

▼ 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?"

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REDDİTUX 100 mg/10 mL İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Konsantre Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir flakon 10 mL'lik çözelti içinde 100 mg Rituximab içerir.  
Çözeltinin her ml'sinde 10 mg Rituximab bulunur.

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

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat dihidrat	7.35 mg/mL
Sodyum klorür	9 mg/mL

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti.  
Çözelti berrak, renksiz sıvıdır.

### 4. KLİNİK BİLGİLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

##### Hodgkin-dışı Lenfoma (NHL)

REDDİTUX'un,

- Nükseden veya kemorezistan CD20 pozitif foliküler lenfoma, difüz B, hücreli lenfoma, mantle hücreli lenfoma tanılı hastaların tedavisinde
- Daha önceden tedavi edilmemiş evre III-IV foliküler lenfomalı hastaların tedavisinde kemoterapi ile kombinasyon halinde
- İndüksiyon tedavisine yanıt veren foliküler lenfoma hastalarının idame tedavisi olarak (en fazla 2 yıl süreyle ve en fazla 8 kür olarak)

- CD20 pozitif, difüz büyük B hücreli Hodgkin dışı lenfoma hastalarında CHOP (siklofosfamid, doksurubisin, vinkristin, prednisolon) kemoterapi şemasına ek olarak kullanımı endikedir.

### Kronik lenfositik lösemi (KLL)

#### *Birinci basamak:*

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

#### *Relaps/Refrakter (Nükseden/Dirençli):*

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

İlk kürde 375 mg/m<sup>2</sup>, diğer kürlerde 500 mg/m<sup>2</sup> kullanılabilir; 4 kür sonunda en az kısmi yanıt alınması halinde, 2 kür daha verilerek tedavi 6 küre tamamlanabilir.

## **4.2 Pozoloji ve uygulama şekli**

### **Pozoloji**

#### **Non-hodgkin lenfoma:**

#### ***Düşük-evreli veya foliküler Hodgkin-dışı lenfoma***

Kombinasyon: Herhangi bir kemoterapi ile kombinasyon halinde önerilen REDDİTUX dozu, her kürde 375 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı olacak şekilde toplam:

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

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

### **İdame tedavisi**

#### *Önceden tedavi edilmemiş foliküler lenfoma*

İndüksiyon tedavisine yanıt vermiş olan hastalar, hastalık ilerleyene kadar ya da maksimum iki yıl süresince, üç ayda bir 375 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı dozunda verilen REDDİTUX ile (en çok 8 kür olarak) idame tedavisi görebilir.

#### *Relaps/refrakter (Nükseden/dirençli) foliküler lenfoma*

İndüksiyon tedavisine yanıt vermiş olan relaps/refrakter foliküler lenfoma hastalarının idame tedavisi olarak kullanılacak REDDİTUX'un tavsiye edilen dozu: Hastalık ilerleyene kadar veya maksimum 2 yıllık bir süre için her 3 ayda bir (indüksiyon tedavisinin son dozundan 3 ay sonra başlayarak) 375 mg/m<sup>2</sup>'dir.

## **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 REDDİTUX monoterapisinin önerilen dozu: 4 hafta süreyle haftada bir kere i.v. infüzyon yoluyla verilen 375 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanıdır.

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

### *Difüz büyük B hücreli Hodgkin-dışı lenfoma*

REDDİTUX, CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, prednison ve vinkristin) kemoterapisi ile kombinasyon şeklinde kullanılmalıdır. Önerilen REDDİTUX dozu, her kemoterapi kürünün 1. gününde, 8 kür için, CHOP rejiminin glukokortikoid bileşeni i.v. yoldan uygulandıktan sonra verilmek üzere, 375 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanıdır. CHOP rejiminin öteki bileşenleri, REDDİTUX uygulandıktan sonra verilmelidir (bkz. İlk infüzyon ve izleyen infüzyonlar).

### *Tedavi sırasında doz ayarlamaları*

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

### **Kronik lenfositik lösemi (KLL):**

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 x 10<sup>9</sup>/L olan KLL hastalarında akut infüzyon reaksiyonları ve/veya sitokin salıverilme sendromunun oranını ve ciddiyetini azaltmak amacıyla, REDDİTUX infüzyonundan kısa süre önce 100 mg i.v. prednison/prednisolon uygulanması önerilmektedir.

Daha önce tedavi edilmemiş ve relaps/refrakter hastalar için kemoterapiyle kombinasyon halinde önerilen REDDİTUX dozu, toplam 6 kür olmak üzere, ilk tedavi kürünün 0. gününde uygulanan 375 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı ve sonrasındaki her kürün 1. gününde uygulanan 500 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanıdır (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler). Kemoterapi REDDİTUX infüzyonundan sonra verilmelidir.

### **Uygulama şekli:**

**REDDİTUX, sadece ona ayrılmış damar yoluyla, tek başına intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır. REDDİTUX, deneyimli bir uzman hekim tarafından yakın gözetim altında resüsitasyon önlemlerinin olduğu bir sağlık kuruluşunda uygulanmalıdır.**

**Hazırlanmış infüzyon solüsyonlarını i.v. puşe veya bolus yoluyla uygulamayınız** (bkz. Bölüm 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler). Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemili hastalarda REDDİTUX glukokortikoid içeren kemoterapi ile kombinasyon halinde verilmiyorsa, glukokortikoidlerle premedikasyon göz önünde bulundurulmalıdır.

