KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİXATHON® 500 mg/50 mL infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir flakon 50 mL'lik çözelti içinde 500 mg rituximab içerir.

Rituximab, insan IgGl sabit bölgeleri ve murin hafif zincir ve ağır zincir değişken bölge dizileri ile bir glikozile edilmiş immünoglobulini temsil eden genetik olarak tasarlanmış bir kimerik fare/insan monoklonal antikordur. Antikor, memeli (Çin hamsteri yumurtalığı) hücre süspansiyonu kültürü tarafından üretilir ve spesifik viral inaktivasyon ve uzaklaştırma işlemleri dahil, afinite kromatografisi ve iyon değişimiyle saflaştırılır.
RİXATHON, rituximab içeren bir biyobenzerdir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat	5,25 mg/mL
Sodyum klorür	9 mg/mL
Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)	y.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre.
Berrak, renksiz ila hafif sarımsı çözelti.

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 lüsemi) (BAL),

Burkitt-benzeri lösemi (BLL) 'lı pediyatrik hastaların (≥6 ay <18yaş) tedavisinde kemoterapi ile birlikte kullanılması endikedir.

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)

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

Romatoid Artrit (RA)

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

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

Granulamatoz Polianjiitis (Wegener) (GPA) ve Mikroskobik Polianjiitis (MPA)

Siklofosfamide dirençli veya siklofosfamid tedavisi verilemeyen ciddi, aktif granulamatoz polianjiitis (GPA, Wegener granülomatozu olarak da bilinir) ve mikroskobik polianjiitis (MPA)'i olan yetişkin hastalarının tedavisinde glukokortikoidlerle kombine olarak RİXATHON 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

RİXATHON, acil uygulama için tüm resüsitasyon olanaklarının bulunduğu bir ortamda deneyimli bir sağlık mesleği mensubunun yakın gözetimi altında uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Premedikasyon ve profilaksi:
Her RİXATHON infüzyonundan önce, analjezik/antipiretik (örn. parasetamol) ve antihistaminik ilaçtan (örn. difenhidramin) oluşan bir premedikasyon her zaman yapılmalıdır.

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

Yetişkin NHL (Hodgkin-dışı Lenfoma) ve KLL (Kronik Lenfositik Lösemi) hastalarında 90 dakikalık infüzyon hızına göre RİXATHON uygulandığında, RİXATHON glukokortikoid içeren kemoterapi ile birlikte verilmiyorsa glukokortikoidlerle premedikasyon düşünülmelidir.

Hodgkin dışı lenfomalı pediyatrik hastalarda, parasetamol ve H1 antihistaminik (difenhidramin veya eşdeğeri) ile premedikasyon, RİXATHON 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 x109/L olan tüm KLL hastalarında akut infüzyon reaksiyonları ve/veya sitokin salıverilme sendromunun oranını ve ciddiyetini azaltmak amacıyla, RİXATHON infüzyonundan kısa bir süre önce 100 mg i.v. prednizon/prednizolon uygulanması önerilmektedir.

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

Yetişkin Granulamatoz polianjiitis (Wegener) ve Mikroskobik polianjiitis hastalarında RİXATHON'un ilk infüzyonundan önce 1 ila 3 günlük 1.000 mg i.v./gün metilprednizolon önerilmektedir (metilprednizolonun son dozu RİXATHON'un ilk infüzyonu ile aynı günde verilebilir). Ardından RİXATHON 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 RİXATHON tedavisi sırasında ve sonrasında Pnömosistis jiroveci pnömoni (PCP) profilaksisi önerilmektedir.

Pediyatrik popülasyon

GPA veya MPA'sı olan pediyatrik hastalarda, ilk RİXATHON 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 RİXATHON 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 RİXATHON tedavisi sırasında ve sonrasında GPA veya MPA'sı olan pediyatrik hastalar için önerilir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

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

Non-hodgkin lenfoma

Foliküler Hodgkin-dışı lenfoma:

Kombinasyon:
Daha önce tedavi edilmemiş veya relaps/refrakter foliküler lenfoma hastaları için herhangi bir kemoterapi ile kombinasyon halinde önerilen RİXATHON dozu, 8 küre kadar her kürde 375 mg/m^2 vücut yüzey alanıdır.

Eğer uygulanabilirse, RİXATHON, 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 lenfomalı 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/m^2 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/m^2 vücut yüzey alanı dozunda verilen RİXATHON ile idame tedavisi görebilir.

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 RİXATHON monoterapisinin önerilen dozu: 4 hafta süreyle haftada bir kere i.v. infüzyon yoluyla verilen 375 mg/m^2 vücut yüzey alanıdır.

Nüks eden/refrakter foliküler lenfoma için RİXATHON monoterapisi ile geçmiş tedaviye yanıt veren hastalarda RİXATHON monoterapisiyle yeniden tedavi için önerilen doz: 4 hafta süreyle haftada bir kere i.v. infüzyon yoluyla verilen 375 mg/m^2 vücut yüzey alanıdır (Bkz. Bölüm 5.1).

Yetişkin Difüz büyük B hücreli Hodgkin-dışı lenfoma

RİXATHON, CHOP kemoterapisi ile kombinasyon şeklinde kullanılmalıdır. Önerilen RİXATHON dozu, her kemoterapi kürünün 1. gününde, 8 kür için, CHOP rejiminin glukokortikoid bileşeni i.v. yoldan uygulandıktan sonra verilmek üzere, 375 mg/m^2 vücut yüzey alanıdır. Diffüz büyük B hücreli Hodgkin dışı lenfoma olgularında RİXATHON'un diğer kemoterapilerle kombinasyon halinde kullanımının güvenliliği ve etkililiğine ait veri yoktur.

Tedavi sırasında doz ayarlamaları

RİXATHON dozunda herhangi bir azaltma önerilmemektedir. RİXATHON, 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 RİXATHON dozu, toplam 6 kür olmak üzere, ilk tedavi kürünün 0. gününde uygulanan 375 mg/m^2 vücut yüzey alanı ve sonrasındaki her kürün 1. gününde uygulanan 500 mg/m^2 vücut yüzey alanıdır. Kemoterapi, RİXATHON infüzyonundan sonra verilmelidir.

Romatoid artrit (RA)

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

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

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

Granulamatoz polianjiitis (Wegener) (GPA) ve Mikroskobik polianjiitis (MPA)

Erişkin remisyon indüksiyonu

GPA ve MPA'sı olan yetişkin hastalarda remisyon tedavisinin başlatılması için önerilen RİXATHON dozu, 4 hafta boyunca haftada bir intravenöz infüzyon olarak uygulanan 375 mg/m^2 vücut yüzey alanıdır (toplam dört infüzyon).

Yetişkin idame tedavisi

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

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

RİXATHON, 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 RİXATHON almalıdır. Nüks açısından daha yüksek risk altında olabilecek hastalar için, doktorlar 5 yıla kadar daha uzun bir RİXATHON idame tedavisini düşünmelidir.

Pemfigus Vulgaris

Pemfigus vulgaris tedavisi için önerilen RİXATHON 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:

RİXATHON 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).

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 RİXATHON 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 RİXATHON 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.

Yetişkin hastalar - Sadece Non-Hodgkin lenfoma (NHL) ve Kronik lenfositik lösemi (KLL):

Hastalarda 1. kür sırasında infüzyonla ilişkili Derece 3 veya 4 advers olay yaşamamışsa, 2. kürde glukokortikoid içeren bir kemoterapi rejimi ile 90 dakikalık infüzyon ile uygulanabilir. İlk 30 dakikada toplam dozun %20'si ve sonraki 60 dakikada ise toplam dozun kalan %80'i verilmelidir. 2. kürde, 90 dakikalık infüzyon tolere edildi ise tedavi rejiminin geri kalanını (6. veya 8. küre kadar) uygularken aynı infüzyon hızı kullanılabilir.

Aritmiler dahil klinik olarak önemli kardiyovasküler hastalığı olan veya daha önce herhangi bir biyolojik tedaviye veya rituksimaba karşı ciddi infüzyon reaksiyonları geçirmiş olan hastalara daha hızlı infüzyon uygulanmamalıdır.

Yalnızca romatoid artrit

Alternatif izleyen, daha hızlı, infüzyon programı

Hastalarda, standart infüzyon programına göre uygulanan 1.000 mg'lık RİXATHON 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 edilmemiş, ileri evre CD20 pozitif DBBHL/BL/BAL/BLL olan ≥ 6 aylık ila <18 yaşındaki pediyatrik hastalarda RİXATHON sistemik Lenfom Malin B (LMB) kemoterapisi ile kombinasyon halinde kullanılmalıdır (Bkz. Tablo 1 ve 2). Önerilen RİXATHON dozu, IV infüzyonu olarak uygulanan 375 mg/m^2 vücut yüzey alanıdır. Vücut yüzey alanı haricinde RİXATHON doz ayarlaması gerekli değildir.

RİXATHON'un ≥6 ay ila <18 yaş arasındaki pediyatrik 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).

RİXATHON doğumdan itibaren 6 aya kadar olan pediyatrik CD20 pozitif diffüz büyük B-hücreli lenfoma hastalarında kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 5.1).

Tablo 1: Non-hodgkin lenfomalı pediyatrik hastalarda RİXATHON pozolojisi

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

Tablo 2 Non-hodgkin lenfomalı pediyatrik hastalar için tedavi planı: RİXATHON ile Eşzamanlı Kemoterapi

Tedavi Planı	Hastanın evrelemesi	Uygulamanın detayları
Grup B	LDH düzeyi yüksek (>N x 2) Evre III, Evre IV MS negatif	Ön faz ve tekiben 4 kür: 3g/m^2 HDMTX ile 2 indüksiyon kürü ve 2 konsolidasyon kürü
Grup C	Grup C1: B-AL MS negatif, Evre IV ve BAL MS pozitif ve BOS negatif	Ön faz ve takiben 6 kür: 8g/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 gün aralıklarla verilen idame kürleri dışında, kan sayımı düzelip hastanın durumu izin verir vermez ardışık kürler verilmelidir.		
BAL = Burkitt lösemi (olgun B hücreli akut lüsemi); BOS = Beyin Omurilik Sıvısı; MS = Merkezi Sinir Sistemi; HDMTX = Yüksek doz Metoteraksat; LDH = Laktik Asit Dehidrojenaz		

Granulamatoz polianjiitis (Wegener) (GPA) ve Mikroskobik polianjiitis (MPA)

Remisyon indüksiyonu

Şiddetli, aktif GPA veya MPA'sı olan pediyatrik hastalarda remisyon tedavisinin başlatılması için önerilen RİXATHON dozu, 4 hafta boyunca haftada bir IV infüzyon olarak uygulanan 375 mg/m^2 vücut yüzey alanıdır.

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

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

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

4.3. Kontrendikasyonlar

Hodgkin dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemide kullanım için kontrendike olduğu durumlar:

- Etkin maddeye veya murin proteinlerine veya Bölüm 6.1'de listelenen diğer yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık.
- Aktif, şiddetli enfeksiyonlar (Bkz. Bölüm 4.4).
- Şiddetli immün yetmezlik durumunda olan hastalar.

Romatoid artrit, granülomatozisli polianjitis, mikroskobik polianjitis ve pemfigus vulgariste kullanım için kontrendike olduğu durumlar:

- Etkin maddeye veya ürünün içindeki herhangi bir maddeye veya mürin proteinlerine aşırı duyarlılık olması durumunda
- Aktif, ciddi enfeksiyonlarda (Bkz. Bölüm 4.4)
- İmmün sistemi ciddi şekilde baskılanmış hastalarda
- Ciddi kalp yetmezliğinde (New York Kalp Birliği sınıflandırılmasında Sınıf IV) veya ciddi, kontrol edilemeyen kalp hastalığında

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UYARILAR

Ölümcül İnfüzyon Reaksiyonları
RİXATHON infüzyonları ciddi, ölümcül olabilen infüzyon reaksiyonları ile sonuçlanabilir. RİXATHON infüzyonu sonrasındaki 24 saat içinde ölüm vakaları görülmüştür. Ölümcül infüzyon reaksiyonlarının yaklaşık %80'i ilk infüzyonla ilişkili olarak görülmüştür. İnfüzyon sırasında hastaları dikkatlice gözlemleyiniz. Evre 3 ve 4 infüzyon reaksiyonları gelişirse RİXATHON infüzyonunu kesiniz ve tıbbi tedavi uygulayınız (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8).

Tümör Lizis Sendromu (TLS)
Hodgkin-dışı lenfoma (NHL) hastalarının RİXATHON tedavisi sonrasında, TLS sonucu, diyaliz gerektiren ve ölümle sonuçlanan akut renal yetmezlik görülebilir.

Ciddi Mukokütanöz Reaksiyonlar
RİXATHON kullanan hastalarda ölümcül olabilen, ciddi mukokütanöz reaksiyonlar meydana gelebilir (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8).

Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML)
RİXATHON kullanan hastalarda PML ile sonuçlanan John Cunningham (JC) virüsü aktivasyonu ve ölüm meydana gelebilir.

Hepatit B Virüs (HBV) Reaktivasyonu
RİXATHON ile tedavi edilen hastalarda fulminan hepatit, hepatik yetmezlik ve ölümle sonuçlanabilen hepatit B reaktivasyonu gerçekleşebilir. RİXATHON tedavisine başlamadan önce bütün hastalar HBV enfeksiyonu açısından taranmalı ve tedavi süresince ve sonrasında hastalar izlenmelidir. HBV reaktivasyonu gelişen hastalarda acilen RİXATHON ve birlikte kullanılan kemoterapi ilaçları kesilmelidir.

Progresif multifokal lökoensefalopati
Romatoid artrit, granülomatöz polianjit mikroskobik polianjit ve pemphigus vulgaris için RİXATHON ile tedavi edilen tüm hastalara her infüzyonda hasta uyarı kartı verilmelidir. Uyarı kartı, progresif multifokal lökoensefalopati (PML) de dahil olmak üzere enfeksiyon riskinin artma potansiyeline ilişkin hastalar için önemli güvenlilik bilgileri içerir.

Rituximab kullanımı sonrası çok seyrek ölümcül progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir. Hastalar, herhangi bir yeni veya kötüleşen nörolojik semptomlar açısından veya PML'yi düşündürebilecek belirtiler açısından düzenli aralıklarla izlenmelidir.

PML'den şüphelenilmesi durumunda, PML dışlanana kadar doz uygulaması askıya alınmalıdır. Klinisyen, semptomların nörolojik disfonksiyonu gösterip göstermediğine ve nörolojik disfonksiyon varsa, bu semptomların PML'yi düşündürüp düşündürmediğine karar vermek için hastayı değerlendirmelidir. Klinik gereklilik nedeniyle, bir nörolog tarafından konsültasyon yapılması da dikkate alınmalıdır.

Herhangi bir şüphe olması durumunda tercihen kontrastlı MRG, JC Viral DNA için beyin omurilik sıvısı (BOS) testi ve tekrarlı nörolojik değerlendirmeler dahil detaylı muayene dikkate alınmalıdır.
Hekim, özellikle hastanın fark edemeyeceği 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 düzenlenmesinin ardından, stabilizasyon veya sonuçlarda iyileşme olduğu görülmüştür. PML'nin erken saptanmasının ve rituximab tedavisinin askıya alınmasının benzer stabilizasyon veya sonuçlarda iyileşme sağlayıp sağlamayacağı bilinmemektedir.

Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemi

İnfüzyon reaksiyonları
Rituximab, sitokinlerin ve / veya diğer kimyasal medyatörlerin salınımı ile ilgili olabilecek infüzyonla ilişkili reaksiyonlarla ilişkilidir. Sitokin salıverilme sendromu, akut aşırı duyarlılık reaksiyonlarından klinik olarak ayırt edilemeyebilir.

Sitokin salıverilme sendromu, tümör lizis sendromu ve anafilaktik ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarını içeren bu reaksiyon dizisi aşağıda tarif edilmiştir.

Rituximab intravenöz formülasyonun pazarlama sonrası kullanımı sırasında ilk rituximab intravenöz infüzyonuna başladıktan sonra 30 dakika ila 2 saat arasında başlayan, ölümcül sonuçları olan şiddetli infüzyonla ilişkili reaksiyonlar bildirilmiştir. Bunlar pulmoner olaylar ile karakterize edilmiştir ve bazı vakalarda ateş, üşüme, titreme, hipotansiyon, ürtiker, anjiyoödem ve diğer semptomlara ek olarak hızlı tümör lizis ve tümör lizis sendromunun özellikleri bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 4.8).

Şiddetli sitokin salıverilme sendromu, ateş, üşüme, titreme, ürtiker ve anjioödeme ek olarak sıklıkla bronkospazm ve hipoksinin eşlik ettiği şiddetli dispne ile karakterizedir. Bu sendrom, tümör lizis sendromunun hiperürisemi, hiperkalemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi, akut böbrek yetmezliği, laktat dehidrojenaz (LDH) artışı gibi bazı özellikleriyle ilişkili olabilir ve akut solunum yetmezliğine ve ölüme yol açabilir. Akut solunum yetmezliğine, göğüs röntgeninde görülebilen pulmoner interstisyel infiltrasyon veya ödem gibi olaylar eşlik edebilir. Sendrom, genellikle ilk infüzyonun başlatılmasından sonraki bir ya da iki saat içinde kendini gösterir. Geçmişte pulmoner yetmezliği olan hastalar veya pulmoner tümör infiltrasyonu bulunan hastalar daha fazla risk altında olabilir ve bu hastalar daha dikkatli tedavi edilmelidir. Şiddetli sitokin salıverilme sendromu gelişen hastaların infüzyonları 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 kalkmasının ardından hastalara uygulanan tedavi, nadiren şiddetli sitokin salıverilme sendromunun tekrarlanmasıyla sonuçlanmıştır.

Özellikle şiddetli sitokin salıverilme sendromu açısından yüksek risk altında olabilecek, KLL'si olan hastalar gibi 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 ilişki tüm advers reaksiyon tipleri, tedavi uygulanan hastaların %77'sinde gözlenmiştir (hastaların %10'unda hipotansiyon ve bronkospazmın eşlik ettiği sitokin salıverilme sendromu dahil) Bkz. Bölüm 4.8. Bu semptomlar genellikle rituximab infüzyonunun kesilmesiyle ve bir antipiretik, bir antihistaminik ve bazı durumlarda oksijen, intravenöz serum fizyolojik (salin solüsyonu) veya bronkodilatörlerin ve gerektiğinde glukokortikoidlerin uygulanmasıyla geri döndürülebilir olmuştur. Şiddetli reaksiyonlar için yukarıda yer alan sitokin salıverilme sendromuna bakınız.

Hastalara intravenöz yolla protein verilmesinden sonra anafilaktik reaksiyonlar veya diğer aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Sitokin salıverilme sendromunun tersine, gerçek aşırı duyarlılık reaksiyonları tipik şekilde infüzyona başlanmasından sonra dakikalar içinde oluşur. Rituximab uygulaması sırasındaki alerjik reaksiyon olgularında acil kullanım için, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tedavisine yöenlik tedaviler, örn., epinefrin (adrenalin), antihistaminikler ve glukokortikoidler kullanıma hazır bulundurulmalıdır. Anafilaksinin klinik belirtileri, sitokin salıverilme sendromunun klinik belirtilerine (yukarıda tanımlanmıştır) benzer görünebilir. Aşırı duyarlılığa bağlı reaksiyonlar, sitokin salıverilmesine bağlı reaksiyonlardan daha az sıklıkta bildirilmiştir.

