.0 (9.3-36.2)	26.5 (16.4-42.8)
Klerens (L/gün) Ortalama (Aralık)	391 (159-1510)	247 (128-454)
Merkezi Dağıtım Hacmi (L) Ortalama (Aralık)	3.52 (2.48-5.22)	3.52 (2.48-5.22)

İlk iki rituximab uygulamasını takiben (1. ve 15. günde, döngü 1'e karşılık gelir), PV'li hastalarda rituximabın PK parametreleri, GPA/MPA'lı hastalarda ve RA'lı hastalardakilere benzerdir. Son iki uygulamayı takiben (2. döngüye karşılık gelen 168. ve 182. günlerde), merkezi dağılım hacmi değişmeden kalırken rituximab klerensi azalmıştır.

Biyotransformasyon

Hodgkin-dışı lenfoma

Veri bulunmamaktadır.

Kronik Lenfositik Lösemi

Veri bulunmamaktadır.

Romatoid artrit

Veri bulunmamaktadır.

Granülomatöz Polianjitis (Wegener) (GPA) ve Mikroskobik Polianjitis (MPA)

Veri bulunmamaktadır.

Pemfigus vulgaris

Veri bulunmamaktadır.

Dağılım

Hodgkin-dışı Lenfoma

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

Kronik Lenfositik Lösemi

Veri bulunmamaktadır.

Romatoid Artrit

Popülasyon farmakokinetiği analizi, vücut yüzey alanı ve cinsiyetin, farmakokinetik parametrelerdeki bireysel farklılıkları açıklayan en anlamlı kovaryantlar olduğunu ortaya koymuştur. Vücut yüzey alanı uyarlamasının sonucunda, tedaviye dahil olan kadınlara oranla, erkeklerde dağılım hacmi daha yüksek ve klerens daha hızlıdır. Cinsiyete bağlı farmakokinetik farklılıklar klinik olarak anlamlı bulunmamıştır ve doz ayarlamasına gerek görülmemiştir.

Granülomatöz Polianjitis (Wegener) (GPA) ve Mikroskobik Polianjitis (MPA)

Rituximab ortalama klerensi ve dağılım hacmi sırasıyla 0,313 L/gün (0,116 ila 0,726 L/gün) ve 4,50 L (2,25 ila 7,39 L) olarak bulunmuştur. GPA ve MPA hastalarında rituximabın PK parametreleri RA hastalarında gözlemlenene benzer görünmektedir (bakınız yukarıdaki bölüm).

Pemfigus Vulgaris

Veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon

Hodgkin-dışı Lenfoma

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

Kronik Lenfositik Lösemi

Rituximab KLL hastalarında, fludarabin ve siklofosfamid ile kombinasyon halinde, i.v. infüzyon olarak ilk kürde 375 mg/m², sonraki 5 kürün her birinde 500 mg/m²'ye artırılarak

uygulanmıştır. Beşinci 500 mg/m²'lik infüzyondan sonra ortalama C_{maks} (n=15), 408 mcg/mL (97-764 mcg/mL aralığında), ortalama terminal yarılanma ömrü de 32 gündür (14-62 gün aralığında).

Romatooid Artrit

İki hafta aralıkla uygulanan iki 1.000 mg intravenöz rituximab infüzyonunu takiben, ortalama terminal yarılanma ömrü 20,8 gün (aralık 8,58 ila 35,9 gün), ortalama sistemik klerens 0,23 L/gün (aralık 0,091 ila 0,67 L/gün) ve ortalama kararlı durum dağılım hacmi 4,6 L (aralık 1,7 ila 7,51 L) 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.

Popülasyon farmakokinetiği analizi, vücut yüzey alanı ve cinsiyetin, farmakokinetik parametrelerdeki bireysel farklılıkları açıklayan en anlamlı kovaryantlar olduğunu ortaya koymuştur. Vücut yüzey alanı uyarlamasının sonucunda, tedaviye dahil olan kadınlara oranla, erkeklerde dağılım hacmi daha yüksek ve klerens daha hızlıdır. Cinsiyete bağlı farmakokinetik farklılıklar klinik olarak anlamlı bulunmamıştır ve doz ayarlamasına gerek görülmemiştir.

Granümatöz Polianjit (Wegener) (GPA) ve Mikroskobik Polianjit (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 (aralık, 9 ila 49 gün). Rituximab ortalama klerensi ve dağılım hacmi sırasıyla 0,313 L/gün (0,116 ila 0,726 L/gün) ve 4,50 L (2,25 ila 7,39 L) olarak bulunmuştur. GPA ve MPA hastalarında rituximabın PK parametreleri RA hastalarında gözlemlenene benzer görünmektedir (bakınız yukarıdaki bölüm).

Pemfigus Vulgaris

Veri bulunmamaktadır.

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 DSÖ performans statüsünün herhangi bir etkisi olmamıştır. Bu analiz, test edilen eşdeğişken faktörlerin herhangi biriyle rituximabın doz ayarlamasının, farmakokinetik değişkenlikte anlamlı bir azalmayla sonuçlanmasının beklenmediğini belirtmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

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

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

- L-histidin
- L-histidin hidroklorür monohidrat
- Edetat disodyum dihidrat
- Polisorbat 80
- Sukroz
- Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Seyreltilmiş ürünlerin saklanması için:

%0,9 sodyum klorür çözeltisi veya %5 D-glikoz çözeltisi içinde hazırlanmış RUXIENCE infüzyon çözeltisi, 24 saat boyunca 2 °C - 8 °C'de ve daha sonra da 24 saat oda sıcaklığında 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 2-8°C'de 24 saati aşmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

50 mL'de 500 mg rituximab (10 mg/mL) içeren, bütül kauçuk tıpalı Tip I cam flakon.
1 flakon içeren ambalajlarda.

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

RUXIENCE infüzyonları, acil uygulama için tüm resüsitasyon olanaklarının bulunduğu merkezlerde ve deneyimli bir onkoloğun gözetimi altında uygulanmalıdır.

RUXIENCE berrak ile hafifçe opalesan, renksiz ile soluk kahverengimsi sarı renkte bir sıvı olup steril, koruyucu maddeler içermeyen, pirojen olmayan, tek dozluk flakonlarda bulunur. RUXIENCE'ın hazırlanmasında steril bir iğne ve enjektör kullanınız. Gerekli miktarda RUXIENCE'ı aseptik koşullarda çekiniz ve içinde steril, pirojen bulundurmeyen, %0,9'luk sodyum klorürün veya %5'lik dekstrozun sudaki çözeltisinden bulunan bir infüzyon torbasında, hesaplanmış olan 1-4 mg/mL'lik rituximab konsantrasyonuna ulaşmaya dek seyreltiniz. Çözeltiyi karıştırmak için, torbayı köpük oluşumunu önleyecek şekilde nazikçe ters çeviriniz.

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

Ürünün seyreltme işleminden sonraki saklama koşulları için bölüm 6.4'e bakınız.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2022/466

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.08.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