Her REDDİTUX infüzyonundan önce analjezik/antipiretik (örn. Parasetamol) ve antihistaminik ilaçtan (örn. Difenhidramin) oluşan bir premedikasyon her zaman yapılmalıdır.

REDDİTUX Hodgkin dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemi hastalarında glukokortikoid içeren kemoterapiyle birlikte uygulanmıyorsa, glukokortikoidlerle yapılan premedikasyon tedavisi değerlendirilmelidir.

İnfüzyon ilişkili reaksiyonların sıklığını ve ciddiyetini azaltmak için her REDDİTUX infüzyonundan 30 dakika önce tamamlanacak şekilde 100 mg i.v. metilprednisolon uygulanmalıdır.

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

Hafif veya orta dereceli infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (IRR) (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler) genellikle infüzyon hızının azaltılmasına yanıt vermektedir. Semptomlar düzeldikten sonra infüzyon hızı arttırılabilir.

### İlk infüzyon

Önerilen ilk infüzyon hızı 50 mg/saattir; ilk 30 dakikadan sonra her 30 dakikada bir yapılacak 50 mg/saatlik artışlarla maksimum 400 mg/saate kadar arttırılabilir.

### İzleyen infüzyonlar

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

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

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

#### **Pediyatrik popülasyon ve adolesanlar:**

Çocuklarda ve adolesanlarda (18 yaş altı) kullanımı önerilmez.

### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalar (65 yaş ve üzeri) için herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

REDDİTUX'un Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemide kullanım için kontrendike olduğu durumlar:

- Etkin maddeye, veya ürünün içindeki yardımcı maddelerden herhangi birine veya murin proteinlerine aşırı duyarlılık
- Aktif, ciddi enfeksiyonlar (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- İmmün sistemi ciddi şekilde baskılanmış olan hastalar.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

#### **UYARILAR**

##### **Ölümcül İnfüzyon Reaksiyonları**

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

##### **Tümör Lizis Sendromu (TLS)**

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

##### **Ciddi Mukokütanöz Reaksiyonlar**

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

##### **Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML)**

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

##### **Hepatit B Virüs (HBV) Reaktivasyonu**

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

## Progresif multifokal lökoensefalopati

REDDİTUX'un kullanımı sonrasında çok seyrek ölümcül progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir. PML'e işaret edebilecek belirtileri, yeni veya kötüleşen nörolojik semptomları tespit edebilmek için hastalar düzenli aralıklarla izlenmelidir. PML'den şüphelenilmesi durumunda, PML dışlanana kadar doz uygulaması askıya alınmalıdır. Klinisyen, hastanın semptomlarının 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 BOS testi ve tekrarlı nörolojik değerlendirmeler dahil detaylı muayene dikkate alınmalıdır.

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

Eğer bir hastada PML gelişirse rituximab dozlaması kalıcı olarak durdurulmalıdır.

PML olan bağışıklığı zayıflamış hastalarda bağışıklık sisteminin yeniden düzenlenmesinin ardından stabilizasyon veya sonuçlarda iyileşme olduğu görülmüştür. PML'nin erken saptanmasının ve REDDİTUX tedavisinin askıya alınmasının benzer stabilizasyon veya sonuçlarda iyileşme sağlayıp sağlamayacağı bilinmemektedir.

## Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemi

### *İnfüzyon kaynaklı reaksiyonlar*

Özellikle şiddetli sitokin salıverilme sendromu açısından yüksek risk altında olabilecek, KLL'si olan hastalar gibi yüksek tümör yükü veya dolaşımdan yüksek sayıda malign hüresi ( $\geq 25 \times 10^9/L$ ) olan hastalar tedavi edilirken son derece dikkat 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 halen  $>25 \times 10^9/L$  olması durumunda takip eden kürlerde dozun iki güne bölünerek verilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Rituximab sitokinlerin ve/veya diğer kimyasal mediyatörlerin salıverilmesine bağlı olabilen infüzyonla/uygulamayla ilgili reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Sitokin salıverilme sendromu, klinik açıdan akut aşırı duyarlılık reaksiyonlarından ayırt edilemeyebilir.

Sitokin salıverme sendromu, tümör lizis sendromu ve anafilaktik reaksiyonlar ile aşırı duyarlılık reaksiyonlarını içeren bu reaksiyonlar aşağıda açıklanmaktadır. Bu reaksiyonlar özel olarak rituximabın uygulanma şekliyle ilişkili değildir ve her iki formülasyonla da gözlemlenir.

Rituximab intravenöz formülasyonunun pazarlama sonrası kullanımı sırasında ölümcül sonuçlanan şiddetli infüzyonla ilişkili reaksiyonlar bildirilmiş, bu reaksiyonlar ilk rituximab i.v. infüzyonuna başladıktan sonra 30 dakika ila 2 saat içinde başlamıştır. Bu reaksiyonlarda

tipik şekilde pulmoner olaylar gözlenmiş ve ateş, üşüme, rigor, hipotansiyon, ürtiker, anjiyoödem ve diğer semptomlara ek olarak bazı vakalarda hızlı tümör lizisini ve tümör lizis sendromunun özelliklerini içermiştir (bkz. Bölüm 4.8).