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

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

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

Hematolojik toksisiteler
Monoterapi şeklinde uygulanan rituximab miyelosüpresif olmadığı halde, nötrofil sayısı $< 1,5 \times 10^9$/L ve/veya trombosit sayısı $< 75 \times 10^9$/L olan hastalar rituximab ile tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır çünkü bu tip hastalarla ilgili klinik deneyimler sınırlıdır. Rituximab, otolog kemik iliği transplantasyonu olan 21 hastada ve miyelotoksisite indüklenmediği halde kemik iliği fonksiyonlarında azalma olan diğer risk gruplarında kullanılmıştır.

RİXATHON tedavisi sırasında düzeli olarak nötrofil ve trombosit sayımı dahil, kan hücrelerinin sayımı yapılmalıdır.

Enfeksiyonlar
Rituximab tedavisi sırasında ölümcül, ciddi enfeksiyonlar meydana gelebilir (Bkz. Bölüm 4.8). RİXATHON, 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 olmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Rituximab alan olgularda, ölümcül sonuçlanan fulminan hepatit de dahil olmak üzere hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların büyük çoğunluğu ayrıca sitotoksik kemoterapiye maruz kalmıştır. Nükseden/refrakter KLL hastalarında yapılan bir çalışmadan sağlanan kısıtlı veriler, rituximab tedavisinin ayrıca primer hepatit B enfeksiyonlarının sonucunu kötüleştirebildiğini göstermektedir. RİXATHON tedavisine başlamadan önce tüm hastalara Hepatit B virüsü (HBV) taraması yapılmalıdır. En azından bu HBsAg ve HBcAb durumlarını içermelidir. Bunlar yerel kılavuzlara göre diğer uygun belirteçlerle tamamlanabilir. Aktif hepatit B hastalığı olan hastalar RİXATHON ile tedavi edilmemelidir. Pozitif hepatit B serolojisi olan hastalar (HBsAg veya HBcAb), tedaviye başlamadan önce karaciğer hastalığı uzmanlarına danışmalı ve hepatit B reaktivasyonunu önlemek için yerel medikal standartlara göre izlenmeli ve tedavi edilmelidir.

NHL ve KLL'de rituximabın pazarlama sonrası kullanımı sırasında çok seyrek progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Hastaların büyük çoğunluğu rituximabı kemoterapi ile birlikte veya hematopoetik kök hücre transplantasyonunun bir parçası olarak almıştır.

Rituximab kullanımının ardından ölümü de içeren enteroviral meningoensefalit olguları bildirilmiştir.

Enfeksiyonların serolojik testinin yanlış negatifliği
Enfeksiyonların serolojik test sonucunun yanlış negatif çıkma riski sebebiyle, Batı Nil virüsü ve nöroborelyoz gibi nadir görülen enfeksiyon hastalıklarına işaret eden semptomlar gösteren hastalar için alternatif tanı araçları düşünülmelidir.

İmmünizasyonlar
NHL ve KLL hastalarında, rituximab tedavisini takiben canlı viral aşılarla yapılan immünizasyonun güvenliliği üzerinde çalışma yapılmamıştır ve canlı virüs aşılarıyla aşılama yapılması önerilmemektedir. RİXATHON ile tedavi edilen hastalar canlı olmayan aşılarla aşılanabilir. Ancak canlı olmayan aşılara 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 titresinde > 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). Bu gibi durumlarda tedavi durdurulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon
3 yaşın altındaki hastalarda sadece sınırlı sayıda veri mevcuttur (Bkz. Bölüm 5.1).

Romatoid artrit, polianjitli granülomatöz (GPA) ve mikroskobik polianjit (MPA) ve pemphigus vulgaris

Romatoid artriti olan, daha önce metotreksat (MTX) uygulanmamış popülasyonlar
Olumlu bir yarar-risk ilişkisi belirlenmemiş olduğundan, daha önce MTX uygulanmamış hastalarda RİXATHON kullanımı önerilmemektedir.

İnfüzyon reaksiyonları
RİXATHON, 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 RİXATHON 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, RİXATHON 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.
RİXATHON 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 RİXATHON kullanımıyla ilgili güvenlilik verisi bulunmamaktadır. RİXATHON ile tedavi edilen hastalarda, atriyal fibrilasyon ve flatter ile anjina pektoris gibi önceden mevcut olan iskemik kardiyak koşulların belirti verdiği gözlemlenmiştir. Bu sebeple, RİXATHON 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. RİXATHON infüzyonu sırasında hipotansiyon oluşabileceğinden, RİXATHON infüzyonu öncesindeki 12 saatlik süre boyunca herhangi bir antihipertansif ilacın alınmamış olmasına dikkat edilmelidir.

Polianjiit olan granülomatoz ve mikroskobik polianijit 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 pektoris, atriyal flatter ve fibrilasyon gibi kardiyak aritmiler, kalp yetmezliği ve/veya miyokard enfarktüsü meydana gelmiştir. Bu nedenle kardiyak hastalık öyküsü olan hastalar yakından izlenmelidir (Bkz. Yukarıdaki infüzyon reaksiyonları).

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). RİXATHON, 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). RİXATHON tedavisine başlamadan önce immünoglobulin düzeylerinin saptanması önerilir.

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

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

Hepatit B enfeksiyonları
Rituximab alan, romatoid artrit, polianjit granülomatöz ve mikroskobik polianjit hastalarında, ölümcül sonuçlanan da dahil olmak üzere hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir.

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

Deri reaksiyonları
Toksik Epidermal Nekroliz (Lyell sendromu) ve Stevens-Johnson Sendromu gibi bazılarının ölümcül sonuçları olabilen ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu gibi durumlarda tedavi durdurulmalıdır.

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

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

RİXATHON ile tedavi edilen hastalar canlı olmayan aşılarla aşılanabilirler ancak canlı olmayan aşılarla yanıt oranları düşebilir. Randomize bir çalışmada, RİXATHON ve metotreksat ile tedavi edilen RA hastaları ile yalnızca metotreksat alan hastalar RİXATHON 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.

RİXATHON tedavisi sırasında canlı olmayan aşılama gerekli olursa, bunlar sonraki RİXATHON 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 eşzamanlı/ardışık kullanımı
RİXATHON'un romatoid artrit endikasyonu ve pozolojisi altında belirtilenler dışında başka anti-romatizmal tedaviler ile eş zamanlı kullanımı önerilmez.

Rituximab sonrası diğer DMARD'ların (TNF inhibitörleri ve diğer biyolojik maddeler dahil) ardışık kullanımının güvenliliğini tam olarak değerlendirmek için klinik çalışmalardan elde edilen sınırlı veri bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 4.5). Mevcut veriler, daha önce rituximab ile tedavi edilen hastalarda bu tür tedaviler kullanıldığında klinik olarak anlamlı enfeksiyon oranının değişmediğini göstermektedir, ancak rituximab tedavisinden sonra biyolojik ajanlar ve/veya DMARD'lar kullanıldığında hastalar enfeksiyon bulguları için yakından gözlemlenmelidir.

Malignite
İmmünomodülatör ilaçlar malignite riskini artırabilir. Ancak mevcut veriler, altta yatan otoimmün durumla ilişkili olan malignite riskinin haricinde, otoimmün endikasyonlarda kullanılan rituximab için artan bir malignite riski göstermemektedir.
Diğer tüm terapotik proteinlerde olduğu gibi RİXATHON için de potansiyel immunojenisite riski söz konusudur.

Yardımcı maddeler

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

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 artritli hastalarda, metotreksat ile kombine kullanımın rituximabın farmakokinetiği üzerine bir etkisi olmamıştır.

İnsan anti-fare antikoru (HAMA) veya anti-ilaç antikoru (ADA) titreleri olan hastalarda, diğer diagnostik veya terapötik monoklonal antikorlar ile tedavi edildikleri zaman alerjik reaksiyonlar veya aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir.

Romatoid artritli hastalarında, 283 hastaya rituximab sonrasında biyolojik bir DMARD ile ardışık tedavi uygulanmıştır. Bu hastalarda, klinik olarak anlamlı enfeksiyon oranı, rituximab tedavisinde 100 hasta yılında 6,01 iken, bu oran, biyolojik DMARD ile tedavi sonrasında 100 hasta yılında 4,97 olmuştur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
B hücre deplesyonu olan hastalarda rituximabın uzun retansiyon süresi nedeniyle, üreme çağında olan kadınlar RİXATHON tedavisi sırasında ve tedaviyi takip eden 12 ay boyunca etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi
IgG immünoglobulinlerinin plasental bariyeri 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 deplesyonu ve lenfositopeni bildirilmiştir. Hayvan çalışmalarında da benzer etkiler gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Bu sebeplerle RİXATHON, potansiyel faydalar riskten fazla olmadığı sürece gebe kadınlarda uygulanmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Rituximabın insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Rituximabın süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. RİXATHON emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Rituximabın anne sütüne geçişine ilişkin sınırlı veriler, sütte çok düşük rituksimab konsantrasyonları (göreceli bebek dozu %0,4'ten az) olduğunu göstermektedir.

Anne sütü ile beslenen bebeklerin takip edildiği birkaç vaka, 2 yıla kadar normal büyüme ve gelişme göstermektedir. Bununla birlikte, bu veriler sınırlı olduğundan ve emzirilen bebeklerin uzun vadeli sonuçları bilinmediğinden, rituximab tedavisi sırasında ve optimal olarak rituximab tedavisinden sonraki 6 ay boyunca emzirme önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmaları rituximabın üreme organları üzerinde zararlı etkilerini göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Her ne kadar bugüne kadar rapor edilen farmakolojik aktivite ve advers reaksiyonlar rituximabın araç ve makine kullanma becerisi üzerinde etkisi olmayacağına veya ihmal edilebilir bir etkisi olacağına işaret etse de, rituximabın araç ve makine kullanma becerisi üzerindeki etkisine dair bir çalışma yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemi hastalarında edinilen deneyimler

Güvenlilik profilinin özeti

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

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

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

En sık bildirilen veya gözlenen ciddi advers ilaç reaksiyonları:

- İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar (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).

Tek başına veya kemoterapiyle kombinasyon halinde rituximab ile bildirilen AİR'lerin sıklıkları Tablo 3'de özetlenmektedir. Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasında gösterilmiştir. Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ile <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ile <1/100); seyrek (≥1/10.000 ile <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

Tablo 3: NHL ve KLL hastalığı olan, monoterapi/idame şeklinde veya kemoterapiyle kombinasyon halinde Rituximab ile tedavi uygulanan hastalarda klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası gözetim sırasında bildirilen AİR'ler

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Bakteriyel enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar, +bronşit	Sepsis, +pnömoni, +febril enfeksiyon, +herpes zoster, +solunum yolu enfeksiyonu, mantar enfeksiyonları, etiyolojisi bilinmeyen enfeksiyonlar, +akut bronşit, +sinüzit, hepatit B[1]		Ciddi viral enfeksiyon[2] Pneumocystis jirovecii	PML	Enteroviral meningoen-sefalit[2,3]
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Nötropeni, lökopeni, +febril nötropeni, +trombositopeni	Anemi, +pansitopeni, +granülositopeni	Koagülasyon bozuklukları, aplastik anemi, hemolitik anemi, lenfadenopati		Serum IgM düzeylerinde geçici artış[4]	Geç nötropeni[4]
Bağışıklık sistemi hastalıkları	İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar[4], anjiyoödem	Aşırı duyarlılık		Anafilaksi	Tümör lizis sendromu, sitokin salıverilme sendromu[5], serum hastalığı	İnfüzyonla ilişkili akut geri dönüşümlü trombositopeni[5]

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Hiperglisemi, kilo kaybı, periferik ödem, yüz ödemi, LDH artışı, hipokalsemi				
Psikiyatrik hastalıklar			Depresyon, sinirlilik			
Sinir sistemi hastalıkları		Parestezi, hipostezi, ajitasyon, uykusuzluk, vazodilatasyon, baş dönmesi, anksiyete	Disgözi		Periferik nöropati, fasiyal sinir felci[6]	Kraniyal nöropati, diğer duyuların kaybı[6]
Göz hastalıkları		Lakrimasyon bozukluğu, konjonktivit			Şiddetli görme kaybı[6]	
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Kulak çınlaması, kulak ağrısı				İşitme kaybı[6]
Kardiyak hastalıklar		[+]Miyokard infarktüsü[4, 5, 7], aritmi, [+]atriyal fibrilasyon, taşikardi, [+]kardiyak bozukluk	[+]Sol ventrikül yetmezliği, [+]supraventriküler taşikardi, [+]ventriküler taşikardi, [+]anjina, [+]miyokardiyal iskemi, bradikardi	Şiddetli kardiyak olaylar[4, 5, 7]	Kalp yetmezliği[4, 5, 7]	
Vasküler hastalıklar		Hipertansiyon, ortostatik hipotansiyon, hipotansiyon			Vaskülit (ağırlıklı olarak kütanöz), lökositoklastik vaskülit	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Bronkospazm[5], solunum yolu hastalığı, göğüs ağrısı, dispne, artmış öksürükte artış, rinit	Astım, bronşiyolit obliterans, akciğer hastalığı, hipoksi	İnterstisyel 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]	

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Kaşıntı, döküntü, [+]alopesi	Ürtiker, terleme, gece terlemeleri, [+]deri hastalığı			Şiddetli büllöz deri reaksiyonları ,Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell Sendromu)[8]	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik 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, halsizlik, soğuk sendrom, [+]yorgunluk, [+]titreme, [+]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 gözetimde gözlenmiştir.

[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: hematoksisite, nötropenik enfeksiyon, üriner sistem enfeksiyonu, duyusal bozukluk, pireksi.

Rituximab ile ilgili klinik çalışmalarda hastaların %50'sinden fazlasında infüzyon ile ilişkili bir reaksiyonu düşündüren belirtiler ve semptomlar bildirilmiş ve bunlar çoğunlukla ilk infüzyon sırasında ve genelde ilk bir iki saat içinde görülmüştür. Bu belirtiler çoğunlukla ateş, titreme ve kasılmadan oluşmaktadır. Diğer semptomlar ise kızarma, anjiyoödem, bronkospazm, kusma, bulantı, ürtiker/döküntü, yorgunluk, baş ağrısı, boğazda tahriş, rinit, kaşıntı, ağrı, taşikardi, hipertansiyon, hipotansiyon, dispne, dispepsi, asteni ve tümör lizis sendromuna ilişkin belirleyici özelliklerdir. Vakaların %12'sinde infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlar (bronkospazm, hipotansiyon gibi) meydana gelmiştir. Bazı vakalarda bildirilen diğer reaksiyonlar ise miyokard enfarktüsü, atriyal fibrilasyon, pulmoner ödem ve akut reversibl trombositopenidir. Anjina pektoris veya konjestif kalp yetmezliği veya şiddetli kardiyak olaylar (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.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Enfeksiyonlar
Rituximab, hastaların yaklaşık%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 insidansta 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 ölümle sonuçlanan yeni, reaktive olan veya şiddetlenen diğer ciddi viral enfeksiyonlar rapor edilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu rituximabı kemoterapi ile birlikte veya hematopoetik kök hücre transplantasyonunun bir parçası olarak almışlardır. Bu çeşitli ciddi viral enfeksiyonlara herpes virüsleri nedeniyle oluşan enfeksiyonlar (sitomegalovirüs, Varisella zoster virüsü ve Herpes simpleks virüsü), JC virüsü (Progresif multifokal lökoensefalopati (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 (Progresif multifokal lökoensefalopati) vakaları bildirilmiştir. Sitotoksik kemoterapi ile birlikte rituximab olan gönüllülerin çoğunda hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir. 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 sarkomunda ilerleme gözlenmiştir. Bu vakalar, onaylı olmayan endikasyonlara bağlı kullanım sonucu meydana gelmiştir ve hastaların da çoğu HIV pozitif hastalardır.

Hematolojik advers reaksiyonlar
4 hafta boyunca rituximab monoterapisi verilerek yapılan klinik çalışmalarda, hastaların küçük bir kısmında hematolojik anormallikler meydana gelmiştir ve bunlar genelde hafif ve geri dönüşümlüdür. Hastaların %4,2'sinde ciddi nötropeni (evre 3/4), %1,1'inde anemi ve %1,7'sinde trombositopeni bildirilmiştir. Rituximab ile yapılan 2 yıla kadarki idame tedavisi sırasında, gözlem ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir insidansta lökopeni (%2'ye karşı %5,

evre 3/4) ve nötropeni (%4'e karşı %10, evre 3/4) bildirilmiştir. Trombositopeni insidansı düşüktür (<%1, evre 3/4) ve tedavi kolları arasında farklı değildir. Kemoterapi ile kombinasyon halinde rituximabın incelendiği çalışmalardaki tedavi kürü esnasında, 3/4. derece lökopeni (R-CHOP %88'e karşılık CHOP %79, R-FC %23'e karşılık FC %12), nötropeni (daha önce tedavi edilmemiş CLL'de R-CVP %24'e karşılık CVP %14; R-CHOP %97'ye karşılık CHOP %88, R-FC %30'a karşılık FC %19), pansitopeni (daha önce tedavi edilmemiş CLL'de R-FC %3'e karşılık FC %1) genellikle sadece kemoterapiye kıyasla daha yüksek sıklıklarda bildirilmiştir. Ancak Rituximab ve kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek insidansta görülen nötropeni, tek başına kemoterapi ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek enfeksiyon ve enfestasyon insidansı ile ilişkili değildir. Daha önce tedavi uygulanmamış ve nükseden/refrakter KLL'de yapılan çalışmalar, rituximab artı FC tedavisini takiben, R-FC ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %25'inde nötropeninin (son dozun ardından 24. ve 42. gün arasında nötrofil sayısının 1×10^9/L altında olması şeklinde tanımlanmıştır) uzun sürdüğünü veya geç başlangıçlı (daha önce uzun süreli nötropeni olmayan veya 42. günden önce iyileşmiş hastalarda, son dozdan >42 gün sonra nötrofil sayısının 1×10^9/L altında olması şeklinde tanımlanmıştır) olduğunu göstermiştir. Anemi insidansı için bildirilmiş herhangi bir farklılık yoktur. Rituximabın son infüzyonundan sonra dört haftadan uzun süren bazı geç nötropeni vakaları bildirilmiştir. KLL birinci basamak çalışmasında, Binet C evresindeki hastalarda FC kolu ile karşılaştırıldığında (%71 FC'ye karşı %83 R-FC) R-FC kolunda daha fazla advers olay yaşanmıştır. Nükseden/refrakter KLL çalışmasında, FC grubundaki hastaların %9'una karşılık R-FC grubunda hastaların %11'inde evre 3/4 trombositopeni bildirilmiştir.

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

Kardiyovasküler reaksiyonlar
Rituximab monoterapisi ile yapılan klinik çalışmalar sırasında hastaların %18,8'inde en sık bildirilen kardiyovasküler reaksiyonlar hipotansiyon ve hipertansiyondur. İnfüzyon sırasında evre 3 veya 4 aritmi (ventriküler ve supraventriküler taşikardi dahil) ve anjina pektoris bildirilmiştir. İdame tedavisi sırasında, evre 3/4 kardiyak bozukluk insidansı rituximab ile tedavi edilen hastalar ve gözlem hastaları arasında karşılaştırılabilirdir. 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 ölümle sonuçlanabilen interstisyel akciğer hastalığı vakaları bildirilmiştir.

Nörolojik olaylar
Tedavi periyodu sırasında (en çok sekiz siklus boyunca R-CHOP'tan oluşan indüksiyon tedavisi fazı), R-CHOP ile tedavi edilen hepsi kardiyovasküler risk faktörlü dört hastada (%2) ilk tedavi kürü sırasında tromboembolik serebrovasküler olaylar görülmüştür. Diğer tromboembolik olayların insidansında tedavi grupları arasında hiçbir farklılık olmamıştır. Buna karşın CHOP grubunda üç hastanın (%1,5) hepsinde takip döneminde meydana gelen serebrovasküler olaylar olmuştur. KLL'de, birinci basamak çalışma (%4 R-FC, %4 FC) ve 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 değerin 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 grununda yaklaşık %60 olmuştur.

Rituximab ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda hipogammaglobülinemi gözlemlenmiştir. Bazı vakalar şiddetlidir ve uzun vadeli immünoglobülin idame 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 derecelerde 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 derecede 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 derecede AİR ve evre 3/4 AİR).
Rituximab kombinasyon tedavisi

Geriyatrik popülasyon (≥ 65 yaş):
Daha önce tedavi uygulanmamış veya nükseden/refreakter 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'den deneyim

Güvenlilik profilinin özeti

Rituximab ile veya olmaksızın Lenfom Malin B kemoterapisine (LMB) dair çok merkezli, açık uçlu randomize bir çalışma daha önce tedavi edilmemiş (≥ 6 aylık ila <18 yaşındaki) pediyatrik ileri evre CD20 pozitif DBBHL/BL/BAL/BLL hastalarında gerçekleştirilmiştir.

Toplam 309 pediyatrik hasta rituximab almış ve güvenlilik analizi popülasyonuna dahil edilmiştir. Rituximab ile LMB kemoterapi koluna rastgele dahil edilen veya çalışmanın tek kollu bölümüne kaydedilen pediyatrik hastalara 375 mg/m^2 vücut yüzey alanı dozunda rituximab verilmiş ve bu hastalar (iki indüksiyon kürünün her birinde iki adet ve LMB programının iki konsolidasyon kürünün her birinde bir adet olmak üzere) toplam altı IV rituximab infüzyonu almıştır.

Rituximabın daha önce tedavi edilmemiş (≥ 6 aylık ila <18 yaşındaki) pediyatrik ileri evre CD20 pozitif DBBHL/BL/BAL/BLL hastalarındaki güvenlilik profili genel olarak tip, tür ve şiddet açısından yetişkin NHL ve CLL hastalarının bilinen güvenlilik profili ile uyumludur. Kemoterapiye rituximab ilavesi ile sadece kemoterapiye kıyasla (sepsis de dahil) enfeksiyonları da içeren bazı olayların riski artmamıştır.

Romatoid artrit ile edinilen deneyim

Güvenlilik profilinin özeti
Romatoid artritte rituximabın genel güvenlilik profili, klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası gözetimde gelen hastaların verilerine dayanmaktadır.
Orta ve şiddetli romatoid artritli (RA) hastalarda rituximabın güvenlilik profili aşağıdaki bölümlerde özetlenmektedir. Klinik çalışmalarda 3100'den fazla hasta en az bir tedavi kürü almış ve 6 aydan 5 yıla kadar değişen süreler boyunca takip edilmiştir; 5 veya daha fazla kür alan 1000'in üzerindekilerle birlikte yaklaşık 2400 hasta iki veya daha fazla tedavi kürü almıştır. Pazarlama sonrası deneyim sırasında toplanan güvenlilik bilgileri, rituximab için yapılan klinik çalışmalarda görüldüğü gibi beklenen advers reaksiyon profilini yansıtmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4).

Hastalar, metotreksata ek olarak (10 - 25 mg/hafta) 2 haftalık arayla bölünmüş 2 x 1000 mg rituximab almıştır. Rituximab infüzyonları, intravenöz 100 mg metilprednizolon infüzyonundan sonra uygulanmıştır; hastalara ayrıca 15 gün boyunca oral prednizon tedavisi uygulanmıştır.

Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi
Advers reaksiyonlar Tablo 4'de listelenmektedir. Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasında gösterilmiştir. Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ile <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ile <1/100); seyrek (≥1/10.000 ile <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Rituximab alınmasına bağlı en sık görülen advers reaksiyonlar IRR'lerdir. Klinik çalışmalarda IRR'lerin genel insidansı ilk infüzyonla %23 olup ardışık infüzyonlarla bu oran azalmıştır. Ciddi IRR'ler yaygın değildir (hastaların %0,5'i) ve ağırlıklı olarak ilk kür sırasında görülmüştür. Rituximab için RA klinik çalışmalarında görülen advers reaksiyonlara ek olarak, pazarlama sonrası deneyimi sırasında progresif multifokal lökoensefalopati (PML) (Bkz. Bölüm 4.4) ve serum hastalığı benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir.

Tablo 4: Rituximab alan romatoid artritli hastalarda klinik araştırmalarda veya pazarlama sonrası gözetim sırasında bildirilen AİR'lerin özeti

Sistem Organ Sınıfı	**Çok yaygın**	**Yaygın**	**Yaygın olmayan**	**Seyrek**	**Çok seyrek**	**Bilinmiyor**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Üst solunum yolu enfeksiyon, idrar yolu enfeksiyonları	Bronşit, sinüzit, gastroenterit ,tinea pedis			PML, Hepatit B reaktivasyo-nu	Ciddi viral enfeksiyon[1], Enteroviral meningoen-sefalit[2]
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Nötropeni[3]		Geç nötropeni[4]	Serum hastalığı gibi reaksiyon	
Bağışıklık sistemi hastalıkları	İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar[5] (hipertansiyon, bulantı, kızarıklık, pireksiya, kaşıntı, ürtiker, boğaz tahrişi, ateş basması, hipotansiyon, rinit, titreme, taşikardi, yorgunluk, orofaringeal ağrı, periferik ödem, eritem)		İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar[5] (jeneralize ödem, bronkospazm , hışıltılı, laringeal ödem, anjiyonörotik ödem, jeneralize pruritus, anafilaksi, anafilaktoid reaksiyonu)			
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar						

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor
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 çarpıntı	
Gastrointestinal hastalıklar		Dispepsi, diyare, gastroözofageal reflü, ağız ülserasyon, üst karın ağrısı				
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Alopesi			Toksik epidermal nekroliz (Lyell Sendromu), Stevens-Johnson Sendromu[7]	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		Artralji/kas-iskelet sistemi ağrısı, osteoartrit, bursit				
Araştırmalar	Azalmış IgM düzeyleri[6]	Azalmış IgG düzeyleri[6]				

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor
[1] Ayrıca aşağıdaki enfeksiyonlar bölümüne bakın. [2] Pazarlama sonrası gözetimde gözlenmiştir. [3] klinik çalışmalarda rutin laboratuvar izlemenin bir parçası olarak toplanan laboratuvar değerlerinden elde edilen sıklık kategorisi. [4] pazarlama sonrası verilerden türetilen sıklık kategorisi. [5] infüzyon sırasında veya infüzyon sonrası 24 saat içinde meydana gelen reaksiyonlar. Aşağıdaki infüzyonla ilişkili reaksiyonlara da bakınız. IRR'ler aşırı duyarlılık ve/veya etki mekanizmasının bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. [6] rutin laboratuvar izlemenin bir parçası olarak toplanan gözlemleri içerir. [7] ölümcül vakaları içerir.						

Çoklu kürler
Çoklu tedavi kürleri, ilk maruziyetin ardından gözlemlenene benzer bir AİR profili ile ilişkilidir. İlk rituximab maruziyetini takiben tüm AİR'lerin oranı ilk 6 ayda en yüksek olup sonrasında azalmıştır. Bu, daha çok IRR'ler (ilk tedavi kürü sırasında en sık), RA alevlenmesi ve enfeksiyonlar ile açıklanır, bunların tümü tedavinin ilk 6 ayında daha sık görülmektedir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı
İnfüzyon reaksiyonları
Klinik çalışmalarda rituximabın alınmasını takiben en sık görülen AİR'ler IRR'lerdir (B~~b~~kz. Tablo 4). Rituximab ile tedavi edilen 3189 hasta arasında, rituximabın ilk infüzyonu ile ilk kez maruziyet sonrasında bir IRR geçiren 733/3189'unda (% 23) hasta ile birlikte genelde 1135 (% 36) hasta en az bir IRR geçirmiştir. IRR'lerin insidansı ardışık uygulanan infüzyonlar ile azalmıştır. Klinik çalışmalarda hastaların %1'inden azı (17/3189) ciddi bir IRR geçirmiştir.

Klinik çalışmalarda CTC Evre 4 IRR'si ve IRR'lere bağlı ölüm olmamıştır. CTC Evre 3 olaylarının ve klinik çalışmadan çekilmeye neden olan IRR'lerin oranı ile azalmış olup, 3. kürden itibaren seyrekleşmiştir. İntravenöz glukokortikoid ile premedikasyon, IRR'lerin insidansını ve şiddetini önemli ölçüde azaltmıştır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4). Pazarlama sonrası ortamda ölümcül sonuçları olan şiddetli IRR'ler bildirilmiştir.

Romatoid artritli hastalarda daha hızlı bir rituximab infüzyonunun güvenliliğini değerlendirmek için tasarlanan bir çalışmada, yapılan ilk infüzyonlar sırasında veya 24 saat içinde ciddi bir IRR geçirmeyen orta-şiddetli aktif RA'lı hastalara 2 saatlik rituximab intravenöz infüzyonu almaları için izin verilmiştir. RA için biyolojik bir tedaviye ciddi infüzyon reaksiyonu öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. IRR'lerin insidansı, tipleri ve şiddeti geçmişde gözlemlenenle tutarlıdır. Ciddi IRR gözlenmemiştir.

Enfeksiyonlar
Klinik çalışmalardan bildirilen genel enfeksiyon oranı rituximab ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta yılı başına yaklaşık 94'tür. Enfeksiyonlar çoğunlukla hafif ve orta dereceli olup çoğunlukla üst solunum yolu enfeksiyonları ve idrar yolu enfeksiyonlarını içermektedir. Ciddi olan veya intravenöz antibiyotikler gerektiren enfeksiyonların insidansı 100 hasta yılı başına yaklaşık 4'tür. Ciddi enfeksiyonların oranı, rituximabın çoklu kürlerini takiben anlamlı bir artış göstermemiştir. Klinik çalışmalar sırasında alt solunum yolu enfeksiyonları (pnömoni dahil), kontrol kolları ile karşılaştırıldığında rituximab kollarında benzer bir insidansta bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası ortamda, rituximab ile tedavi edilen RA hastalarında ciddi viral enfeksiyonlar bildirilmiştir.

Otoimmün hastalıkların tedavisi için rituximab kullanımını takiben ölümcül sonuçları olan Progresif Multifokal Lökoensefalopati vakaları bildirilmiştir. Buna romatoid artrit ve Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ve vaskülit de dahil olmak üzere, endikasyon dışı otoimmün hastalıklar dahildir.

Sitotoksik kemoterapi ile kombinasyon halinde rituximab alan Hodgkin-dışı lenfomalı hastalarda, hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir (Bkz. Hodgkin-dışı lenfoma). Hepatit B enfeksiyonunun reaktivasyonu, rituximab alan RA hastalarında da çok seyrek olarak bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Kardiyovasküler advers reaksiyonlar
Rituximab ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta yılı başına 1,3'lük bir oranda, plasebo ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta yılı başına 1,3'e kıyasla ciddi kardiyak reaksiyonlar bildirilmiştir. Kardiyak reaksiyon (hepsi veya ciddi) yaşayan hastaların oranları çoklu kürler boyunca artmamıştır.

Nörolojik olaylar
Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES)/reversibl posterior lökoensefalopati sendromu (RPLS) olguları bildirilmiştir. Belirti ve semptomlar; hipertansiyon ile ilişkili veya ilişkisiz görme bozukluğu, baş ağrısı, nöbet ve mental durumda değişiklik olmuştur. 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.

Nötropeni
Nötropeni olayları rituximab tedavisi ile gözlenmiş olup bunların çoğunluğu geçici ve hafif ya da orta şiddetlidir. Nötropeni, rituximab uygulamasından birkaç ay sonra ortaya çıkabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Plasebo kontrollü klinik çalışma dönemlerinde, rituximab ile tedavi edilen hastaların %0,94'ü (13/1382) ve plasebo hastalarının %0,27'sinde (2/731) ciddi nötropeni gelişmiştir.

Ağır geç başlangıçlı ve inatçı nötropeni dahil olmak üzere nötropenik olaylar, pazarlama sonrası ortamda seyrek olarak bildirilmiştir, bunlardan bazıları ölümcül enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Bazıları ölümle sonuçlanan Toksik Epidermal Nekroliz (Lyell sendromu) ve Stevens-Johnson sendromu seyrek olarak bildirilmiştir.

Laboratuvar anormallikleri
Rituximab ile tedavi edilen RA hastalarında hipogamaglobulinemi (normalin alt sınırının altında IgG veya IgM) gözlenmiştir. Düşük IgG veya IgM'nin gelişmesinden sonra genel enfeksiyonlarda veya ciddi enfeksiyonlarda artış oranı yoktu (Bkz. Bölüm 4.4).

Rituximab ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda, bazı vakalarda şiddetli ve uzun süreli immünoglobulin ikame tedavisi gerektiren, az sayıda spontan ve literatürde hipogamaglobulinemi olgusu gözlenmiştir. Pediyatrik hastalarda uzun süreli B hücre tükenmesinin sonuçları bilinmemektedir.

Polianjitli granülomatöz (GPA) ve mikroskobik polianjit deneyimleri (MPA)

Yetişkin remisyon indüksiyonu (GPA / MPA Çalışması 1)
GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 1), 99 hasta rituximab (375 mg/m^2, 4 hafta boyunca haftada bir) ve glukokortikoidler ile GPA/MPA remisyon indüksiyonu için tedavi edilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Tablo 5'te listelenmiş olan ADR'lerin tümü rituximab grubunda ≥ %5'lik bir insidansla ve komparatör gruba göre daha yüksek bir sıklıkta meydana gelen advers olaylardır.

Tablo 5: GPA/MPA Çalışma 1'de (Rituksimab n=99) rituximab alan yetişkin hastaların ≥ %5'inde 6. ayda ve karşılaştırma grubuna göre daha yüksek sıklıkta sıklıkta veya pazarlama sonrası gözetim sırasında meydana gelen advers reaksiyonlar

MedDRA Sistem organ sınıfı Advers olay	**Sıklık**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
İdrar yolu enfeksiyonu	%7
Bronşit	%5
Herpes zoster	%5
Nazofarenjit	%5
Ciddi viral enfeksiyon[2]	Bilinmiyor
Enteroviral meningoensefalit[1]	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Trombositopeni	%7
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Sitokin salıverilme sendromu	%5
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Hiperkalemi	%5
Psikiyatrik hastalıklar	
Uykusuzluk	%14
Sinir sistemi hastalıkları	
Baş dönmesi	%10
Titreme	%10
Vasküler hastalıklar	
Hipertansiyon	%12
Kızarıklık	%5

MedDRA Sistem organ sınıfı Advers olay	Sıklık
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

[1]Pazarlama sonrası gözetim sırasında gözlemlenmiştir.

[2]Ayrıca aşağıdaki enfeksiyonlar bölümüne bakın.

Yetişkinlerde idame tedavisi (GPA/MPA Çalışma 2)
GPA/MPA Çalışma 2'de, şiddetli, aktif GPA ve MPA hastası olan toplam 57 yetişkin remisyonun idamesi için rituximab ile tedavi edilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

Tablo 6 GPA/MPA Çalışma 2'de (Rituximab n=57) rituximab alan yetişkin hastaların ≥ %5'inde ve karşılaştırma grubuna göre daha yüksek sıklıkta veya pazarlama sonrası gözetim sırasında meydana gelen advers reaksiyonlar

MedDRA Sistem Organ Sınıfı Advers reaksiyon	Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	

Bronşit	%14
Rinit	%5
Ciddi viral enfeksiyon[2]	Bilinmiyor
Enteroviral meningoensefalit[1]	Bilinmiyor
Solunum, göğüs rahatsızlıkları ve mediastinal rahatsızlıklar	
Dispne	%9
Gastrointestinal hastalıklar	
İshal	%7
Genel rahatsızlıklar ve uygulama yeri hastalıkları	
Ateş	%9
Grip benzeri hastalık	%5
Periferik ödem	%5
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürle ilgili komplikasyon	
İnfüzyonla-ilgili reaksiyonlar[3]	%12
[1]Pazarlama sonrası gözetim sırasında gözlemlenmiştir. [2]Ayrıca aşağıdaki enfeksiyonlar bölümüne bakın. [3]İnfüzyonla ilgili reaksiyonlara dair detaylar seçilmiş advers reaksiyonların tanımı bölümünde sunulmuştur.	

Genel güvenlilik profili rituximab için GPA/MPA da dahil onaylı otoimmün endikasyonlarda iyi bilinen güvenlilik profili ile uyumludur. Toplamda, rituximab kolundaki hastaların %4'ü ilacın kesilmesine yol açan advers olaylar yaşamıştır. Rituximab kolundaki advers olayların çoğunluğu hafif veya orta şiddettedir. Rituximab kolunda hiç bir hastada ölümcül advers olay görülmemiştir.

ADR olarak kabul edilen en yaygın bildirilen olaylar infüzyonla ilgili reaksiyonlar ve enfeksiyonlardır.

Uzun süreli izlem (GPA/MPA Çalışma 3)
Uzun süreli gözlemsel güvenlilik çalışmasında, 97 GPA/MPA hastası hekimlerinin standart uygulaması ve kararı uyarınca 4 yıla kadar (ortalama 8 infüzyon [aralık 1-28]) rituximab ile tedavi görmüştür. Genel güvenlilik profili rituximabın GPA/MPA'da iyi bilinen güvenlilik profili ile uyumlu kabul edilmiş ve yeni advers reaksiyonlar bildirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon
25 pediyatrik şiddetli, aktif GPA veya MPA hastası üzerinde açık uçlu, tek kollu bir çalışma yapılmıştır. Çalışmanın toplam süresi, 4,5 yıla kadar olmak üzere, minimum 18 aylık bir izlem ile 6 aylık bir remisyon indüksiyon fazından oluşmuştur. İzlem fazında, rituximab araştırmacının kararı uyarınca verilmiştir (25 hastadan 17'si ek rituximab tedavisi görmüştür). Diğer immunosupresif terapi ile eşzamanlı tedaviye izin verilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

ADR'ler ≥ %10'luk bir insidans ile meydana gelen advers olaylar olarak kabul edilmiştir. Bunlara aşağıdakiler dahildir: enfeksiyonlar (remisyon indüksiyonu fazında 17 hasta [%68], çalışmanın toplam süresinde 23 hasta [%92]), IRR'ler (remisyon indüksiyonu fazında 15 hasta [%60], çalışmanın toplam süresinde 17 hasta [%68]) ve mide bulantısı (remisyon indüksiyonu fazında 4 hasta [%16], çalışmanın genel süresince 5 hasta [%20])

Çalışmanın toplam süresinde rituximabın güvenlilik profili remisyon indüksiyonu fazında bildirilen ile uyumludur.

Rituximabın pediyatrik GPA veya MPA hastalarındaki güvenlilik profili tip, tür ve şiddet olarak yetişkinlerdeki GPA veya MPA da dahil olmak üzere onaylı otoimmün endikasyonlarda yetişkin hastaların bilinen güvenlilik profili ile uyumludur.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar
GPA/MPA klinik çalışmasında (çalışma 1; remisyon indüksiyonu çalışması) infüzyonla ilgili reaksiyonlar (IRR'ler), güvenlilik popülasyonunda infüzyon sonrası 24 saat içinde oluşan ve araştırmacı tarafından infüzyonla ilgili kabul edilen herhangi bir advers olay olarak tanımlanmıştır. 99 hasta rituximab ile tedavi edilmiş ve %12'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 Çalışma 2'de (yetişkinlerde idame çalışması), rituximab kolundaki 57 hastadan 7'sinde (%12) en azından bir adet infüzyonla ilgili reaksiyon görülmüştür. IRR semptomlarının insidansı ilk infüzyondan sonra en yüksek düzeyde (%9) olurken sonraki infüzyonlarda azalmıştır (<%4). Tüm IRR semptomları hafif ila orta şiddettedir ve pek çoğu Solunum, Torasik ve Mediastinal Bozukluklar ve Deri ve Deri Altı Doku Rahatsızlıkları SOC'lerinden bildirilmiştir.