**Şiddetli sitokin salıverilme sendromu** ateş, titreme, kasılma, ürtiker ve anjiyoödeme ek olarak sıklıkla bronkospazm ve hipoksinin eşlik ettiği şiddetli dispne ile karakterizedir. Bu sendrom, **tümör lizis sendromunun** hiperürisemi, hiperkalemi, hipokalemi, hiperfosfatemi, akut böbrek yetmezliği, laktat dehidrojenaz (LDH) artışı gibi bazı özellikleriyle ilişkili olabilir ve akut solunum yetmezliğine ve ölüme yol açabilir. Akut solunum yetmezliğine, göğüs röntgeninde görünebilen pulmoner interstisyel infiltrasyon veya ödem gibi olaylar eşlik edebilir. Sendrom, genellikle ilk infüzyonun başlatılmasından sonraki bir ya da iki saat içinde kendini gösterir. Geçmişte pulmoner yetmezliği olan hastalar veya pulmoner tümör infiltrasyonu bulunan hastalar daha fazla risk altında olabilirler ve bu hastalar daha dikkatli tedavi edilmelidirler. Şiddetli sitokin salıverilme sendromu gelişen hastaların infüzyonu derhal kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli) 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. Belirti ve semptomların tamamen ortadan kalkmasının ardından hastalara uygulanan tedavi, nadiren şiddetli sitokin salıverilme sendromunun tekrarlamasıyla sonuçlanmıştır.

İnfüzyonla ilişkili tüm advers reaksiyon tipleri, tedavi uygulanan hastaların %77'sinde gözlenmiştir (hastaların %10'unda hipotansiyon ve bronkospazmın eşlik ettiği sitokin salıverilme sendromu dahil, bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu semptomlar genellikle REDDİTUX infüzyonunun kesilmesiyle ve bir antipiretik, bir antihistaminik ve bazı durumlarda oksijen, intravenöz serum fizyolojik veya bronkodilatörlerin ve gerektiğinde glukokortikoidlerin uygulanmasıyla geri döndürülebilir olmuştur. Şiddetli reaksiyonlar için yukarıda yer alan sitokin salıverilme sendromuna bakınız.

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

Miyokard enfarktüsü, atriyal fibrilasyon, pulmoner ödem ve akut reversibl trombositopeni bazı vakalarda rapor edilen diğer reaksiyonlardır.

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

#### *Kardiyak hastalıklar*

REDDİTUX ile tedavi edilen hastalarda anjina pektoris, atriyal flutter ve fibrilasyon gibi kardiyak aritmiler, kalp yetmezliği ve/veya miyokard meydana gelmiştir. Bu nedenle,

kardiyak hastalık ve/veya kardiyotoksik kemoterapi öyküsü olan hastalar yakından izlenmelidir.

#### *Hematolojik toksisiteler*

Monoterapi şeklinde uygulanan REDDİTUX miyelosupresif olmadığı halde, nötrofil sayısı  $<1.5 \times 10^9/L$  ve/veya trombosit sayısı  $<75 \times 10^9/L$  olan hastalar REDDİTUX ile tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır, çünkü bu tip hastalarla ilgili deneyimler sınırlıdır. REDDİTUX, otolog kemik iliği transplantasyonu olan 21 hastada ve miyelotoksisite indüklenmediği halde kemik iliği fonksiyonlarında azalma olan diğer risk gruplarında kullanılmıştır.

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

#### *Enfeksiyonlar*

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

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

Rituximab alan olgularda, ölümlü sonuçlanan fulminan hepatit de dahil olmak üzere hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların büyük çoğunluğu ayrıca sitotoksik kemoterapiye maruz kalmıştır. Relaps/refrakter KLL hastalarında yapılan bir çalışmadan elde edilen sınırlı veriler, rituximab tedavisinin ayrıca primer hepatit B enfeksiyonlarının sonucunu kötüleştirmediğini göstermektedir.

Rituximab gibi CD20'ye yönelik sitolitik antikörler olarak sınıflandırılan ilaçların kullanımı ile bağışıklık sistemi zayıflayan hastalardan daha önce HBV enfeksiyonu geçirmiş olanlarda HBV reaktivasyonunun gerçekleştiği gözlenmiştir.

Bu vakaların bazılarında şiddetli hepatit, hepatik yetmezlik ve fulminan hepatit gelişmiş ve bazıları ölümlü sonuçlanmıştır. Hepatit B yüzey antijeni pozitif (HbsAg+) olanlar ile HbsAg negatif (HbsAg-) olup hepatit B kor antikoru pozitif (HbsAg-/ HbsAg+) olan hastalarda HBV reaktivasyonunun gerçekleştiği gözlenmiştir.

REDDİTUX tedavisine başlamadan önce tüm hastalar (sadece HBV enfeksiyon riski olanlar değil) hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) ve hepatit B kor antikoru (anti-HBc) ölçümleri yapılarak HBV enfeksiyonu açısından gözlenmelidir.

Önceden HBV enfeksiyonu varlığı durumunda rituximab tedavisi sürecinde ve tedavi sonrası birkaç ay boyunca hasta klinik ve laboratuvar bulgularıyla HBV veya hepatit B reaktivasyonu açısından gözlenmelidir. Tedavi tamamlanmasını takiben yirmidördüncü aya kadar HBV reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir.

REDDİTUX tedavisinde HBV reaktivasyonu gelişen hastalarda acilen ilaç kesilmeli veya uygun bir HBV tedavisinde başlanmalıdır.



HBV enfeksiyonu kontrol altına alınana kadar hastanın aynı zamanda aldığı başka kemoterapi varsa o da bırakılmalıdır.

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

#### *İmmünizasyon*

NHL ve KLL hastalarında, rituximab tedavisini takiben canlı viral aşılarda yapılan immünizasyonun güvenliliği üzerinde çalışma yapılmamıştır ve canlı virüs aşılımları aşılanma yapılması önerilmemektedir. Rituximab ile tedavi edilen hastalar canlı olmayan aşılarda aşılanabilirler. Ancak canlı olmayan aşılar için yanıt oranları düşüktür. Randomize olmayan bir çalışmada, monoterapi olarak rituximab alan relaps, düşük evreli NHL hastaları ile sağlıklı, tedavi görmemiş kontrol vakaları karşılaştırıldığında, tetanoz recall antijenine (%16'ya karşılık %81) ve Keyhole Limpet Hemosiyani (KLH) neoantijenine (antikor titrelerinde >2 kat artışa göre değerlendirildiğinde %4'e karşın %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 (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, kabakulak, rubella ve varisella) 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 deri reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu gibi durumlarda tedavi durdurulmalıdır.

Diğer tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi REDDİTUX için de potansiyel immunojenite riski söz konusudur.

REDDİTUX, flakon başına yaklaşık 55 mg sodyum ihtiva eder. Sodyum miktarı 1 mmol'den (23 mg) fazladır. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

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

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

REDDİTUX ile olası ilaç etkileşimlerine dair veriler sınırlıdır.

KLL hastalarında rituximab ile fludarabin veya siklofosfamidin farmakokinetiği üzerine bir etkisinin olmadığı, bununla birlikte fludarabin veya siklofosfamidin de rituximabın farmakokinetiği üzerine görünür bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

Klinik çalışmalar sırasında tümör lizis sendromu geçiren ve NHL için konkominant sisplatin tedavisi alan hastalarda renal toksisite görülmüştür. Sisplatin ve rituximab kombinasyonu

onaylı bir tedavi rejimi değildir. Böbrek yetmezliği belirtileri için hasta yakından takip edilmelidir; serum kreatinini ve oligürisi artan hastalarda rituximab kesilmelidir.

İnsan anti-fare antikor titresi (HAMA) veya insan anti-kimerik antikor titresi (HACA) bulunan hastalar diğer tıbbi teşhiste kullanılan veya terapötik monoklonal antikorlarla tedavi edildiğinde alerjik veya aşırı duyarlılık reaksiyonları geliştirebilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Pediyatrik popülasyon**

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 depleasyonu olan hastalarda rituximabın uzun retansiyon süresi nedeniyle, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi sırasında ve rituximab tedavisinden sonraki 12 ay boyunca etkili kontraseptif yöntemler kullanmalıdırlar.

##### **Gebelik dönemi**

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.

IgG immünooglobulinlerinin plasental engelini geçtiği bilinmektedir.

Anne vasıtasıyla rituximaba maruz kalan yenidoğanlardaki B hücre seviyeleri klinik çalışmalarla araştırılmamıştır. Gebe kadınlarda yapılmış çalışmalardan yeterli ve kontrollü veri elde edilmemiştir, ancak gebelik süresince anneleri rituximaba maruz kalmış bazı yenidoğanlarda geçici B hücre depleasyonu ve lenfositopeni görülmüştür. Bu sebeplerden ötürü, REDDİTUX muhtemel fayda potansiyel riskten daha ağır basmadığı sürece gebe kadınlara uygulanmamalıdır.

Sinomolgüs maymunlarıyla yürütülen gelişimse toksisite çalışmalarında intrauterin embriyotoksositeye ilişkin bir kanıt bulunmamıştır. Rituximab uygulanan anne hayvanların yeni doğmuş yavrularında postnatal dönemde B hücre popülasyonu yıkımı olduğu kaydedilmiştir.

##### **Laktasyon dönemi**

Rituximabın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak, maternal IgG'nin anne sütüne geçmesi ve rituximabın emziren maymunların sütünde saptanması nedeniyle, kadınlar rituximab tedavisi sırasında ve rituximab tedavisinden sonraki 12 ay boyunca bebeklerini emzirmemelidir.

##### **Üreme yeteneği/ Fertilite:**

Hayvan çalışmalarında rituximabın üreme organları üzerinde yıkıcı bir etkisi olduğu görülmemiştir.

#### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

REDDİTUX'un araç veya makine kullanma becerisine etkisini belirleyecek çalışmalar yapılmamıştır, ancak farmakolojik aktivite ve bugüne kadar bildirilen yan etkiler araç ve makine kullanımı üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını ya da göz ardı edilebilir etkilerinin olduğunu öne sürmektedir.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

##### Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemi hastalarından edinilen deneyimler

Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemide rituximabın genel güvenlik profili, klinik çalışmalara katılan hastalardan ve pazarlama sonrası gözetimle elde edilen veriler baz alınarak oluşturulmuştur. Hastalar, rituximab monoterapisiyle (indüksiyon tedavisi şeklinde veya indüksiyon tedavisini takiben idame tedavisi şeklinde) veya kemoterapi ile kombinasyon halinde tedavi edilmiştir.

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

Enfeksiyöz olaylar (ağırlıklı olarak 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 (AİR) şunlar olmuştur:

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

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

Tek başına veya kemoterapi ile kombinasyon halinde rituximab ile bildirilen AİR'lerin sıklıkları aşağıdaki tabloda özetlenmektedir. Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasında gösterilmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ) ve çok seyrek ( $< 1/10.000$ ). Yalnızca pazarlama sonrası gözetim sırasında belirlenen ve sıklıkları tahmin edilemeyen AİR'ler "bilinmiyor" şeklinde listelenmektedir.