Pediyatrik GPA veya MPA hastalarında yapılan klinik çalışmada, rapor edilen IRR'ler büyük oranda ilk infüzyon ile görülmüş (8 hasta [%32]) ve sonra zaman içerisinde rituximab infüzyonu sayısı ile azalmıştır (ikinci infüzyon ile %20, üçüncü infüzyon ile %12 ve dördüncü infüzyon ile %8). Remisyon indüksiyonu fazında bildirilen en yaygın IRR semptomları baş ağrısı, döküntü, rinore ve pireksidir (her bir semptom için %8). Gözlemlenen IRR semptomları rituximab ile tedavi edilen yetişkin GPA veya MPA hastalarında bilinenlere benzerdir. IRR'lerin çoğunluğu 1. Derece ve 2. Derecedir, iki adet ciddi olmayan 3. Derece IRR görülürken bildirilen 4 veya 5. Derece IRR olmamıştır. Bir hastada bir ciddi 2. Derece IRR (tedavi ile çözümlenen jeneralize ödem) rapor edilmiştir (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 Çalışması 2'de, rituximab kolundaki 57 hastanın 30'unda (%53) enfeksiyonlar görülmüştür. Tüm derecelerden 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 vardır. Ciddi enfeksiyonların insidansı her iki kolda benzerdir (yaklaşık %12). Rituximab kolunda en yaygın rapor edilen ciddi enfeksiyon hafif ila orta şiddette bronşittir.

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

Genel fazda en yaygın enfeksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) (%48), influenza (%24), konjunktivit (%20), nazofarenjit (%20), alt solunum yolu enfeksiyonları (%16), sinüzit (%16), viral ÜSYE'ler (%16), kulak enfeksiyonu (%12), gastroenterit (%12), farenjit (%12), idrar yolu enfeksiyonudur (%12). Ciddi enfeksiyonlar 7 hastada (%28) rapor edilmiştir ve bunlara en sık rapor edilen olaylar olarak influenza (2 hasta [%8]) ve alt solunum yolu enfeksiyonu (2 hasta [%8]) dahildir.

Pazarlama sonrası ortamda, rituximab ile tedavi edilen GPA/MPA hastalarında ciddi viral enfeksiyonlar bildirilmiştir.

Maligniteler
GPA/MPA Çalışması 1'de, 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 maligniteleri insidansı, ANCA ile ilişkili vaskülit olan hastalarda daha önce bildirilene benzer görünmektedir.

Pediyatrik klinik çalışmada, 54 aya kadar bir izlem süresi ile hiçbir malignite rapor edilmemiştir.

Kardiyovasküler advers reaksiyonlar
GPA/MPA Çalışması 1'de, 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, immunosupresif tedavi ve/veya kemoterapi dahil olmak üzere PRES/RPLS açısından bilinen risk faktörleri görülmüştür.

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

Hipogamaglobulinemi
Rituximab ile tedavi uygulanan yetişkin veya pediyatrik polianjit olan granülomatöz ve mikroskobik polianjit hastalarında hipogamaglobulinemi (IgG veya IgM düzeylerinin normal alt limitten düşük olması) gözlenmiştir.

GPA/MPA Çalışması 1'de 6. ayda, başlangıçta immünoglobulin düzyeleri 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 Çalışması 2'de, çalışma boyunca iki tedavi kolu arasında klinik açıdan anlamlı farklar veya toplam immunoglobulin, IgG, IgM veya IgA seviyelerinde düşüşler gözlemlenmemiştir.

Pediyatrik klinik çalışmada, çalışmanın toplam süresi boyunca 3/25 hastada (%12) bir hipogammaglobulinemi olayı rapor edilmiş, 18 hastada (%72) (en azından 4 ay boyunca normalin alt sınırının altındaki Ig seviyeleri olarak tanımlanan) uzun süreli düşük IgG seviyeleri görülmüştür (bunlar arasından 15 hastada ayrıca uzun süreli düşük IgM de gözlemlenmiştir).

Üç hasta İntravenöz Immunoglobulin (IV-IG) ile tedavi görmüştür. Sınırlı verilere dayanılarak, uzun süreli düşük IgG ve IgM'nin bu hastalarda artan bir ciddi enfeksiyon riskine yol açıp açmadığına dair kesin sonuçlar çıkartılamamıştır. Pediyatrik hastalarda uzun süreli B hücresi deplesyonun sonuçları bilinmemektedir.

Nötropeni
GPA/MPA Çalışması 1'de 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 Çalışması 2'de, tüm derecelerdeki nötropeni insidansı rituximab ile tedavi edilen hastalarda %0 iken azatiyoprin ile tedavi edilen hastalarda %5'tir.

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 deneyimi

PV Çalışması 1 (Çalışma No. ML22196) ve PV Çalışması 2'deki (Çalışma No. WA29330) güvenlilik profilinin özeti

Pemfigus vulgaris hastalarının tedavisinde kısa süreli, düşük dozlu glukokortikoidler ile kombinasyon halindeki rituximabın güvenlilik profili rituximab grubuna rastgele alınan 38 pemfigus vulgaris (PV) hastasının dahil edildiği pemfigus hastalarındaki bir Faz 3, randomize, kontrollü, çok merkezli, açık uçlu çalışmada incelenmiştir (PV Çalışması 1). Rastgele olarak rituximab koluna alınan hastalara Çalışmanın 1. Gününde başlangıç dozu olarak 1000 mg IV ve Çalışmanın 15. Gününde ikinci bir 1000 mg IV uygulanmıştır.
12 ve 18. aylarda 500 mg IV şeklindeki idame dozları uygulanmıştır. Hastalara relaps esnasında 1000 mg IV ilaç verilebilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1).
Rituximabın oral kortikosteroidleri gerektiren orta şiddette ila şiddetli PV hastalarında mikofenolat mofetile (MMF) kıyasla etkinliği ve güvenliliğinin değerlendirildiği randomize, çifte kör, çifte plasebolu, akti-komparatörlu, çok merkezli bir çalışma olan PV Çalışması 2'de, 67 PV hastası 52 haftaya kadar rituximab ile tedavi görmüştür (başlangıçta Çalışmanın 1. Gününde 1000 mg IV ve ikinci olarak Çalışmanın 15. Gününde 1000 mg IV verilmişi ve 24 ve 26. haftada tekrarlanmıştır) (Bkz. Bölüm 5.1).

Rituximabın PV'deki güvenlilik profili diğer onaylı otoimmün endikasyonlarda bilinen güvenlilik profili ile uyumludur.

PV Çalışmaları 1 ve 2'deki advers reaksiyonların tablo halindeki listesi

PV Çalışmaları 1 ve 2'den advers reaksiyonlar Tablo 7'de sunulmuştur. PV Çalışması 1'de, ADR'ler 24. aya kadar rituximab ile tedavi edilen grup ve standart dozda prednison grubu arasında insidans açısından ≥%2'lik bir mutlak fark ile, rituximab ile tedavi edilen PV hastalarında ≥ %5 oranında görülen advers olaylar olarak tanımlanmıştır. Çalışma 1'de hiçbir hasta ADR'lerden dolayı çalışmadan çekilmemiştir. PV Çalışması 2'de, ADR'ler rituximab kolundaki hastaların ≥ %5'inde görülen ve ilgili olarak değerlendirilen advers olaylar olarak tanımlanmıştır.

Tablo 7: PV Çalışması 1'de (24. Aya kadar) ve PV Çalışması 2'de (52. Haftaya kadar) rituximab ile tedavi edilen veya pazarlama sonrası gözetim sırasındaki pemfigus vulgaris hastalarındaki advers reaksiyonlar

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	**Çok Yaygın**	**Yaygın**	**Bilinmiyor**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Üst solunum yolu enfeksiyonu	Herpes virüsü enfeksiyonu Herpes zoster Oral herpes Konjunktivit Nazofarenjit Oral kandidiyazis İdrar yolu enfeksiyonu	Ciddi viral enfeksiyon[1,2] Enteroviral meningoensefalit[1]
İyi huylu, kötü huylu ve belirsiz neoplazmlar (kistler ve polipler dahil)		Deri papillomu	
Psikiyatrik hastalıklar	Persistan depresif bozukluk	Majör depresyon Sinirlilik	
Sinir sistemi bozuklukları	Baş ağrısı	Baş dönmesi	
Kalp hastalıkları		Taşikardi	
Gastrointestinal hastalıklar		Üst karın ağrısı	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Alopesi	Pruritus Ürtiker Deri rahatsızlığı	
Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik rahatsızlıkları		Kas-iskelet ağrısı artralji Sırt ağrısı	
Genel rahatsızlıklar ve uygulama yeri		Yorgunluk Asteni Pireksi	

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürle ilgili komplikasyonlar	İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar[3]		

[1] Pazarlama sonrası gözetim sırasında gözlemlenmiştir.
[2] Ayrıca aşağıdaki enfeksiyonlar bölümüne bakın.
[3]PV Çalışması 1 için infüzyonla ilgili reaksiyonlar arasında her bir infüzyondan bir sonraki ziyarette tespit edilen semptomlar ve infüzyon gününde veya bir gün sonrasında meydana gelen advers olaylar vardır. PV Çalışması 1 için en yaygın infüzyonla ilgili reaksiyon semptomları/Tercihli Terimler arasında baş ağrısı, titreme, yüksek tansiyon, mide bulantısı, asteni ve ağrı vardır.
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.

PV Çalışması 2 için en yaygın infüzyonla ilgili reaksiyon semptomları/Tercihli Terimler dispne, eritem, hiperhidroz, kızarma/sıcak basması, düşük tansiyon/düşük kan basıncı ve döküntü/pruritik döküntüdür.

<u>*Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı*</u>

İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar
PV Çalışması 1'de, infüzyonla ilgili reaksiyonlar yaygındır (%58). İnfüzyonla ilgili reaksiyonların neredeyse tamamı hafif ila orta şiddettedir. İnfüzyonla-ilgili reaksiyon yaşayan hastaların oranı birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü infüzyonları takiben sırasıyla %29 (11 hasta), %40 (15 hasta), %13 (5 hasta) ve %10'dur (4 hasta). Hiç bir hasta infüzyonla ilgili reaksiyonlardan dolayı tedaviyi kesmemiştir. İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar semptomların tipi ve şiddeti RA ve GPA/MPA hastalarında görülenlere benzerdir.

PV Çalışması 2'de, IRR'ler ağırlıklı olarak ilk infüzyondan sonra görülmüş ve IRR'lerin sıklığı sonraki infüzyonlar ile azalmıştır: Birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü infüzyonları takiben sırasıyla hastaların %17,9, %4,5, %3 ve %3'ünde IRR görülmüştür. En azından bir IRR yaşayan 15 hastadan 11'inde IRR'ler 1 veya 2. Derecedir. 15 hastadan 4'ünde, ≥ 3. derece IRR'ler bildirilmiş ve bu da rituximab tedavisinin kesilmesine yol açmıştır; dört hastadan üçünde ciddi (yaşamı tehdit eden) IRR'ler gelişmiştir. Ciddi IRR'ler birinci (2 hasta) veya ikinci (1 hasta) infüzyondan sonra meydana gelmiş ve semptomatik tedavi ile çözümlenmiştir.

Enfeksiyonlar
PV Çalışması 1'de, rituximab grubundaki 14 hastada (%37) tedaviyle ilgili enfeksiyonlar görülürken bu oran standart dozda prednison grubunda 15 hasta olmuştur (%42). Rituximab grubundaki en yaygın enfeksiyonlar herpes simplex ve zoster enfeksiyonları, bronşit, idrar yolu enfeksiyonu, mantar enfeksiyonu ve konjunktivittir. Rituximab grubundaki üç hastada (%8) toplam 5 ciddi enfeksiyon (*Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, infektif tromboz, intervertebral diskit, akciğer enfeksiyonu, *Staphylococcal* sepsis) görülürken standart dozda prednison grubundaki bir hastada (%3) ciddi bir enfeksiyon (*Pneumocystis jirovecii* pnömonisi) gelişmiştir.

PV Çalışması 2'de, rituximab kolundaki 42 hastada (%62,7) enfeksiyonlar görülmüştür. Rituximab kolundaki en yaygın enfeksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, oral kandidiyazis ve idrar yolu enfeksiyonudur. Rituximab kolundaki altı hastada (%9) ciddi

enfeksiyonlar görülmüştür.

Pazarlama sonrası ortamda, rituximab ile tedavi edilen PV hastalarında ciddi viral enfeksiyonlar bildirilmiştir.

Laboratuvar anormallikleri
PV Çalışması 2'de, rituximab kolunda lenfosit sayımında periferik T-hücresi popülasyonlarındaki düşüşlerin tetiklediği geçici azalmaların yanı sıra fosfor seviyelerinde geçici azalmalar infüzyon sonrası çok yaygın görülmüştür. Bunların IV metilprednisolon ön ilaç tedavisi infüzyonu tarafından indüklendiği kabul edilmiştir.

PV Çalışması 2'de, düşük IgG seviyeleri yaygın olarak ve düşük IgM seviyeleri çok yaygın olarak gözlemlenmiş olsa da düşük IgG veya IgM'nin gelişmesinden sonra ciddi enfeksiyon riskinde artışa 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: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
İntravenöz rituximab formülasyonunun onaylanmış dozundan daha yüksek dozlarla sınırlı deneyim, insanlardaki klinik çalışmalardan elde edilebilir. Bugüne kadar insanlarda test edilen en yüksek rituximab dozu 5.000 mg (2.250 mg/m²) olup kronik lenfositik lösemili hastalarda doz yükseltme çalışmasında test edilmiştir. Ek güvenlilik sinyalleri tanımlanmamıştır.

Doz aşımı olan hastaların infüzyonları derhal durdurmalı ve yakından izlenmelidir.

Pazarlama sonrası ortamda beş rituximab doz aşımı vakası bildirilmiştir. Üç vakada herhangi bir advers olay bildirilmemiştir. Bildirilen iki advers olay, 1,8 g rituximab dozu ile grip benzeri semptomlar ve 2 g rituximab dozu ile ölümcül solunum yetmezliği olmuştur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Monoklonal antikorlar ve antikor ilaç konjugatları CD20 İnhibitörleri
ATC kodu: L01FA01

RİXATHON bir biyobenzer üründür.

Etki mekanizması
Rituximab, pre-B ve olgun B lenfositlerinde bulunan bir non-glikozile fosfoprotein olan transmembran antijen CD20'ye spesifik olarak bağlanır. Tüm B hücreli Hodgkin-dışı lenfomaların >%95'inde bu antijene rastlanır.

CD20 hem normal, hem de malign B hücrelerde bulunur fakat hematopoetik kök hücrelerde, pro-B hücrelerde, normal plazma hücrelerinde veya diğer normal dokularda bulunmaz. Antikora bağlandıktan sonra bu antijen hücre içine alınmaz veya hücre membranından çevreye

yayılmaz. CD20 plazmada serbest antijen olarak dolaşmaz ve dolayısıyla antikora bağlanmak için yarışmaz.

Rituximabın Fab alanı, B lenfositler üzerindeki CD20 antijenine bağlanır ve Fc alanı, B hücre lizisini düzenlemek için immün efektör fonksiyonlar yürütebilir. Efektör aracılı hücre lizisinin olası mekanizması; C1q bağlanmasından kaynaklanan komplemana bağımlı sitotoksisite (CDC) ve granülositlerin, makrofajların ve NK hücrelerin yüzeylerindeki bir veya daha fazla Fcγ reseptörü yoluyla düzenlenen antikora bağımlı hücresel sitotoksisitedir (ADCC). B lenfositleri üzerindeki CD20 antijenine bağlanan rituximabın apoptoz aracılığıyla hücre ölümünü indüklediği gösterilmiştir.

Periferdeki B hücre sayısı ilk rituximab dozundan sonra normalin altına düşer. Hematolojik malignite tedavisi gören hastalarda B hücrelerinin normal düzeyine dönmesi tedavinin 6. ayı içinde başlar, bazı hastalarda daha uzun sürse bile, genellikle tedavi tamamlandıktan sonraki 12 ay içinde de normal düzeylere döner (indüksiyon tedavisi sonrası 23 aya kadar medyan iyileşme zamanı). Romatoid artrit hastalarında, 14 gün arayla ayrılmış 1000 mg'lik iki rituximab infüzyonunun ardından periferik kandaki B hücrelerin ani deplesyonu gözlenmiştir. Periferik kan B hücre sayısı 24. haftadan itibaren artmaya başlar ve rituximabın monoterapi olarak veya metotreksat ile kombinasyon halinde uygulanmasından bağımsız şekilde, sayının geri kazanıldığına ilişkin kanıt hastaların büyük bölümünde 40 hafta itibariyle gözlenmiştir. Hastaların küçük bir kısmında son rituximab dozlarından sonra 2 yıl veya daha fazla süre uzayan periferal B hücre tükenmesi bulunmaktadır. Granülomatöz polianjit ve mikroskobik polianjit hastalarında periferik kan B hücrelerinin sayısı, iki haftalık rituximab 375 mg/m^2 infüzyonlarından sonra <10 hücre/mikrolitreye düşmüştür ve çoğu hastada 6 aylık zaman noktasına kadar bu seviyede kalmıştır. Hastaların çoğunluğu (%81), 12. aya kadar > 10 hücre/mikrolitre sayısıyla B hücresi dönüşü belirtileri göstermiştir ve bu 18. aya kadar hastaların %87'sine ulaşmıştır.

Hodgkin dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemide klinik deneyim

Foliküler lenfoma

Monoterapi

Başlangıç tedavisi, haftada bir uygulama, toplam 4 doz
Pivotal çalışmada, nüksetmiş veya kemorezistan düşük seviyeli ya da foliküler B hücreli NHL'ye sahip 166 hastaya haftada bir, toplam dört doz olarak i.v. infüzyon halinde 375 mg/m^2 rituximab verilmiştir. Tedavi amaçlı (ITT) popülasyonunda genel yanıt oranı (GYO) %48 ($GA_{\%95}$ %41 - %56) olup tam yanıt (TY) oranı %6 ve kısmi yanıt (KY) oranı %42 olarak gerçekleşmiştir. Yanıt veren hastalarda hastalığın ilerlemesine kadar geçen medyan süre (TTP) 13 aydır.

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

rituximaba karşı verilen yanıt üzerinde istatistik olarak anlamlılık (Fischer'in exact testi) taşıyan bir etkisi bulunmamaktadır.

Yanıt oranları ile kemik iliği tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı kaydedilmiştir. Kemik iliği tutulumu olan hastaların %40'ı yanıt verirken, kemik iliği tutulumu olmayan hastaların %59'u yanıt vermiştir (p=0,0186). Histolojik tip, başlangıçta bcl-2 pozitifliği, son kemoterapiye karşı direnç ve 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/m^2 rituximab verilmiştir. GYO %57 ($GA_{\%95}$ %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/m^2 rituximab i.v. infüzyon yoluyla verilmiştir. GYO %36 ($GA_{\%95}$ %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/m^2 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 ($GA_{\%95}$ %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.