**Tablo 1: Rituximab monoterapi/sürdürüm ile veya kemoterapi ile birlikte tedavi edilen NHL ve KLL hastalarında klinik çalışmalar veya pazarlama sonrası gözetim sırasında bildirilen AİR'ler**

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın değil	Seyrek	Çok Seyrek	Bilinmiyor <sup>8</sup>
<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>	bakteriyel enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar, +bronşit	sepsis, +pnömoni, +febril enfeksiyon, +herpes zoster, +solunum yolu enfeksiyonları, mantar enfeksiyonları, etiyojisi bilinmeyen enfeksiyonlar, +akut bronşit, +sinüzit, hepatit B <sup>1</sup>		ciddi viral enfeksiyon <sup>2</sup> , pnömositis jiroveci enfeksiyonu	PML	
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>	nötropeni, lökopeni, +febril nötropeni, +trombositopeni	anemi, +pansitopeni, +granülositopeni	koagülasyon bozuklukları aplastik anemi, hemolitik anemi, lenfadenopati		serum IgM düzeylerinde geçici artış <sup>3</sup>	geç nötropeni <sup>3</sup>
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>	infüzyonla ilişkili reaksiyonlar <sup>4</sup> , anjiyoödem	aşırı duyarlılık		anafilaksi	tümör lizis sendromu <sup>4</sup> , sitokin salıverilme sendromu <sup>4</sup> , serum hastalığı,	infüzyonla ilişkili akut reversibl trombositopeni <sup>4</sup>
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>		hiperglisemi, kilo kaybı, periferik ödem, yüz ödemi, LDH artışı, hipokalsemi				
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>			depresyon, sinirlilik			
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>		parestezi, hipostezi, ajitasyon, insomnia, vazodilatasyon baş dönmesi, anksiyete	disgözi		periferik nöropati, fasiyal sinir felci <sup>5</sup>	kraniyal nöropati, diğer duyarların kaybı <sup>5</sup>
<b>Göz hastalıkları</b>		lakrimasyon bozukluğu, konjunktivit			şiddetli görme kaybı <sup>5</sup>	
<b>Kulak ve iç kulak hastalıkları</b>		kulak çınlaması, kulak ağrısı				işitme kaybı <sup>5</sup>
<b>Kardiyak hastalıklar</b>		+miyokard enfarktüsü <sup>4 ve 6</sup> , aritmi, +atriyal fibrilasyon, taşikardi,	+sol ventrikül yetmezliği, +supraventriküler taşikardi, +ventriküler	şiddetli kardiyak olaylar <sup>4 ve 6</sup>	kalp yetmezliği <sup>4 ve 6</sup>	

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın değil	Seyrek	Çok Seyrek	Bilinmiyor <sup>8</sup>
		+kardiyak bozukluk	taşikardi, +anjina, +miyokardiyal iskemi, bradikardi,			
<b>Vasküler hastalıklar</b>		hipertansiyon, ortostatik hipotansiyon, hipotansiyon			vaskülit (ağırlıklı olarak kütanöz), lökositoklastik vaskülit	
<b>Solunum, torasik bozukluklar ve mediastinal hastalıklar</b>		bronkospazm <sup>4</sup> , solunum hastalığı, göğüs ağrısı, dispne, öksürükteartış, rinit	astım, bronşiyolit obliterans, akciğer hastalığı, hipoksi	interstisyel akciğer hastalığı <sup>7</sup>	solunum yetmezliği <sup>4</sup> ,	Akciğer infiltrasyonu
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	mide bulantısı	kusma, diyare, karın ağrısı, disfaji, stomatit, konstipasyon, dispepsi, anoreksi, boğaz iritasyonu	karın genişlemesi		gastrointestinal perforasyon <sup>7</sup>	
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	döküntü, kaşıntı, +alopesi	ürtiker, terleme, geceterlemesi, +cilt bozuklukları			şiddetli büllöz deri reaksiyonları toksik epidermal nekroliz (Lyell Sendromu) <sup>7</sup> Stevens-Johnson sendromu	
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>		hipertoni, miyalji, artralji, sırt ağrısı, boyun ağrısı, ağrı				
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>					böbrek yetmezliği <sup>4</sup>	
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları</b>	ateş, titreme asteni, baş ağrısı	tümör ağrısı, kızarma, kırıklık, soğuk algınlığı sendromu, +yorgunluk, +nöbet titremesi, +çoklu organ yetmezliği <sup>4</sup>	infüzyon bölgesi ağrısı			
<b>Laboratuvar bulguları</b>	azalmış IgG düzeyleri					

Her bir istenmeyen etki için görülme sıklığı, sadece ciddi (evre  $\geq 3$  Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) yaygın toksisite kriterleri) reaksiyonlarına dayandırıldığı "+" ile işaretlenmiş terimler haricinde, her evreden (hafif şiddetten ciddiye kadar) reaksiyona dayandırılmıştır. Sadece çalışmalarda gözlemlenen en yüksek sıklık rapor edilmektedir.