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

Hastaların medyan takip süresi 53 aydır. R-CVP, primer sonlanma noktası olan tedavi başarısızlığına kadar geçen süre açısından CVP'ye göre önemli bir üstünlük sağlamıştır (27 aya karşılık 6,6 ay, p < 0,0001, log-sıra testi). Tümör cevabı bulunan hastaların oranı (TY, 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 çalışmada elde edilen sonuçlar yanıt oranlarında ve zamana bağlı parametrelerde olduğu gibi genel sağkalımda da belirgin iyileşmeler göstermiştir. Bu dört çalışmada elde edilen anahtar sonuçlar Tablo 8'de özetlenmektedir.

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

Çalışma	Tedavi, n	Medyan takip süresi, ay	GYO, %	TY, %	Medyan TTF/PFS/EFS ay	OS oranları, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Medyan TTP: 14,7 33,6 p<0,0001	53 ay 71,1 80,9 p=0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Medyan TTF: 2,6 yıl Ulaşılamamıştır p<0,0001	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: Tedavi başarısızlığına kadar geçen süre
OS oranları: Analiz zamanlarında genel sağkalım oranları

İdame tedavisi

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

Önceden belirlenmiş birincil analiz randomizasyondan itibaren 25 aylık bir medyan gözlem süresinde yapılmış, rituximab ile idame terapisi ile daha önce tedavi edilmemiş foliküler lenfomalı hastalarda gözleme kıyasla araştırmacı tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PFS) şeklindeki primer sonlanım noktasında klinik açıdan anlamlı ve istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görülmüştür (Tablo 9).

Rituximab ile idame tedaviden elde edilen anlamlı yarar ayrıca olaysız sağkalım (EFS), sonraki anti-lenfoma tedavisine kadar geçen süre (TNLT), sonraki kemoterapiye kadar geçen süre (TNCT) ve genel yanıt oranı (ORR) şeklindeki sekonder sonlanım noktalarında da görülmüştür (Tablo 9).

Çalışmada hastaların uzatılmış gözleminden (medyan 9 yıllık izlem) elde edilen veriler rituximab idame terapisinin PFS, EFS, TNLT ve TNCT açısından uzun vadeli faydasını doğrulamıştır (Tablo 9).

Tablo 9: Rituximab idamesi için protokolde tanımlanmış birincil analizdeki ve 9 yıllık medyan izlem sonrasındaki gözleme kıyasla etkililik sonuçlarının genel özeti (son analiz)

	Birincil analiz (medyan FU: 25 ay)		**Son analiz (medyan FU: 9,0 yıl)**	
	Gözlem N=513	**Rituximab N=505**	**Gözlem N=513**	**Rituximab N=505**
Primer etkililik				
Progresyonsuz sağkalım (medyan)	NR	NR	4,06 yıl	10,49 yıl
log-sıra p değeri	<0,0001		<0,0001	
tehlike oranı (%95 GA)	0,50 (0,39, 0,64)		0,61 (0,52, 0,73)	
riskte azalma	%50		%39	
Sekonder etkililik				
Toplam sağkalım (medyan)	NR	NR	NR	NR
log-sıra p değeri	0,7246		0,7948	
tehlike oranı (%95 GA)	0,89 (0,45, 1,74)		1,04 (0,77, 1,40)	
riskte azalma	%11		-%6	
Olaysız sağkalım (medyan)	38 ay	NR	4,04 yıl	9,25 yıl
log-sıra p değeri	<0,0001		<0,0001	
tehlike oranı (%95 GA)	0,54 (0,43, 0,69)		0,64 (0,54, 0,76)	
riskte azalma	%46		%36	
TNLT (medyan)	NR	NR	6,11 yıl	NR
log-sıra p değeri	0,0003		<0,0001	
tehlike oranı (%95	0,61 (0,46, 0,80)		0,66 (0,55, 0,78)	
	%39		%34	
TNCT (medyan)	NR	NR	9,32 yıl	NR 0,0004
log-sıra p değeri	0,0011		0,71 (0,59, 0,86)	
tehlike oranı (%95	0,60 (0,44, 0,82)		%39	
	%40			
Toplam yanıt oranı*	%55	%74	%61	%79
ki-kare testi p değeri	<0,0001		<0,0001	
tehlike oranı (%95 GA)	2,33 (1,73, 3,15)		2,43 (1,84, 3,22)	
Tam yanıt (CR/CRu) oranı*	%48	%67	%53	%67
ki-kare testi p değeri	<0,0001		<0,0001	
tehlike oranı (%95 GA)	2,21 (1,65, 2,94)		2,34 (1,80, 3,03)	

* idamenin/gözlemin sonunda; 73 aylık medyan izleme dayalı son analiz sonuçları.

FU: İzlem; NR: Klinik kesim tarihi itibariyle ulaşılamadı, TNCT: sonraki kemoterapi tedavisine kadar geçen süre; TNLT: sonraki anti lenforma tedavisine kadar geçen süre.

Rituximab idame tedavisi, önceden tanımlanmış tüm test edilen alt gruplarda tutarlı yarar sağlamıştır: cinsiyet (erkek, kadın), yaş (<60, ≥60), FLIPI skoru (≤1, 2 veya ≥3), indüksiyon tedavisi (R-CHOP, R-CVP veya R-FCM) ve indüksiyon tedavisine verilen yanıtın niteliğinden (CR/CRu veya PR) bağımsızdır. İdame tedavinin yararına ilişkin eksplatuar analizler, yaşlı hastalarda (>70 yaş) etkinin daha az belirgin olduğunu göstermiştir ancak örneklem boyutları küçüktür.

Relapslı/Refrakter foliküler lenfoma
Prospektif, açık etiketli, uluslararası, çok merkezli bir faz III çalışmada relapslı/refrakter foliküler lenfoma olan 465 hasta CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednisolon; n=231) veya rituximab artı CHOP (R-CHOP; n=234) ile indüksiyon tedavisi almak üzere birinci basamağa randomize edilmiştir. İki tedavi grubu, başlangıçtaki özellikler ve hastalık durumu açısından iyi dengelenmiştir. İndüksiyon tedavisi ardından tam veya kısmi remisyon elde eden toplam 334 hasta, rituximab idame tedavisi (n=167) veya gözlem (n=167) şeklinde ikinci basamağa randomize edilmiştir. rituximab idame tedavisi, hastalık progresyonuna kadar veya maksimum iki yıl boyunca 3 ayda bir 375 mg/m^2 vücut yüzey alanı dozunda tek rituximab infüzyonundan oluşmuştur.
Son etkililik analizi, çalışmanın her iki kısmına randomize edilen tüm hastaları içermiştir. İndüksiyon fazına randomize edilen hastalar için 31 aylık medyan gözlem süresinden sonra R-CHOP, CHOP'ye kıyasla relapslı/refrakter foliküler lenfoma olan hastalarda sonucu anlamlı şekilde iyileştirmiştir (Bkz. Tablo 10).

Tablo 10: İndüksiyon fazı: R-CHOP'ye karşı CHOP için etkililik bulgularının genel özeti (31 aylık medyan gözlem süresi)

	CHOP	R-CHOP	p-değeri	Risk azalması[1)]
Primer etkililik				
ORR[2)]	%74	%87	0,0003	NA
CR[2)]	%16	%29	0,0005	NA
PR[2)]	%58	%58	0,9449	NA

[1)] Değerler tehlike oranlarıyla hesaplanmıştır
[2)] Araştırmacı tarafından değerlendirilen son tümör yanıtı. "Yanıt" için "primer" istatistiksel test, CR vs PR vs yanıt olmamasına ilişkin eğilim testidir (p<0,0001)
Kısaltmalar: NA, uygulanabilir değildir; ORR: genel yanıt oranı; CR: tam yanıt; PR: kısmi yanıt
Çalışmanın idame fazına randomize edilen hastalarda medyan gözlem süresi, idame randomizasyonundan itibaren 28 ay olmuştur. Rituximab ile idame tedavi, tek başına gözleme kıyasla primer sonlanım noktası PFS (idame randomizasyonundan relapsa, hastalık progresyonuna veya ölüme kadar geçen süre) açısından klinik önemli ve istatistiksel anlamlı iyileşme sağlamıştır (p<0,0001 log-sıra testi). Medyan PFS rituximab idame kolunda 42,2 aya karşı gözlem kolunda 14,3 ay olmuştur. Cox regresyon analizi kullanıldığında, progresif hastalık veya ölüm oluşma riski gözleme kıyasla rituximab idame tedavisiyle %61 azalmıştır (%95 GA; %45-%72). Kaplan-Meier ile hesaplanan 12 aydaki progresyonsuz oranlar rituximab idame grubunda %78 ve gözlem grubunda %57 olmuştur. Genel sağkalım konusunda yapılan bir analiz, gözleme kıyasla rituximab idamesinin anlamlı yarar gösterdiğini doğrulamıştır (p=0,0039 log-sıra testi). Rituximab idame tedavisi ölüm riskini %56 azaltmıştır (%95 GA; %22-%75).

Tablo 11: İdame fazı: Gözleme karşı rituximab etkililik bulgularının genel özeti (28 aylık medyan gözlem süresi)

Etkililik Parametresi	Olaya Kadar Geçen Medyan Süre (Ay) için Kaplan-Meier Tahmini			Risk Azalması
	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
CR	14,3	52,8	0,0008	%64
PR	14,3	37,8	<0,0001	%54
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	%55
R-CHOP	NR	NR	0,0482	%56

NR: elde edilmemiş; a: yalnızca CR elde eden hastalar için geçerli

Rituximab idame tedavisinin yararı, indüksiyon rejiminden (CHOP veya R-CHOP) veya indüksiyon tedavisine verilen yanıtın niteliğinden (CR veya PR) bağımsız şekilde, analiz edilen tüm alt gruplarda doğrulanmıştır (Tablo 11). Rituximab idame tedavisi, CHOP indüksiyon tedavisine yanıt veren hastalarda (medyan PFS 37,5 aya karşılık 11,6 ay, p<0,0001) yanısıra R-CHOP indüksiyonuna yanıt verenlerde (medyan PFS 51,9 aya karşılık 22,1 ay, p=0,0071), medyan PFS'yi anlamlı şekilde uzatmıştır. Alt grupların küçük olmasına karşın rituximab idame tedavisi hem CHOP'ye yanıt veren, hem de R-CHOP'ye yanıt veren hastalarda genel sağkalım açısından anlamlı yarar sağlamıştır ancak bu gözlemin doğrulanması için daha uzun takip yapılmalıdır.

Difüz büyük B hücreli Hodgkin-dışı lenfoma

Randomize, açık etiketli bir çalışmada difüz büyük B hücreli lenfoma olan daha önce tedavi uygulanmamış toplam 399 yaşlı (60 ila 80 yaş) hasta, sekiz döngü boyunca 3 haftada bir standart CHOP kemoterapisi (750 mg/m^2 siklofosfamid, 50 mg/m^2 doksorubisin, 1. gün maksimum 2 mg olmak üzere 1,4 mg/m^2 vinkristin ve 1-5. günler 40 mg/m^2/gün prednisolon) veya 375 mg/m^2 rituximab artı CHOP (R-CHOP) almıştır. Rituximab, tedavi döngüsünün birinci günü uygulanmıştır.

Son etkililik analizinde tüm randomize hastalar (197 CHOP, 202 R-CHOP) yer almıştır ve medyan takip süresi yaklaşık 31 ay olmuştur. İki tedavi grubu, başlangıçtaki özellikler ve hastalık durumu açısından iyi dengelenmiştir. Son analiz, R-CHOP tedavisinin olaysız sağkalım süresi (primer etkililik parametresi; olaylar ölüm, lenfoma relapsı veya progresyonu ya da yeni bir anti-lenfoma tedavisine başlanmasıdır) açısından klinik önemli ve istatistiksel anlamlı iyileşmeyle ilişkili olduğunu doğrulamıştır (p=0,0001). Olaysız sağkalımın medyan süresine ilişkin Kaplan-Meier tahminleri, R-CHOP kolunda 35 aya karşı CHOP kolunda 13 ay olmuş, bu değerler %41 risk azalması olduğunu göstermiştir. 24 ayda, genel sağkalıma ilişkin

tahminler R-CHOP kolunda %68,2'ye karşı CHOP kolunda %57,4 olmuştur. Genel sağkalım süresi konusunda 60 aylık medyan takip süresiyle yapılan sonraki bir analizde CHOP tedavisine göre R-CHOP tedavisinin yararı doğrulanmış (p=0,0071), risk azalması %32 bulunmuştur.

Sekonder parametrelerin (yanıt oranları, progresyonsuz sağkalım, hastalıksız sağkalım, yanıt süresi) analizi, CHOP'ye kıyasla R-CHOP'nin tedavi etkisini doğrulamıştır. 8.döngüden sonra tam yanıt oranı R-CHOP grubunda %76,2 ve CHOP grubunda %62,4 olmuştur (p=0,0028). Hastalık progresyonu riskinde %46 ve relaps riskinde %51 azalma olmuştur. Tüm hasta alt gruplarında (cinsiyet, yaş, yaşa ayarlanmış IPI, Ann Arbor evresi, ECOG, β2 mikroglobulin, LDH, albümin, B semptomları, bulk hastalık, ekstranodal bölgeler, kemik iliği tutulumu) olaysız sağkalım ve genel sağkalım için risk oranları (CHOP'ye kıyasla R-CHOP) sırasıyla 0,95 ve 0,83'ten düşük olmuştur. R-CHOP, yaşa ayarlanmış IPI açısından hem yüksek, hem de düşük riskli hastalarda sonuçlarda iyileşmeler ile ilişkili olmuştur.

Klinik laboratuvar bulguları
İnsan anti-fare antikoru (HAMA) açısından değerlendirilen 67 hastada yanıt belirlenmemiştir. anti-ilaç antikoru (ADA) açısından değerlendirilen 356 hastanın %1,1'i (4 hasta) pozitif olmuştur.
Kronik lenfositik lösemi
Açık etiketli iki randomize çalışmada, daha önce tedavi görmemiş toplam 817 hasta ve 552 relaps/refrakter KLL hastası, 6 kür için 4 haftada bir FC kemoterapi (fludarabin 25 mg/m^2, siklofosfamid 250 mg/m^2, 1-3.günler) veya FC ile kombinasyon halinde rituximab (R-FC) alacak şekilde randomize edilmiştir. Rituximab, ilk kür sırasında kemoterapiden bir gün önce 375 mg/m^2 dozunda ve sonraki her tedavi kürünün 1. gününde 500 mg/m^2 dozunda uygulanmıştır. Hastalar, daha önce monoklonal antikorlarla tedavi edilmişlerse veya fludarabine veya herhangi bir nükleosit analoğuna refrakter (en az 6 ay boyunca kısmi bir remisyon elde etme başarısızlığı olarak tanımlanmıştır) olmaları halinde relaps/refrakter KLL'de çalışma dışı bırakılmıştır. Etkililik için birinci basamak çalışmasında (Tablo 12a ve Tablo 12b) toplam 810 hasta (403 R-FC, 407 FC), relaps/refrakter çalışma da (Tablo 13) 552 hasta (276 R-FC, 276 FC) analiz edilmiştir.

Birinci basamak çalışmasında 48,1 aylık medyan gözlem süresinden sonra medyan PFS, R-FC grubunda 55 ay ve FC grubunda 33 ay olmuştur (p <0,0001, log-sıra testi). Genel sağkalım analizi, yalnızca FC kemoterapisi kullanılan kola göre, R-FC kolu için anlamlı bir fayda göstermiştir (p = 0,0319, log-sıra testi) (Tablo 12a). PFS açısından fayda, başlangıçtaki hastalık riskine göre (yani Binet A-C evreleri) (Tablo 12b) analiz edilen hasta alt gruplarının çoğunda tutarlı olarak gözlenmiştir.

Tablo 12a: Kronik lenfositik löseminin birinci basamak tedavisi – Tek başına FC'ye kıyasla Rituximab+FC için etkililik sonuçlarına genel bakış – 48,1 ay medyan gözlem süresi

Etkililik Parametresi	**Olaya Kadar Geçen Medyan Süre (Ay) için Kaplan-Meier Tahmini**			**Risk Azalması**
	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 %16,9	%85,8 %36,0	<0,0001 <0,0001	n.a. 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 veTY oranları Ki-kare Testi kullanılarak analiz edilmiştir. NR: ulaşılmadı; n.a.: uygulanabilir değildir.
* : 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 (Ay) için Kaplan-Meier Tahmini**			**Risk Azalması**
	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	NR	0,2874	%17
Olaysız sağkalım	19,3	28,7	0,0002	%36
Yanıt oranı (TY, nKY veya KY) TY oranları Yanıt süresi* Hastalıksız sağkalım (DFS)** Yeni KLL tedavisine kadar geçen süre	%58,0 %13,0 27,6 42,2 34,2	%69,9 %24,3 39,6 39,6 NR	0,0034 0,0007 0,0252 0,8842 0,0024	n.a. n.a. %31 %-6 %35

Yanıt oranı ve TY oranları Ki-kare Testi kullanılarak analiz edilmiştir
NR: ulaşılmadı; n.a.: uygulanabilir değildir.
* : 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, yüksek genel yanıt oranları ile birlikte anlamlı PFS değerleri elde edilirken, tedavi ile ilişkili toksisitede anlamlı artış gözlenmemiştir. Bu çalışmalar herhangi bir kemoterapi ile rituximab kullanımını desteklemektedir.

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

Pediyatrik popülasyon

Tek başına veya rituximab ile kombinasyon halinde Lenfom Malin B (LMB) kemoterapisine (kortikosteroidler, vinkristin, siklofosfamid, yüksek dozlu metotreksat, sitarabin, doksorubisin, etoposid ve üçlü ilaç [metotreksat/sitarabin/kortikosteroid] intratekal terapisi) dair çok merkezli, açık uçlu randomize bir çalışma daha önce tedavi edilmemiş ileri evre CD20 pozitif pediyatrik DBBHL/BL/BAL/BLL hastalarında yapılmıştır. İleri evre yüksek LDH seviyesi ("B-yüksek") [LDH>normal yetişkin değerlerinin kurumsal üst sınırının iki katı (>Nx2)] ile III. Evre veya herhangi IV evre veya BAL olarak tanımlanmıştır. Hastalar LMB programı uyarınca LMB kemoterapisi veya LMB kemoterapisi ile kombinasyon halinde (ikisi iki indüksiyon kürünün her birinde ve biri iki konsolidasyon kürünün her birinde olmak üzere) 375 mg/m^2 vücut yüzey alanı dozunda altı IV rituximab infüzyonu alacak şekilde rastgele gruplara ayrılmıştır. Toplam 328 randomize hasta etkililik analizlerine dahil edilmiş ve bunlardan 3 yaşın altındaki bir hasta LMB kemoterapisi ile kombinasyon halinde rituximab almıştır.

İki tedavi kolu, LMB (LMB kemoterapisi) ve R-LMB (rituximab ile LMB kemoterapisi) başlangıç özellikleri açısından iyi dengelidir. LMB kolu ve R-LMB kolundaki hastaların medyan yaşı sırasıyla 7 ve 8'dir. Hastaların yaklaşık yarısı Grup B'de (LMB kolunda %50,6 ve R-LMB kolunda %49,4), her iki kolda Grup C1'de %39,6 ve %9,8 ile %11,0 sırasıyla Grup C3'te LMB ve R-LMB kollarındadır. Murphy evrelendirmesine dayanılarak, hastaların çoğu ya BL III. evre (LMB kolunda %45,7 ve R-LMB kolunda %43,3) veya BAL, CNS negatiftir (LMB kolunda %21,3, R-LMB kolunda %24,4). Hastaların yarısından azında (her iki kolda %45,1) kemik iliği tutulumu mevcuttur ve hastaların çoğunluğunda (LMB kolunda %72,6 ve R-LMB kolunda %73,2) CNS tutulumu yoktur. Birincil etkililik sonlanım noktası EFS'dir ve burada bir olay hangisi önce olursa ikinci CYVE kürünü takiben kalıntıda canlı hücrelerin tespit edilmesi ile kanıtlanan şekilde progresif hastalığın, relapsın, ikinci malignitenin, herhangi bir sebepten dolayı ölümün meydana gelmesi veya yanıt verilmemesi olarak tanımlanmıştır. İkincil etkililik sonlanım noktaları OS ve CR'dir (tam remisyon).

Yaklaşık 1 yıllık meydan izlem sonrasında yapılan önceden belirlenmiş ara analizde, primer sonlanım noktası EFS'de klinik açıdan anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir ve 1 yıllık oran tahminleri R-LMB kolunda %94,2'ye (%95 GA, %88,5 - %97,2) in LMB kolunda %81,5 (%95 GA, %73,0 - %87,8) ve ayarlanmış Cox HR 0,33'tür (%95 GA, 0,14 – 0,79). Bu sonuca göre yapılan IDMC (bağımsız veri izleme komitesi) önerisini takiben, randomizasyon durdurulmuş ve LMB kolundaki hastaların rituximab alacak şekilde diğer gruba geçmelerine izin verilmiştir.

Birincil etkililik analizleri 3,1 yıllık bir medyan izlem ile 328 randomize hastada gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar Tablo 14'te sunulmuştur.

Tablo 14: Birincil Etkililik Sonuçlarının Genel Özeti (ITT popülasyonu)

Analizi	LMB (N =164)	R-LMB (N=16)
EFS	28 olay	10 olay
	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 modeli 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)
CR oranı oranı	93,6% (95% GA: %88,2; %97,0)	94,0% (95% GA: %88,8, %97,2)

Birincil etkililik analizinde LMB kemoterapisine rituximabın eklenmesi ile sadece LMB kemoterapisine göre bir EFS faydası görülmüş ve ulusal grup, histoloji ve terapötik gruba göre ayarlama yapılarak bir Cox regresyon analizinin sonucu EFS HR 0,32 (%90 GA 0,17 - 0,58) olmuştur. İki tedavi grubu arasında CR'ye ulaşan hasta sayısında önemli farklar gözlemlenmese de, LMB kemoterapisine rituximabın eklenmesinin faydası OS şeklindeki sekonder sonlanım noktasında da görülmüş ve OS HR 0,36 olmuştur (%95 GA, 0,16 – 0,81).

Avrupa İlaç Kurumu foliküler lenfoma ve CLL'li pediyatrik popülasyon ve CD20 pozitif diffüz büyük b-hücreli lenfomada doğumdan <6 aylığa kadar olan pediyatrik popülasyon alt setlerinin tümünde rituximab ile yapılan çalışmaların sonucunun sunulması yükümlülüğünden feragat etmiştir. (Bkz. Bölüm 4.2.)

Romatoid artritte klinik deneyim

TNF-inhibitörlerine yetersiz yanıt veren hastalarda romatoid artritin semptom ve bulgularını hafifletmede rituximabın etkililiği ve güvenliliği, randomize, kontrollü, çift kör, çok merkezli pivotal bir çalışmada gösterilmiştir (Çalışma 1).

Çalışma 1, bir veya daha fazla TNF inhibitörü tedavisine yetersiz yanıtı veya intoleransı olan 517 hastayı değerlendirmiştir. Uygun hastaların Romatoloji Amerikan Koleji'nin (ACR) kriterlerine göre teşhis edilen aktif romatoid artriti bulunmaktadır. Rituximab, 15 gün arayla ayrılan iki intravenöz infüzyon olarak uygulanmıştır. Hastalara, MTX ile kombinasyon halinde 2 x 1000 mg intravenöz rituximab infüzyonu veya plasebo infüzyonu uygulanmıştır. Tüm hastalara ilk infüzyonu takiben eş zamanlı 2-7.günlerde 60 mg ve 8-14.günlerde 30 mg oral prednizon uygulanmıştır. Primer sonlanım noktası, 24. haftada bir ACR20 yanıtı elde eden hastaların oranıdır. Hastalar, 56.haftada ve 104.haftada radyografik değerlendirme dahil olmak üzere uzun süreli sonlanım noktaları için 24. haftanın ötesinde takip edilmiştir. Bu süre zarfında, orijinal plasebo grubundaki hastaların %81'i açık etiket eklenti çalışma protokolü altında 24. ve 56. haftalar arasında rituximab almıştır.

Erken artritli hastalarda rituximab çalışmaları (daha önce metotreksat tedavisi görmeyen hastalar ve metotreksata yetersiz yanıt veren ancak henüz TNF-alfa inhibitörleri ile tedavi edilmeyen hastalar) primer sonlanım noktalarını karşılamıştır. Özellikle maligniteler ve PML gelişme riskine ilişkin yeterli uzun süreli rituximab tedavisiyle ilgili güvenlilik verileri bulunmadığı için hastalarda rituximab kullanılmamalıdır.

Hastalık aktivitesi sonuçları
Rituximab metotreksat ile kombinasyon halinde ACR skorunda en az %20'lik bir iyileşme elde eden hastaların oranını, tek başına metotreksat ile tedavi edilen hastalara kıyasla önemli ölçüde artırmıştır (Tablo 15). Tüm gelişim çalışmaları boyunca tedavi yararı, yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı, ırk, önceki tedavi sayıları veya hastalık durumlarından bağımsız olarak hastalarda benzer olmuştur.

Ayrıca ACR yanıtının tüm bileşenlerinin (hassas ve şişmiş eklem sayısı, hasta ve hekim global değerlendirmesi, sakatlık indeksi skorları (HAQ), ağrı değerlendirmesi ve C-Reaktif Proteinler (mg/dL)) her birinde klinik ve istatistiksel olarak anlamlı gelişmeler kaydedilmiştir.
Tablo 15: Çalışma 1'de primer sonlanım noktasında klinik yanıt sonuçları (ITT popülasyonu)

	Sonuç†	Plasebo + MTX	Rituximab + MTX (2 x 1000 mg)
Çalışma 1		N=201	N=298
	ACR20 ACR50 ACR70	36 (%18) 11 (%5) 3 (%1)	153 (%51)*** 80 (%27)*** 37 (%12)***
	EULAR yanıtı (iyi/orta)	44 (%22)	193 (%65)***
	DAS'deki ortalama değişim	-0,34	-1,83***

† 24 haftada sonuç
Primer zaman noktasında plasebo + MTX'ten anlamlı fark: *** $p \leq 0,0001$

Metotreksat ile kombinasyon halinde rituximab ile tedavi edilen hastalar, tek başına metotreksat ile tedavi edilen hastalara kıyasla hastalık aktivite skorunda (DAS28) anlamlı olarak daha fazla azalma sağlamıştır (Tablo 16). Benzer şekilde, Romatizmaya Karşı Avrupa Birliğinin (EULAR) iyi ila orta yanıtı, rituximab ve metotreksat ile tedavi edilen hastalarda, tek başına metotreksat ile tedavi edilen hastalara kıyasla rituximab tedavisi ile anlamlı olarak daha fazla olmuştur (Tablo 16).

Radyografik yanıt
Yapısal eklem hasarı radyografik olarak değerlendirilmiştir ve modifiye Toplam Sharp Skorunda (mTSS) ve bileşenlerinde, erozyon skorunda ve eklem boşluğu daralma skorunda değişim olarak ifade edilmiştir.

Bir veya daha fazla TNF inhibitörü terapisine yetersiz yanıt veya intoleransı olan hastalarda yapılan Çalışma 1'de, rituximabın metotreksat ile kombinasyon halinde alınması, 56.haftada başlangıçta tek başına metotreksat alan hastalara kıyasla, daha az radyografik progresyon göstermiştir. Başlangıçta tek başına metotreksat alan hastaların %81'i ya 16-24 haftaları arasında ya da 56. haftadan önce uzatma çalışmasında kurtarma tedavisi olarak rituximab

almıştır. Başlangıçta rituximab/MTX tedavisi alan hastaların daha yüksek bir oranının da 56 hafta boyunca erozif progresyonu bulunmamaktadır (Tablo 16).

Tablo 16: 1 yılda radyografik sonuçlar (mITT popülasyonu)

	Plasebo + MTX	Rituximab + MTX (2 x 1000 mg)
Çalışma 1	(n=184)	(n=273)
Başlangıçtan ortalama değişim:		
Modifiye toplam sharp skoru	2,30	1,01*
Erezyon skoru	1,32	0,60*
Eklem boşluğu daralma skoru	0,98	0,41**
Radyografik değişim olmayan hastaların oranı	%46	%53, NS
Erozif değişim olmayan hastaların oranı	%52	%60, NS

Çalışma 1'de başlangıçta plasebo + MTX'e randomize edilen 150 hasta, bir yıl kadar en az bir RTX + MTX tedavi kürü almıştır * p <0,05, ** p <0,001. Kısaltma: NS, anlamlı olmayan

Progresif eklem hasarı oranının inhibisyonu da uzun vadede gözlenmiştir. Çalışma 1'de 2 yılda radyografik analiz, tek başına metotreksat ile karşılaştırıldığında metotreksat ile kombinasyon halinde rituximab alan hastalarda, yapısal eklem hasarı progresyonunun anlamlı olarak azaldığını ve aynı zamanda 2 yıllık süre boyunca eklem hasarı progresyonu olmayan hasta oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Fiziksel işlev ve yaşam kalitesi sonuçları
Tek başına metotreksat ile tedavi edilen hastalara göre rituximab ile tedavi edilen hastalarda, sakatlık indeksi (HAQ-DI) ve yorgunluk (FACIT-Yorgunluk) skorlarında anlamlı azalma gözlenmiştir. HAQ-DI'de (bireysel toplam skor düşüşü > 0,22 olarak tanımlanan) klinik olarak önemli minimal bir fark (MCID) gösteren rituximab ile tedavi edilen hastaların oranları da tek başına metotreksat alan hastalardan daha yüksektir (Tablo 17).

SF-36'nın hem fiziksel sağlık skoru (PHS) hem de mental sağlık skorunda (MHS) anlamlı iyileşme ile birlikte sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde de belirgin iyileşme olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bu skorlar için anlamlı derecede daha yüksek oranda hasta MCID elde etmiştir (Tablo 17).

Tablo 17: Çalışma 1'de 24. haftada Fiziksel İşlev ve Yaşam Kalitesi Sonuçları

Sonuç†	Plasebo + MTX	Rituximab + MTX (2 x 1000 mg)
HAQ-DI'de ortalama değişim	n=201 0,1	n=298 -0,4***
% HAQ-DI MCID	%20	%51
FACIT-T'de ortalama değişim	-0,5	-9,1***
SF-36 PHS'de ortalama değişim	n=197 0,9	n=294 5,8***
% SF-36 PHS MCID	%13	%48***
SF-36 MHS'de ortalama değişim	1,3	4,7**
% SF-36 MHS MCID	%20	%38*

† 24 haftada sonuç
Primer zaman noktasında plasebodan anlamlı fark: * p <0,05, ** p <0,001, *** p ≤ 0,0001
MCID HAQ-DI ≥ 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 halinde rituximab ile tedavi edilen Romatoid Faktör (RF) ve/veya anti-Siklik Sitrüline Peptid (anti-CCP)'e seropozitif hastalar, her ikisine negatif olan hastalara kıyasla artmış bir yanıt göstermiştir.

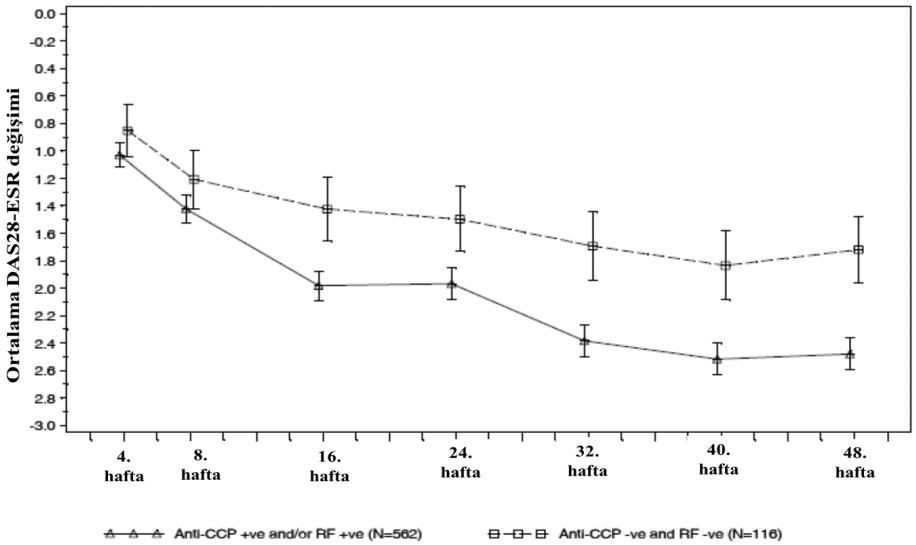
Rituximab ile tedavi edilen hastalarda etkililik sonuçları tedaviye başlamadan önce otoantikor durumuna göre analiz edilmiştir. 24. haftada, başlangıçta RF ve/veya anti-CCP'ye seropozitif olan hastalar, seronegatif hastalara kıyasla anlamlı derecede artmış ACR20 ve 50 yanıt verme olasılığına sahiptir (p = 0,0312 ve p = 0,0096) (Tablo 18). Bu bulgular, otoantikor seropozitifliğinin ACR70 elde etme olasılığını da anlamlı olarak arttırdığı 48. haftada çoğaltılmıştır. 48. haftada seropozitif hastaların ACR yanıtları elde etme olasılığı, seronegatif hastalara göre 2-3 kat daha fazla olmuştur. Seropozitif hastalar aynı zamanda seronegatif hastalara kıyasla DAS28-ESR'de anlamlı olarak daha büyük bir düşüş yaşamıştır (Şekil 1).

Tablo 18: Başlangıçtaki otoantikor durumuna göre etkililik özeti

	24. Hafta		**48. Hafta**	
	Seropositif (n=514)	**Seronegatif (n=106)**	**Seropositif (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 değişim	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

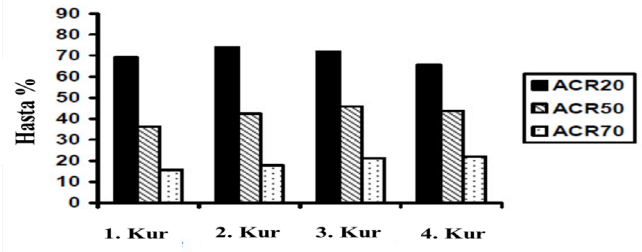
Anlamlılık düzeyleri * p <0,05, ** p <0,001, *** p <0,0001 olarak belirlenmiştir.

Şekil 1: Başlangıçtaki otoantikor durumuna göre DAS28-ESR'in başlangıçtan değişimi



Çoklu kür tedavisi ile uzun süreli etkililik
Çoklu kürler boyunca metotreksat ile kombinasyon halinde rituximab ile yapılan tedavi, çalışılan tüm hasta popülasyonlarında belirgin olan ACR, DAS28-ESR ve EULAR yanıtlarıyla gösterildiği gibi RA'nın klinik belirtileri ve semptomlarında sürekli iyileşmelere neden olmuştur (Şekil 2). HAQ-DI skoru ile gösterildiği gibi fiziksel işlevde sürekli iyileşme ve HAQ-DI için MCID elde eden hastaların oranı gözlenmiştir.

Şekil 2: 4 tedavi kürü için ACR yanıtları (TNF inhibitörlerine yetersiz yanıt veren hastalarda her kürden 24 hafta sonra (hasta içinde, ziyaret dahilinde) (n = 146)



Klinik laboratuvar bulgusu
Romatoid artriti olan toplam 392/3095 (%12,7) hasta, rituximab ile tedaviyi takiben klinik çalışmalarda ADA pozitif bulunmuştur. ADA'nın ortaya çıkışı, klinik bozulma ya da hastaların çoğunda ardışık infüzyonlara karşı artan reaksiyon riski ile ilişkili değildir. ADA'nın varlığı, ardışık kürlerin ikinci infüzyonundan sonra infüzyonun kötüleşmesi veya alerjik reaksiyonlar ile ilişkili olabilir.

Pediyatrik popülasyon
Avrupa İlaç Ajansı, otoimmün artriti olan tüm pediyatrik popülasyon alt gruplarında rituximab ile yapılan çalışmaların bulgularını gönderme yükümlülüğünü kaldırmıştır. (Bkz. Bölüm 4.2.)

Granülomatöz polianjit (GPA) ve mikroskobik polianjitte (MPA) klinik deneyim

Yetişkinlerde 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 Granülomatozisi 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).

Etkinlik hem GPA ve MPA teşhisi yeni konan hastalarda hem de nükseden hastalığı olan hastalarda gözlenmiştir.

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

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

GA = güven aralığı.
* En kötü durum ithamı
[a] Non-inferiyorite gösterilmiştir, çünkü daha düşük sınır (-%3,2) önceden belirlenmiş non-inferiyorite marjinine (-%20) nazaran daha yüksektir.
[b] % 95,1 güven seviyesi ara etkililik analizini açıklamak için ek bir 0,001 alfayı yansıtmaktadır.

Tablo 20: Hastalık durumuna göre 6 ayda tam remisyon

	Rituximab	**Siklofosfamid**	**Farkı (%95 GA)**
Tüm hastalar **Yeni tanı almış** **Relaps olan**	n=99 n=48 n=51	n=98 n=48 n=50	
Tam remisyon			
Tüm hastalar	%63,6	%53,1	%10,6 (-3,2, 24,3)
Yeni tanı almış	%60,4	%64,6	-%4,2 (-23,6, 15,3)
Relaps olan	%66,7	%42,0	%24,7 (5,8, 43,6)

Eksik verisi olan hastalar için en kötü durum ithamı uygulanır

12 ve 18.ayda 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 hiçbiri taramada ADA açısından pozitif değildir. Remisyon çalışmasının indüksiyonunda ADA varlığının güvenlilik veya etkililik üzerinde belirgin bir eğilim veya olumsuz etkisi yoktur.

Yetişkinlerde idame tedavisi
Hastalık remisyonunda (88'si GPA, 24'ü MPA ve 5'i renal-sınırlı ANCA-ile bağlantılı vaskülit hastası olan) toplam 117 hasta ileriye dönük, çok merkezli, kontrollü, açık uçlu bir çalışmada azatiyoprin (59 hasta) veya rituximab (58 hasta) alacak şekilde rastgele gruplara ayrılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar 21 ila 75 yaş arasındadır ve yeni teşhis konulmuştur ya da glukokortikoidler ve puls siklofosfamid ile kombine tedaviyi takiben tam remisyonda relaps eden hastalıkları mevcuttur. Hastaların çoğunluğu teşhiste veya hastalıklarının seyri esnasında ANCA-pozitiftir; GPA veya MPA ya da renal sınırlı ANCA-ile bağlantılı vaskülit ya da her ikisinin klinik bir fenotipi ile histolojik olarak doğrulanmış nekrotizan küçük-damar vaskülitleri vardır.