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın değil	Seyrek	Çok Seyrek	Bilinmiyor <sup>8</sup>
<sup>1</sup> reaktivasyonu ve primer enfeksiyonları içerir; sıklık relaps/refrakter KLL'de R-FC rejimi dayanmaktadır. <sup>2</sup> ayrıca bkz. aşağıdaki enfeksiyon bölümü <sup>3</sup> ayrıca bkz. aşağıdaki hematolojik advers reaksiyonlar bölümü <sup>4</sup> ayrıca bkz. aşağıdaki infüzyon ile ilişkili reaksiyonlar bölümü. Nadiren ölümcül vakalar bildirilmiştir. <sup>5</sup> kraniyal nöropati belirti ve semptomları. Rituximab tedavisinin tamamlanmasından sonra çeşitli zamanlardan birkaç aya kadar oluşmuştur. <sup>6</sup> başlıca geçmiş kardiyak hastalığı olan ve/veya kardiyotoksik kemoterapi almış hastalarda gözlenmiş ve çoğunlukla infüzyonla ilişkili reaksiyonlarla bağlantılı olmuştur. <sup>7</sup> ölümcül vakaları içerir <sup>8</sup> sıklığı bilinmeyen (eldeki sonuçlardan tahmin edilemeyen)						

Aşağıdaki istenmeyen etkiler, klinik çalışmalar sırasında ortaya çıkan advers olaylar olarak rapor edilmiştir; fakat kontrol kollarıyla kıyaslandığında rituximab kollarında benzer veya daha düşük oranda rapor edilmiştir: hematotoksisite, nötropenik enfeksiyon, idrar yolu enfeksiyonu, duyuusal bozukluk, pireksi.

#### *İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar*

İnfüzyon kaynaklı reaksiyona işaret eden belirtiler ve semptomlar klinik çalışmalarda hastaların %50'sinden daha fazlasında görülmüştür ve ağırlıklı olarak ilk infüzyon sırasında, genellikle de ilk bir ile iki saat arasında gözlenmiştir. 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 infüzyon ile ilişkili şiddetli reaksiyonlar (örneğin bronkospazm, hipotansiyon) meydana gelmiştir. Bazı vakalarda bildirilen diğer reaksiyonlar ise miyokard enfarktüsü, atriyal fibrilasyon, pulmoner ödem ve akut reversibl trombositopenidir. Anjina pectoris, 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 yetmezliği sendromunun, ventriküler fibrilasyon, kardiyojenik şok ve solunum yetmezliği gibi önceden var olan kardiyak durumların şiddetlenmesi düşük veya bilinmeyen sıklıklarda rapor edilmiştir. İnfüzyon ile ilgili semptomların insidansı, sonraki önemli ölçüde azalmış ve rituximab (içeren) tedavinin sekizinci kürüyle %1'den daha aza inmiştir.

#### *Enfeksiyonlar*

Rituximab hastaların %70-80'inde B-hücresi sayısında azalmaya neden olmuş ancak hastaların sadece çok küçük bir kısmında serum immünoglobulin seviyeleri azalmıştır.

Lokalize kandida enfeksiyonlarıyla Herpes zoster, randomize çalışmaların rituximab içeren kolunda yüksek insidansla rapor edilmiştir. 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 da dahil olmak üzere genel enfeksiyon sıklığının daha yüksek olduğu görülmüştür. 2 yıllık tedavi süresi boyunca rapor edilen enfeksiyonlar açısından hiçbir kümülatif toksisite bulunmamaktadır. Buna ek olarak, rituximab tedavisi ile bir kısmı ölümlü sonuçlanmış olan yeni reaktif olan veya şiddetlenen diğer ciddi viral enfeksiyonlar rapor edilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu rituximabı kemoterapi ile birlikte veya hematopoetik kök hücre transplantasyonunun bir parçası olarak almışlardır. Bu tür ciddi viral enfeksiyonlara herpes virüsleri nedeniyle oluşan enfeksiyonlar (sitomegalovirüs, Varisella Zoster Virüsü ve

Herpes Simplex Virüsü), JC virüsü (progresif multifokal lökoensefalopati (PML)) ve Hepatit C virüsü örnek verilebilir. Klinik çalışmalarda hastalık progresyonundan ve tekrar tedaviden sonra ölüme neden olabilen PML (progresif multifokal lökoensefalopati) vakaları bildirilmiştir. Sitotoksik kemoterapiyle birlikte rituximab alan gönüllülerin çoğunda hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir. Relaps/refrakter KLL hastalarında evre 3/4 hepatit B enfeksiyonunun (reaktivasyon ve primer enfeksiyon) insidansı R-FC'de %2'ye karşı FC'de %0 olmuştur. Önceden Kaposi sarkomu olan ve rituximab kullanan hastalarda Kaposi sarkomunda ilerleme gözlenmiştir. Bu vakalar, onaylı olmayan endikasyonlara bağlı kullanım sonucu meydana gelmiştir ve hastaların 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 genellikle 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 koluna kıyasla daha yüksek bir insidanda lökopeni (%2'ye karşı %5, evre 3/4) ve nötropeni (%4'e karşı %10, evre 3/4) bildirilmiştir. Trombositopeni insidansı düşüktür (%< 1, evre 3/4) ve tedavi kolları arasında farklılık göstermemiştir. Kemoterapi ile birlikte uygulanan rituximabla yapılan çalışmalarda tek başına kemoterapi ile karşılaştırıldığında evre 3/4 lökopeni (R-CHOP %88'e karşı CHOP %79, R-FC %23'e karşı FC %12), nötropeni (önceden tedavi edilmemiş KLL'de R-CVP %24'e karşı CVP %14; R-CHOP %97'ye karşı CHOP %88, R-FC %30'a karşı FC %19), pansitopeni (önceden tedavi edilmemiş KLL'de R-FC %3'e karşı FC %1) genelde daha yüksek sıklıklarda bildirilmiştir. Ancak, rituximab ve kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek insidanda görülen nötropeni, tek başına kemoterapi ile tedavi edilen hastalarla kıyaslandığında daha yüksek enfeksiyon ve enfestasyon insidansı ile ilişkili değildir. Önceden tedavi uygulanmamış ve relaps/refrakter KLL'de yapılan çalışmalar rituximab artı FC tedavisini takiben, R-FC ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %25'inde nötropenin (son dozun ardından 24. ve 42. gün arasında nötrofil sayısının  $1 \times 10^9/L$  altında olması şeklinde tanımlanmıştır) uzun sürdüğünü veya geç başlangıçlı (daha önce uzun süreli nötropeni olmayan veya 42. günden önce iyileşmiş hastalarda son dozdan >42 gün sonra nötrofil sayısının  $1 \times 10^9/L$  altında olması şeklinde tanımlanmıştır) olduğunu göstermiştir. Anemi insidansı için bildirilmiş herhangi bir farklılık yoktur. Rituximabın son infüzyonundan sonra dört haftadan uzun süren bazı geç nötropeni vakaları bildirilmiştir. Birinci basamak KLL çalışmasında Binet C “evresindeki hastalarda FC kolla karşılaştırıldığında R-FC kolunda daha fazla advers olaylar meydana gelmiştir (R-FC %83'e karşı FC %71). Relaps/refrakter KLL çalışmasında, FC grubundaki hastaların %9'una karşılık R-FC grubunda hastaların %11'inde evre 3/4 trombositopeni bildirilmiştir.

#### *Kardiyovasküler advers reaksiyonlar*

Rituximab monoterapisi ile yapılan klinik çalışmalar sırasında hastaların %18,8'inde en sık bildirilen kardiyovasküler reaksiyonlar hipotansiyon ve hipertansiyondur. İnfüzyon sırasında evre 3 veya 4 aritmi (ventriküler ve supraventriküler taşikardi dahil) ve anjina pektoris bildirilmiştir. İdame tedavisi sırasında evre 3/4 kardiyak bozukluk insidansı rituximab ile tedavi edilen hastalar ve gözlem hastaları arasında karşılaştırılabilir. Gözlem grubunda görülen <%1 değeri 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 hastalığı veya kardiyovasküler hastalık gibi predispozan koşullarla bağlantılıdır. R-CHOP ve CHOP grupları arasında kalp yetmezliği, miyokardiyal hastalık ve koroner arter hastalığının belirtilerini kapsayan diğer evre 3 ve 4 kardiyak olayların insidansında hiç bir farklılık gözlenmemiştir. KLL'de, birinci basamak çalışma (R-FC %4, FC %3) ve relaps/refrakter çalışmanın (R-FC %4, FC %4) her ikisinde de evre 3 ve 4 toplam kardiyak bozukluk insidansı düşüktür.

#### *Solunum sistemi*

Bazıları ölümle sonuçlanan interstisyel akciğer hastalığı vakaları rapor edilmiştir.

#### *Nörolojik olaylar*

Tedavi süresi boyunca, R-CHOP ile tedavi edilen ve kardiyovasküler risk faktörleri mevcut olan dört hastada (% 2) , ilk tedavi kürü sırasında tromboembolik serebrovasküler olaylar yaşanmıştır. Diğer tromboembolik olayların insidansında tedavi grupları arasında bir fark görülmemiştir. Buna karşın, CHOP grubunda üç hastanın (% 1,5) hepsinde takip döneminde serebrovasküler olaylar yaşanmıştır. KLL'de, birinci basamak çalışmanın (RFC %4, FC %4) ve relaps/refrakter çalışmanın (R-FC %3, FC %3) her iki evresinde de evre 3 veya 4 toplam sinir sistemi bozukluğu insidansı düşüktür.

Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES)/reversibl posterior lökoensefalopati sendromu (RPLS) vakaları rapor edilmiştir. 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. Rapor edilen vakalarda hastaların altta yatan hastalığı, hipertansiyon, immünosupresif 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*

Rituximab idame tedavisini değerlendiren bir klinik çalışmada, medyan IgG düzeyleri hem gözlem hem de rituximab gruplarında uygulanan indüksiyon tedavisinden sonra normalin alt sınırının (LLN) altındaydı (<7 g/L). Gözlem grubunda, medyan IgG düzeyi sonradan normalin alt sınırının üstüne çıktı fakat rituximab grubunda sabit kaldı. IgG düzeyleri normalin alt sınırının altında olan hastaların oranı 2 yıllık tedavi periyodu boyunca rituximab grubunda %60'larda olmasına rağmen gözlem grubunda bu oran artış gösterdi (2 yıl sonra % 36).

Rituximab tedavisi alan pediyatrik hastalarda şiddetli ve uzun dönemli immünglobülin ikame tedavisi gerektirecek düzeyde hipogammaglobülinemi görülmüştür. Pediyatrik hastalarda uzun süreli B hücresi eksikliğinin sonuçları bilinmemektedir.