Remisyon indüksiyonu terapisine araştırmacının kararına göre uygulanan, 4 ila 6 ay sonrasında remisyon sağlanana dek bazı hastalarda öncesinde metilprednisolon puls ve puls siklofosfamid verilen IV prednison dahildir. Bu esnada, ve son siklofosfamid pulsundan sonra en fazla 1 ay

içerisinde hastalar ya rituximab (iki hafta ara ile (1. Gün ve 15. Günde) iki 500 mg IV inüfzyonunu takiben 18 ay boyunca her 6 ayda bir 500 mg IV) ya da azatiyoprin (12 ay boyunca 2 mg/kg/günlük bir dozda ve 6 ay boyunca 1,5 mg/kg/günlük bir dozda ve 4 ay boyunca 1 mg/kg/günlük bir dozda oral olarak verilecek (bu 22 ay sonrasında tedavi kesilecektir)) alacak şekilde rastgele gruplara ayrılmıştır. Prednison tedavisi azaltılmış ve randomizasyondan sonra en azından 18 ay boyunca düşük bir dozda (yaklaşık günde 5 mg) tutulmuştur. Prednison dozunun azaltılması ve 18. aydan sonra prednison tedavisinin durdurulması kararı araştırmacının takdirine bırakılmıştır.

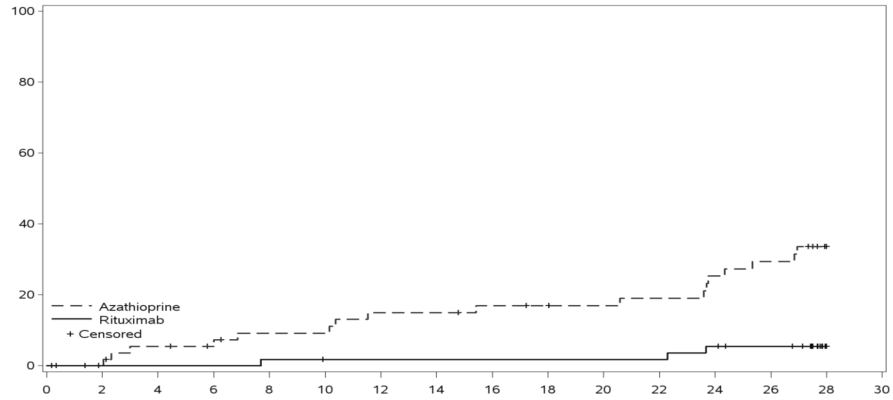
Tüm hastalar 28. aya kadar (son rituximab infüzyonu veya azatiyoprin dozundan sonra sırasıyla 10 veya 6 ay boyunca) izlenmiştir. CD4+ T-lenfosit sayımları her milimetre küp başına 250'den daha az olan tüm hastalar için *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi profilaksisi gerekmiştir.

Primer sonlanım noktası ölçütü 28. ayda önemli relaps oranıdır.

Bulgular
28. ayda, (vaskülit aktivitesinin organ yetmezliği veya hasarına yol açabilecek veya yaşamı tehdit edebilecek olan klinik ve/veya laboratuvar belirtilerinin ([BVAS] > 0) tekrar ortaya çıkması olarak tanımlanan) önemli relaps rituximab grubunda 3 hastada (%5) ve azatiyoprin grubunda 17 hastada (%29) görülmüştür (p=0,0007). (Yaşamı tehdit etmeyen veya başlıca organ hasarına yol açmayan) önemsiz relapslar rituximab grubundaki yedi hastada (%12) ve azatiyoprin grubundaki sekiz hastada (%14) meydana gelmiştir.

Kümülatif insidans oranı eğrilerinde ilk önemli relapsa kadar geçen sürenin rituximab alan hastalarda 2. aydan başlamak üzere daha uzun olduğu ve 28. aya kadar sürdüğü görülmüştür (Şekil 3).

Şekil 3: İlk önemli relapsın zaman içerisindeki kümülatif insidansı



Sağkalım Süresi (Ay)

Önemli Relaps Görülen Gönüllülerin Sayısı															
Azatiyoprin	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rituximab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Risk altındaki Gönüllülerin sayısı															
Azatiyoprin	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0

Rituximab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Not: Olay görülmemesi halinde hastalar 28. ayda sansürlenmiştir.

Laboratuvar değerlendirmeleri
İdame terapisi klinik çalışmasından rituximab ile tedavi edilen 34 hastadan toplam 6'sında (%18) ADA gelişmiştir. İdame terapisi klinik çalışmasında ADA'nın varlığından dolayı belirgin bir trend ya da güvenlilik veya etkililik üzerinde negatif bir etki görülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Granülomatozisli polianjitis (GPA) ve mikroskobik polianjitis (MPA)

Çalışma No. WA25615 (PePRS) 25 pediyatrik (≥ 2 ila <18 yaş) şiddetli, aktif GPA veya MPA hastası üzerinde yapılan çok merkezli, açık uçlu, tek kollu, kontrolsüz bir çalışmadır. Çalışmadaki hastaların medyan yaşı 14'tür (aralık: 6-17 yaş) ve hastaların çoğunluğu (20/25 [%80]) kız çocuklardır. Başlangıçta toplam 19 hastada (%76) GPA ve 6 hastada (%24) MPA mevcuttur. On sekiz hastada (%72) (13 GPA ve 5 MPA hastası) çalışmaya kayıt esnasında yeni teşhis konulmuş hastalık bulunurken 7 hastada (6 GPA hastası ve 1 MPA hastası) relaps eden hastalık mevcuttur.

Çalışmanın tasarımı maksimum 54 aya (4,5 yıl) kadar olmak üzere, minimum 18 aylık bir izlem ile 6 aylık bir remisyon indüksiyon fazından oluşmuştur. Hastalar ilk rituximab IV infüzyonu öncesinde minimum 3 doz IV metilprednisolon (30 mg/kg/gün, 1 g/gün geçmeyecek şekilde) almıştır. Klinik olarak gerekliyse, IV metilprednizolonun ek günlük dozları (üçe kadar) verilebilir. Remisyon indüksiyonu rejimi 6. ayda 0,2 mg/kg gün minimuma (maks 10 mg/gün) düşürülen 1 mg/kg/gün dozda (maks 6/ mg/gün) oral prednisolon veya prednison ile kombinasyon halinde, çalışmanın 1, 8, 15 ve 22. günlerinde 375 mg/m^2 vücut yüzey alanı dozda haftada bir dört IV rituximab infüzyonundan oluşmuştur. Remisyon indüksiyonu fazından sonra, hastalar araştırmacının kararı uyarınca PVAS remisyonunun korunması ve (progresif hastalık veya alevlenme de dahil) hastalık aktivitesinin kontrolü veya ilk remisyonun sağlanması amacıyla 6. ay veya sonrasında rituximab alabilmiştir.

25 hastanın tümü 6 aylık remisyon indüksiyonu fazı için dört adet haftada bir IV infüzyonunun tümünü tamamlamıştır. 25 hastadan toplam 24'ü en azından 18 aylık izlemi tamamlamıştır.

Bu çalışmanın hedefleri (≥ 2 ila <18 yaşındaki) pediyatrik GPA ve MPA hastalarında rituximabın güvenliliği, PK parametreleri ve etkililiğinin değerlendirilmesidir. Çalışmanın etkililik hedefleri Pediyatrik Vaskülit Aktivitesi Skoru (PVAS) kullanılarak keşifsel açıdan ve esasen değerlendirilmiştir (Tablo 21).

6. ayda kümülatif Glukokortikoid dozu (IV ve Oral):
WA25615 çalışmasındaki 25 hastadan yirmi dördünde (%96) protokolde tanımlanmış olan oral steroid azaltma döneminde 6. aya kadar veya 6. ayda oral glukokortikoidin 0,2 mg/kg/güne (veya 10 mg/günden az veya bundan düşük bir doza) indirilmesi sağlanmıştır.

1. Haftadan (medyan= 45 mg prednison eşdeğer dozu [IQR: 35 – 60]) 6. Aya (medyan= 7,5 mg [IQR: 4-10]) kadar medyan toplam oral glukokortikoid kullanımında bir azalma gözlemlenmiş ve bu azalma 12. ayda (medyan = 5 mg [IQR: 2-10]) ve 18. ayda (medyan =5 mg [IQR: 1-5]) da korunmuştur.

İzlem Tedavisi
Çalışmanın Toplam Süresi boyunca, hastalar 4 ila 28 rituximab infüzyonu almıştır (en çok 4,5

yıl [53,8 ay]). Hastalar, araştırmacının kararı uyarınca yaklaşık her 6 ayda bir en fazla 375 mg/m^2 + 4 rituximab almıştır. Toplamda, 25 hastadan 17'si (%68) Ortak Kapanışa dek 6. Ay veya sonrasında ek rituximab tedavisi görmüş ve bu 17 hastadan 14'ü 6. ay ile 18. ay arasında ek rituximab tedavisi almıştır.

Tablo 21: Çalışma No. WA25615 (PePRS) - 1, 2, 4, 6, 12 ve 18. Aylarda PVAS Remisyonu

Çalışma ziyareti	PVAS Remisyonu görülen Yanıt Verenlerin Sayısı (yanıt oranı [%]) n=25	%95 GA[α]
Ay 1	0	%0,0, %13,7
Ay 2	1 (%4,0)	%0,1, %20,4
Ay 4	5 (%20,0)	%6,8, %40,7
Ay 6	13 (%52,0)	%31,3, %72,2
Ay 12	18 (%72,0)	%50,6, %87,9
Ay 18	18 (%72,0)	%50,6, %87,9
*0'lık PVAS değerlendirme zaman noktasında glukokortikoid seviyesinde 0,2 mg/kg/güne (veya, hangisi daha düşükse, 10 mg/kg/güne) kadar gerçekleştirilen azalma [α]etkililik sonuçları keşif amaçlıdır ve bu sonlanım noktaları için resmi istatistiksel testler yapılmamıştır 6 aya kadar rituximab tedavisi (375 mg/m^2 x 4 infüzyon) tüm hastalar için aynıdır 6. Ay sonrasında izlem tedavisi araştırmacının kararı uyarınca gerçekleştirilmiştir		

Laboratuvar değerlendirmeleri
Toplam 4/25 hastada (%16) çalışmanın toplam süresi boyunca ADA gelişmiştir. Sınırlı veriler ADA pozitif hastalarda gözlemlenen advers reaksiyonlarda gözlemlenen bir trend olmadığını göstermektedir.

GPA ve MPA klinik çalışmasında ADA'nın varlığından dolayı belirgin bir trend ya da güvenlilik veya etkililik üzerinde negatif bir etki görülmemiştir.

Avrupa İlaç Kurumu şiddetli, aktif GPA veya MPA hastası olan <2 yaşındaki pediyatrik popülasyonda rituximab ile yapılan çalışmaların sonuçlarının sunulması yükümlülüğünden feragat etmiştir. (Bkz. Bölüm 4.2.)

Pemfigus vulgaris'te klinik deneyim

PV Çalışması 1 (Çalışma No. ML22196)
Bu randomize, açık uçlu, kontrollü, çok merkezli çalışmada rituximabın kısa süreli, düşük dozlu glukokortikoid (prednison) terapisi ile kombinasyon halindeki etkililiği ve güvenliliği orta şiddette ila şiddetli pemfigus vulgarisi (74 pemfigus vulgaris [PV] ve 16 pemfigus foliaseus [PF]) olan yeni teşhis edilmiş hastalarda değerlendirilmiştir. Hastalar 19 ila 79 yaşları arasındadır ve daha önce pemfigus için terapi almamıştır. Harman kriterleri ile tanımlanan hastalığın şiddetine göre PV popülasyonunda, rituximab grubundaki hastaların 5'i (%13) ile standart prednison grubundaki hastaların 3'ünde (%8) orta şiddette hastalık, ve rituximab grubundaki hastaların %33'ü (%87) ile standart dozda prednison grubundaki hastaların 33'ünde

(%92) şiddetli hastalık mevcuttur.

Hastalar başlangıçta hastalığın şiddetine (orta şiddette veya şiddetli) göre sınıflandırılmış ve ya rituximab ve düşük dozda prednison ya da standart dozda prednison alacak şekilde 1:1 oranında gruplara ayrılmıştır. Rituximab grubuna alınan hastalar başlangıçta Çalışmanın 1. Gününde orta şiddette hastalıkları olması halinde 3 ay içerisinde azaltılarak kesilen 0,5 mg/kg/gün oral prednison ya da şiddetli hastalıkları olması halinde 6 ay içerisinde azaltılarak kesilen 1 mg/kg/gün oral prednison ile kombinasyon halinde 1000 mg'lik bir intravenöz rituximab infüzyonu ve Çalışmanın 15. Gününde 1000 mg'lik ikinci bir intravenöz infüzyon almıştır. Rituximabın idame infüzyonları.
12 ve 18. aylarda 500 mg uygulanmıştır. Standart dozda prednison grubuna alınan hastalar başlangıçta orta şiddette hastalıkları olması halinde 12 ay içerisinde azaltılarak kesilen 1 mg/kg/gün oral prednison ya da şiddetli hastalıkları olması halinde 18 ay içerisinde azaltılarak kesilen 1,5 mg/kg/gün oral prednison almıştır.
Rituximab grubunda relaps görülen hastalara tekrar başlatılan veya arttırılan bir prednison dozu ile kombinasyon halinde 1000 mg'lik ek bir rituximab infüzyonu yapılmasına izin verilmiştir. İdame ve relaps infüzyonları önceki infüzyonu takiben en az 16 haftadan daha kısa sürede uygulanmamıştır.

Çalışmanın birincil hedefi iki ay veya daha uzun bir süre boyunca prednison terapisi kullanılmaksızın (CRoff ≥ 2 ay) 24. ayda tam remisyondur (tam epitelizasyon ve yeni ve/veya bilinen lezyonların olmaması).

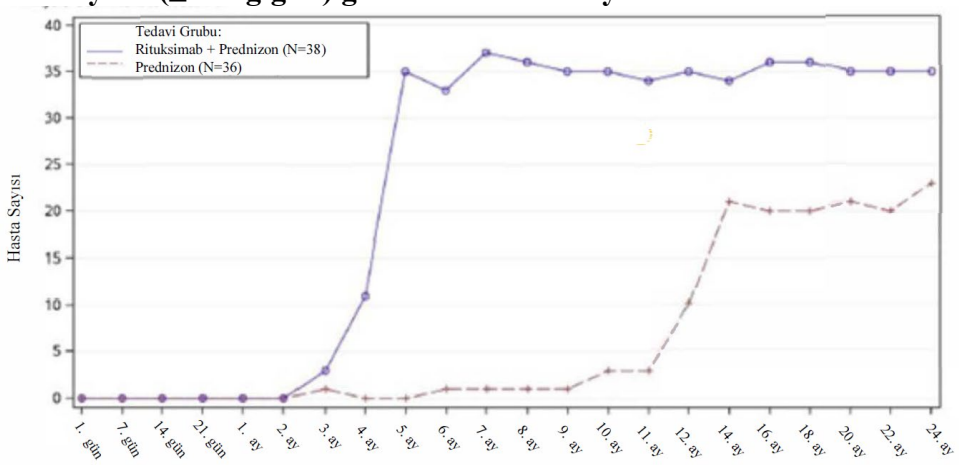
PV Çalışması 1'in Sonuçları
Çalışmada PV hastalarında 24. ayda CRoff ≥ 2 ay sağlanmasında rituximab ve düşük dozda prednisonun standart dozda prednisona göre istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar verdiği görülmüştür (Bkz. Tablo 22).

Tablo 22: 24. ayda iki ay veya daha uzun süre kortikosteroid terapisinden tam remisyon sağlanan PV hastalarının yüzdesi (Tedavi Amaçlı Popülasyon - PV)

	Rituximab + Prednison N=38	Prednison N=36	p-değeri [a]	%95 GA [b]
Yanıt Verenlerin Sayısı (yanıt oranı [%])	34 (%89,5)	10 (%27,8)	<0,0001	%61,7 (38,4, 76,5)
[a] p-değeri orta-p düzeltmesi ile Fisher kesin testindendir. [b] %95 güven aralığı düzeltilmiş Newcombe aralığıdır				

24 aylık tedavi dönemi boyunca prednison terapisi almayan veya minimal oranda terapi alan (günde 10 mg veya daha düşük prednison dozu) rituximab artı düşük dozda prednison hastalarının sayısının standart dozda prednison hastaları ile karşılaştırılmasında rituximabın steroidlerden kaçınılmasını sağlayan bir etkisi olduğu görülmüştür (Şekil 4).

Şekil 4: Zaman içerisinde kortikosteroid terapisi görmeyen veya minimum seviyede (≤10mg/gün) gören hastaların sayısı



Post hoc geriye dönük laboratuvar değerlendirmesi
Rituximab ile tedavi edilen toplam 19/34 PV hastasının (%54) ADA antikoru testleri 18. ayda pozitif sonuç vermiştir. ADA oluşumunun rituximab ile tedavi edilen PV hastalarında klinik açıdan anlamı belirsizdir.

PV Çalışması 2 (Çalışma No. WA29330)
Randomize, çifte kör, çift plasebolu, aktif-komparatörlü, çok merkezli bir çalışmada, rituximabın mikofenolat mofetile (MMF) kıyasla etkililiği ve güvenliliği çalışmaya kayıt esnasında 60-120 mg/gün oral prednison veya eşdeğerini (1,0-1,5 mg/kg/gün) alan ve 1. Günde 60 ila 80 mg/kg'lik bir doza ulaşılacak şekilde dozu azaltılan orta şiddette ila şiddetli PV hastalarında değerlendirilmiştir. Hastalara önceki 24 ay içerisinde doğrulanmış bir PV teşhisi konulmuştur ve (Pemfigus Hastalık Alanı İndeksi, PDAI aktivite skoru ≥ 15 olarak tanımlanan) orta şiddette ila şiddetli hastalık kanıtları mevcuttur.

Yüz otuz beş hasta 24. Haftada dozun azaltılarak 0 mg/gün prednisona indirilmesi amacıyla 60 ila 80 mg oral prednison ile kombinasyon halinde olacak şekilde 1. Gün, 15. Gün, 24. Hafta ve 26. Hafta uygulanan rituximab 1000 mg veya 52 hafta boyunca oral MMF 2 g/gün ile tedavi alacak şekilde rastgele gruplara ayrılmıştır.

Bu çalışmanın birincil etkililik hedefi 52. haftada rituximabın hasta 0 mg/gün prednison veya eşdeğerini alırken lezyonların yeni aktif lezyonlar olmayacak şekilde iyileşmesi (yani 0 şeklindeki bir PDAI aktivite skoru) olarak tanımlanan tam remisyonun sürdürülmesi ve bu yanıtın 52 haftalık tedavi dönemi boyunca en azından 16 ardışık hafta boyunca muhafaza edilmesindeki etkililiğinin MMF'yı kıyasla değerlendirilmesidir.

PV Çalışması 2'in Sonuçları
Çalışmada PV hastalarında 52. haftada rituximabın azaltılan bir oral kortikosteroid kürü ile kombinasyon halinde CRoff kortikosteroid ≥ 16 hafta sağlanmasında MMF'ye göre üstünlüğü gösterilmiştir (Tablo 23). mITT popülasyonundaki hastaların çoğunluğuna yeni teşhis konulmuştur (%74) ve hastaların %26'sında bilinen hastalık vardır (hastalığın süresi ≥ 6 aydır ve PV için daha önce tedavi görmüşlerdir).

Tablo 23: 52. haftada 16 hafta veya daha uzun süre kortikosteroid terapisinden uzun süreli tam remisyon sağlanan PV hastalarının yüzdesi (Değiştirilmiş Tedavi Amaçlı Popülasyon - PV)

	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 konulmuş hastalar	19 (%39,6)	4 (%9,1)		
Hastalığı	6 (%42,9)	2 (%10,5)		

MMF = Mikofenolat mofetil GA = Güven Aralığı.
Yeni teşhis konulmuş hastalar= hastalığının süresi < 6 ay olan veya PV için daha önce tedavi görmemiş hastalar
Hastalığı bilinen hastalar = hastalığının süresi ≥ 6 olan ve daha önce PV için tedavi görmüş olan hastalar.

(Kümülatif oral kortikosteroid dozu, hastalık alevlenmelerinin toplam sayısı ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi ile ölçülen değişiklik de dahil olmak üzere) tüm ikincil parametrelerin değerlendirilmesi ile rituximabın MMF'yı kıyasla tüm istatistiksel olarak anlamlı sonuçları doğrulanmıştır. İkincil sonlanım noktaları üzerinde yapılan testler çokluluk açısından kontrol edilmiştir.

Glukokortikoid maruziyeti
Kümülatif oral kortikosteroid dozu rituximab ile tedavi edilen hastalarda anlamlı şekilde daha düşüktür. 52. haftada medyan (min, maks) kümülatif prednison dozu rituximab grubunda 2775 mg (450, 22180) iken MMF grubunda 4005 mg'dir (900, 19920) (p=0,0005).
Hastalığın alevlenmesi
Toplam hastalık alevlenmeleri sayısı rituximab ile tedavi edilen hastalarda MMF'ye göre istatistiksel olarak daha düşüktür (6'ya karşılık 44, p <0,0001) ve en azından bir kez hastalığı alevlenen hastaların sayısı daha azdır (%8,1'e karşılık %41,3).

Laboratuvar değerlendirmeleri
52. haftada, toplam 20/63 (%31,7) (19'u tedaviyle indüklenen ve 1'i tedaviyle artan) rituximab ile tedavi edilen PV hastasının ADA testi pozitif çıkmıştır. ADA'nın varlığının PV Çalışması 2'de güvenlilik veya etkililik üzerinde belirgin negatif bir etkisi görülmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Yetişkin 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.

375 mg/m^2'lik dozdaki rituximab, daha önce rituximab almamış olan 203 NHL hastasına 4 doz için haftada bir intravenöz infüzyon olarak uygulanmıştır. Dördüncü infüzyonu takiben ortalama C_{maks} 486 mikrogram/mL'dir (aralık, 77,5 – 996,6 mikrogram/mL). Rituximab son tedavinin tamamlanmasından 3-6 ay sonra hastaların serumunda saptanabilecek düzeydedir.

375 mg/m^2'lik bir dozda rituximab, NHL'li 37 hastaya 8 doz için haftada bir intravenöz infüzyon olarak uygulanmıştır. Ortalama C_{maks}, başarılı her bir infüzyonla artmış ve ilk infüzyondan sonra 243 mikrogram/mL'ye (aralık 16 – 582 mikrogram/mL) sekizinci infüzyondan sonra ise 550 mikrogram/mL'ye (aralık, 171-1177 mikrogram/mL) çıkmıştır.

6 kür CHOP kemoterapisi ile kombinasyonda, 375 mg/m^2'lik 6 infüzyon olarak uygulandığında rituximabın farmakokinetik profili, tek başına rituximab ile gözlenenle benzerdir.

Pediyatrik DBBHL/BL/BAL/BLL

Pediyatrik DBBHL/BL/BAL/BLL'nin araştırıldığı klinik çalışmada, PK 3 yaşında ve daha büyük olan 35 hastalık bir alt sette incelenmiştir. PK iki yaş grubu (≥3 ila <12 yaşa karşılık (≥12 ila <18 yaş) için karşılaştırılabilirdir. İki indüksiyon siklusunun (1 ve 2. siklus) her birinde 375 mg/m^2'lik iki rituximab IV infüzyonunu takiben konsolidasyon sikluslarının her birinde (3 ve 4. siklus) 375 mg/m^2'lik bir rituximab IV infüzyonundan sonra, maksimum konsantrasyon 347 ρg/mL'lik bir geometrik ortalamayı takiben sonrasında daha düşük geometrik ortalama maksimum konsantrasyonlar (4. Siklus: 247 µg/mL) ile dördüncü infüzyondan (2. siklus) sonra en yüksek olmuştur. Bu doz rejimi ile, çukur seviyeleri muhafaza edilmiştir (geometrik ortalamalar: 41,8 µg/mL (doz-öncesi Siklus 2; 1 siklustan sonra), 67,7 µg/mL (doz öncesi Siklus 3, 2 siklustan sonra) ve 58,5 µg/mL (doz-öncesi Siklus 4 ve 3 siklustan sonra)). 3 yaşında ve daha büyük pediyatrik hastalarda medyan eliminasyon yarı ömrü 26 gündür.

Rituximabın pediyatrik DBBHL/BL/BAL/BLL hastalarındaki PK özellikleri yetişkin NHL hastalarında gözlemlenene benzerdir.

≥ 6 ay ila <3 yaş grubunda PK verisi mevcut olmasa da, popülasyon PK tahmini bu yaş grubunda ≥ 3 yaşa kıyasla karşılaştırılabilir sistemik maruziyeti (EAA, Cçukur) desteklemektedir (Tablo 24). Başlangıçta daha küçük tümör boyutu daha düşük zamana bağlı klirensten dolayı daha yüksek maruziyet ile bağlantılı olsa da farklı tümör boyutlarından etkilenen sistemik maruziyetler etkili olan ve kabul edilebilir bir güvenlilik profiline sahip olan maruziyet aralığında kalmıştır.

Tablo 24: Pediyatrik DBBHL/BL/BAL/BLL'de Rituximab Dozlama Rejimini takiben tahmini PK parametreleri

Yaş grubu	**≥ 6 ay ila <3 yaş**	**≥ 3 ila <12 yaş**	**≥ 12 ila <18 yaş**
$C_{çukur}$ (ng/mL)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
$EAA_{1\text{-}4\ Siklus}$ (µg*gün/mL)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Sonuçlar medyan (min-maks) olarak sunulmuştur, Cçukur doz-öncesi Siklus 4'tür.

Kronik lenfositik lösemi
Rituximab KLL hastalarında, fludarabin ve siklofosfamid ile kombinasyon halinde, intravenöz infüzyon olarak ilk kürde 375 mg/m^2, sonraki 5 kürün her birinde 500 mg/m^2'ye artılarak uygulanmıştır. Beşinci 500 mg/m^2'lik infüzyondan sonra ortalama C_{maks} (n=15), 408 mikrogram/mL'dir (97-764 mikrogram/mL 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.
Rituximabın farmakokinetiği, dört çalışmada 1 ve 15. günlerde 500 mg ve 1000 mg olmak üzere iki intravenöz (IV) dozu takiben değerlendirilmiştir. Tüm bu çalışmalarda, rituximabın farmakokinetiği çalışılan sınırlı doz aralığı boyunca dozla orantılı olmuştur. İlk infüzyonu takiben serum rituximab için ortalama C_{maks} 2 x 500 mg doz için 157 ila 171 mikrogram/mL arasındadır ve 2 x 1000 mg doz için 298 ila 341 mikrogram/mL arasındadır. İkinci infüzyondan sonra, ortalama C_{maks} 2 x 500 mg doz için 183 ila 198 µg/mL arasındadır ve 2 x 1000 mg doz için 355 ila 404 mikrogram/mL arasındadır. Ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü 2 x 500 mg doz grubu için 15 ila 16 gün arasında ve 2 x 1000 mg doz grubu için 17 ila 21 gün arasında değişmiştir. Ortalama C_{maks}, her iki doz için ilk infüzyona kıyaslandığında ikinci infüzyondan sonra %16 ila %19 daha yüksektir.
Rituximabın farmakokinetiği, ikinci kürde yeniden tedavi üzerine 500 mg ve 1000 mg olan iki intravenöz (IV) dozların ardından değerlendirilmiştir. İlk infüzyonu takiben serum rituximab için ortalama C_{maks}, 2 x 500 mg doz için 170 ila 175 mikrogram/mL ve 2 x 1000 mg doz için 317 ila 370 mikrogram/mL'dir. İkinci infüzyonu takiben C_{maks}, 2 x 500 mg doz için 207 mikrogram/mL ve 2 x 1000 mg doz için 377 ila 386 mikrogram/mL arasındadır. İkinci infüzyon sonrası, ikinci kürün ardından, ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü 2 x 500 mg doz için 19 gündür ve 2 x 1000 mg doz için 21 ila 22 gün arasındadır. Rituximab için PK parametreleri iki tedavi kürü boyunca karşılaştırılabilirdir.

Anti-TNF'e yetersiz yanıt veren popülasyondaki farmakokinetik (PK) parametreler, aynı doz rejimini takiben (2 x 1000 mg, intravenöz, 2 hafta arayla), maksimum ortalama 369 µg/mL serum konsantrasyonu ve ortalama 19.2 gün terminal yarı ömrü ile benzerdir.

Granülomatöz polianjit (GPA) ve mikroskobik polianjit (MPA)

Yetişkin popülasyon

Dört doz olacak şekilde haftada bir kez 375 mg/m^2 rituximab alan 97 granülomatozisli polianjitis ve mikroskobik polianjitis hastasındaki verilerin popülasyon farmakokinetik analizine göre, tahmini medyan terminal eliminasyon yarı 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 (Cmaks) sırasıyla, 180. Günde minimum konsantrasyon (C180) ve 180 gün boyunca eğrinin altındaki kümülatif alan (AUC180) (medyan [aralık]) 372,6 (252,3-533,5) mcg/mL, 2,1 (0-29.3) mcg/mL ve 10302 (3653-21874) mcg/mL/gün'dür. Bu hastalarda rituximabın FK parametreleri romatoid artrit hastalarında gözlenene benzer görünmektedir.

Pediyatrik Popülasyon

Dört doz için haftada bir kez 375 mg/ m^2 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 (Cmax), 180. günde minimum konsantrasyon (C180) ve 180 gün boyunca eğrinin altındaki kümülatif alan (AUC180) (medyan [aralık]) sırasıyla 382.8 (270.6-513.6) µg/mL, 0.9 (0-17.7) µg/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 rituximab 1000 mg alan yetişkin PV hastalarındaki PK parametreleri Tablo 25'te özetlenmiştir.

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

Parametre	İnfüzyon Siklusu	
	1000 mg'lik 1. siklus 1. Gün ve 15. Gün N=67	1000 mg'lik 2. siklus 168. Gün ve 182. Gün N=67
Terminal Yarı Ömür (gün) Medya	21,0 (9,3-36,2)	26,5 (16,4-42,8)
Klirens (L/gün) Ortalama (Aralık)	391 (159-1510)	247 (128-454)
Merkezi Dağılım Hacmi (L) Ortalama	3,52 (2,48-5,22)	3,52 (2,48-5,22)

İlk iki rituximab uygulamasını takiben (1. ve 15. günde, 1. siklusa karşılık gelir), PV'li hastalarda rituximabın FK parametreleri GPA / MPA ve RA hastalarında olanlara benzerdir. Son iki uygulamanın ardından (168. ve 182. günlerde, 2. siklusta), rituximab klirensi azalırken merkezi dağılım hacmi değişmeden kalmıştır.

Biyotransformasyon:

Hodgkin dışı lenfoma
Veri bulunmamaktadır.

Kronik lenfositik lösemi
Veri bulunmamaktadır.

Romatoid artrit
Veri bulunmamaktadır.

Granulamatoz Polianjiitis (Wegener) (GPA) ve Mikroskobik Polianjiitis (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 klirensin (KL_1), spesifik klirensin (KL_2) tipik hasta grubu tahminleri ve santral dağılım hacmi (V_1), 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.

Granulamatoz Polianjiitis (Wegener) (GPA) ve Mikroskobik Polianjiitis (MPA)
Rituximabın ortalama klirensi ve dağılım hacmi sırasıyla 0,313 L/gün (aralık 0,116 – 0,726 L/gün) ve 4,50 L'dir (aralık 2,25 – 7,39 L). GPA ve MPA hastalarında rituximabın PK parametreleri RA hastalarında gözlemlenene benzer görünmektedir (bakınız yukarıdaki bölüm).

Pemfigus vulgaris
Veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Hodgkin dışı lenfoma
Rituximabın tahmini medyan terminal eliminasyon yarı ömrü 22 gündür (aralık 6,1-52 gün). Bazal CD19-pozitif hücre sayıları ve ölçülebilir tümör lezyonlarının büyüklüğü, 4 haftalık

dozlar için intravenöz infüzyon olarak 375 mg/m^2 verilen 161 hastadan elde edilen verilerde rituximabın KL_2'sindeki bazı değişkenlere katkıda bulunmuştur. Daha yüksek CD19-pozitif hücre sayısı veya tümör lezyonları olan hastalar daha yüksek bir KL_2'ye sahiptir. Bununla birlikte, CD19-pozitif hücre sayıları ve tümör lezyon boyutuna yönelik düzeltmeden sonra, bireyler arası değişkenliğin büyük bir bileşeni KL_2 için kalmıştır. V1, vücut yüzey alanı (BSA) ve CHOP tedavisi ile değişmiştir. V1'deki bu değişkenlik sırasıyla (%27,1 ve %19,0), BSA'daki çeşitlilik (1,53-2,32 m^2) ve eşzamanlı CHOP tedavisinin katkısıyla nispeten 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 Cmaks (n=15), 408 mcg/mL (97-764 mcg/mL aralığında), ortalama terminal yarılanma ömrü de 32 gündür (14- 62 gün aralığında).

Romatoid artrit
İki hafta arayla 1000 mg'lık bir dozda iki rituximab intravenöz infüzyonunu takiben, ortalama terminal yarı ömrü 20,8 gündür (aralık 8,58 – 35,9 gün), ortalama sistemik klirensi 0,23 L/gün (aralık 0,091 – 0,67 L/gün) ve ortalama kararlı dağılım hacmi 4,6 L'dir (aralık 1,7 – 7,51 L). Aynı verilerin popülasyon farmakokinetik analizi, sistemik klirens ve yarılanma ömrü için benzer ortalama değerler, sırasıyla 0,26 L/gün ve 20,4 gün olmuştur.

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.

Granulamatoz Polianjiitis (Wegener) (GPA) ve Mikroskobik Polianjiitis (MPA)
Dört doz boyunca haftada bir kere 375 mg/m^2 rituximab alan 97 GPA ve MPA hastasındaki verilerin popülasyon farmakokinetik analizine dayanılarak, tahmini medyan terminal eliminasyon yarı ömrü 23 gündür (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 1000 mg dozlardaki iki intravenöz rituximab infüzyonunu takiben, rituximab farmakokinetiği araştırılmıştır. Bu çalışmaların hepsinde, rituximab farmakokinetiği araştırılan limitli doz aralığı için doz ile orantılı olmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalara ait farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Hodgkin dışı lenfoma

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.

Romatoid artrit
Popülasyon farmakokinetik analizi, farmakokinetik parametrelerdeki bireyler arası değişkenliği açıklayan en önemli ortak değişkenlerin BSA ve cinsiyet olduğunu ortaya koymuştur. BSA için ayarlama yapıldıktan sonra, erkek deneklerin dişi deneklere göre daha büyük bir dağılım hacmi ve daha hızlı bir klirensi vardır. Cinsiyete bağlı farmakokinetik farklılıklar klinik olarak anlamlı kabul edilmez ve doz ayarlaması gerekli değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Rituximabın B hücreler üzerindeki 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 lenfois 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.

Mutajenisiteyi araştırmak için standart testler, bu molekül için uygun olmadığından yapılmamıştır. Rituximabın karsinojenik potansiyelini belirlemek için uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır.

Rituximabın fertilite üzerindeki etkilerini belirlemeye yönelik spesifik çalışmalar yapılmamıştır. Sinomolgus maymunlarındaki genel toksisite çalışmalarında, erkeklerde veya kadınlarda üreme organları üzerinde herhangi bir zararlı etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Sodyum sitrat (E331)
Sodyum klorür
Polisorbat 80 (E433)
Enjeksiyonluk su
Hidroklorik asit (pH ayarlaması için) (E507)
Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için) (E524)

6.2. Geçimsizlikler
RİXATHON ve polivinil klorür veya polietilen torbalar veya infüzyon setleri arasında bir uyumsuzluk gözlenmemiştir.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon

2°C-8°C arasında buzdolabında saklanması koşuluyla 36 ay

Rixathon, orijinal son kullanma tarihini aşmamak kaydıyla, 7 güne kadar tek bir dönem için maksimum 30°C'ye kadar buzdolabının dışında da saklanabilir. Yeni son kullanma tarihi karton üzerine yazılmalıdır. Rixathon buzdolabından çıkarıldıktan sonra tekrar buzdolabına konulmamalıdır.

Seyreltilmiş çözelti

- Sodyum klorür çözeltisinde aseptik seyreltme sonrası:

  %0,9 Sodyum klorür çözeltisi içinde;
  - RİXATHON 30 gün boyunca 2°C-8°C'de ve daha sonra 25°C altındaki oda sıcaklığında 24 saat veya,
  - RİXATHON, 7 gün boyunca ≤ 30°C'de ışıktan korunarak saklanabilir.

- Glukoz çözeltisinde aseptik seyreltme sonrası:
  - RİXATHON 24 saat boyunca 2°C-8°C'de ve daha sonra 25°C altındaki oda sıcaklığında 12 saat saklanabilir. RİXATHON bakteriyostatik koruyucu içermediğinden sulandırılmış çözelti hemen kullanılmalıdır.

Hemen kullanılmayacaksa buzdolabında (2°C-8°C) 24 saate kadar saklanabilir. Sulandırılmış çözelti ışıktan korunmalı ve dondurulmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında buzdolabında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.
Flakonları direkt güneş ışığından korumak için ambalajında saklayınız.
Açılmamış flakonun buzdolabı dışında saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.
Tıbbi ürünün seyreltilmesinden sonra saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

50 mL flakon: 50 mL'de 500 mg rituximab içeren, butil kauçuk tıpalı berrak Tip I cam flakonlar. 1 veya 2 flakon içeren ambalajlar.

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

RİXATHON steril, koruyucu içermeyen, pirojenik olmayan, tek kullanımlık flakonlarda sağlanır.

Aseptik hazırlık

İnfüzyonu hazırlarken aseptik kullanım sağlanmalıdır. Hazırlık şu şekilde yapılmalıdır:
- özellikle parenteral ürünlerin aseptik hazırlanması açısından iyi uygulama kurallarına göre eğitimli personel tarafından aseptik koşullar altında gerçekleştirilmelidir
- intravenöz ajanların güvenli kullanımı için standart önlemler kullanılarak laminar akış ünitesi veya biyolojik güvenlilik kabininde hazırlanmalıdır.

Gerekli miktarda RİXATHON'u aseptik koşullarda çekiniz ve enjeksiyon için steril, pirojen içermeyen 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür çözeltisi veya suda %5 D-Glukoz içeren bir infüzyon torbası içinde hesaplanmış 1 ila 4 mg/mL'lik rituximab konsantrasyonuna ulaşıncaya kadar seyreltiniz. Çözeltiyi karıştırmak için, köpük olusumunu önleyecek sekilde hafifçe

düzenli şekilde ters çeviriniz. Hazırlanan çözeltilerin sterilitesini sağlamak için özen gösterilmelidir. Tıbbi ürün herhangi bir anti-mikrobik koruyucu veya bakteriyostatik ajan içermediğinden, aseptik teknik gözlenmelidir. Parenteral tıbbi ürünler, uygulamadan önce partikül madde ve renk bozulması açısından görsel olarak incelenmelidir.
Standart protokole göre belirlenen doz uygulanır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ
Sandoz GmbH, Kundl/Avusturya adına
Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Suryapı & Akel İş Merkezi
Rüzgarlıbahçe Mah. Şehit Sinan Eroğlu Cad.
No: 6 34805 Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
2022/546

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 10.10.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