#### *Deri ve deri altı doku reaksiyonları*

Bazıları ölümle sonuçlanan mukokütanöz reaksiyonlar rituximabla tedavi edilen hastalarda görülebilir. Bu reaksiyonlar arasında paraneoplastik pemfigüs, Stevens-Johnson sendromu, likenoid dermatit, vezikülobüllöz dermatit ve toksik epidermal nekroliz vardır. Bu reaksiyonların başlangıcı değişkendir ve bunlara rituximab maruziyetinin ilk gününde



başlama raporları dahildir. Şiddetli mukokütanöz reaksiyonu geçiren hastalarda rituximab tedavisi sonlandırılmalıdır. Şiddetli mukokütanöz reaksiyon gösteren hastalara rituximabın yeniden verilmesinin güvenliliğine karar verilmemiştir.

### ***Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler*** *Rituximab monoterapisi*

Geriyatrik popülasyon ( $\geq 65$  yaş):

Tüm evrelerdeki AİR'lerin ve evre 3/4 AİR'nin görülme insidansı daha genç (<65 yaş) hastalara kıyasla yaşlı hastalarda benzer bulunmuştur.

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

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

Tedavinin tekrarlanması:

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

### *Rituximab kombinasyon tedavisi*

Geriyatrik hastalar ( $\geq 65$  yaş)

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

### **Pazarlama sonrası deneyim**

#### *Hodgkin-dışı lenfoma*

Bu bölümdeki raporlama sıklıkları (seyrek, çok seyrek) tahmini pazarlanan ekspozürler ve çoğunlukla spontan raporlardan alınan veriler baz alınarak oluşturulmuştur.

Ek şiddetli infüzyon kaynaklı reaksiyon vakaları rituximabın pazarlama sonrası kullanımı sırasında rapor edilmiştir.

Rituximabın güvenliliğinin pazarlama sonrası gözetiminin devamının bir parçası olarak aşağıdaki advers reaksiyonlar gözlenmiştir:-

*Kardiyovasküler sistem:* Kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü dahil şiddetli kardiyak olaylar, çoğunlukla önceden kardiyak hastalık risk faktörleri olan ve/veya kardiyotoksik kemoterapi alan hastalarda görülmüştür ve infüzyon kaynaklı reaksiyonlarla ilişkilendirilebilir. Lökositoklastik vaskülit gibi ağırlıklı olarak kütanöz olan vaskülit çok nadir raporlanmıştır.

*Solunum sistemi:* Solunum yetmezliği/distres, infüzyon kaynaklı reaksiyonlar bağlamında pulmoner infiltratlardır. İnfüzyon kaynaklı reaksiyonlar dışındaki pulmoner infiltratlar ve intestinal pnömoni seyrek rapor edilmiştir.

*Deri:* Ölümcül toksik epidermal nekroliz vakaları dahil şiddetli büllöz deri reaksiyonları seyrek rapor edilmiştir.

*Sinir sistemi:* Periferik nöropati ile veya olmaksızın kranial nöropati vakaları seyrek raporlanmıştır. Ciddi görme kaybı, işitme kaybı, diğer duyuların kaybı, yüz siniri felci gibi kranial nöropati belirtileri ve semptomları rituximab tedavisinin tamamlanmasından sonraki birkaç aya kadarki zaman aralığında görülebilir.

*Bir bütün olarak vücut:* Serum hastalığı gibi reaksiyonlar seyrek olarak rapor edilmiştir.

*Enfeksiyon ve enfestasyonlar:* Çoğu sitotoksik kemoterapi ile birlikte rituximab alan hastalarda görülen Hepatit B reaktivasyonu vakaları rapor edilmiştir.

Yeni, reaktif olmuş, şiddetlenmiş veya bazıları ölümlü sonuçlanmış olan diğer ciddi viral enfeksiyonlar rituximab tedavisinde rapor edilmiştir. Hastaların çoğunluğu hematopoetik kök hücre naklinin bir parçası olarak rituximabı kemoterapi ile birlikte almıştır. Bu tür ciddi viral enfeksiyonların örnekleri: herpes virüslerinin sebep olduğu enfeksiyonlar (sitomegalovirüs (CMV), Varisella zoster virüsü ve Herpes simplex virüsü), JC virüsü (ilerleyen multifokal lökoensefalopati (PML)) ve hepatit C virüsüdür.

Önceden Kaposi sarkomu var olan ve rituximab tedavisi alan hastalarda Kaposi sarkomunun ilerlemesi gözlenmiştir. Bu durumlar onaylanmamış endikasyonlarda ortaya çıkmıştır ve hastaların çoğu HIV pozitifdir.

*Gastrointestinal sistem:* Bazı durumlarda ölümlü sonuçlanan intestinal perforasyon Rituximab alan hastalarda görülmüştür.

## **Laboratuvar Anomalileri**

### *Hodgkin-dışı lenfoma*

*Kan ve lenf sistemi:* Nötropeni: Son rituximab infüzyonunun dört hafta ve sonrasında (birinci aydan sonrası) nötropeni seyrekdir.

### 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

İntravenöz rituximab formülasyonunun onaylanmış dozundan daha yüksek dozlarla ilgili olarak insanlarda yapılan klinik çalışmalarda sınırlı tecrübe mevcuttur. Rituximabın şimdiye kadar insanlarda test edilmiş en yüksek intravenöz dozu 5.000 mg'dır (2.250 mg/m<sup>2</sup>), kronik lenfositik lösemi hastalarının doz artış çalışmasında test edilmiştir. Hiçbir ek güvenilirlik sinyali belirlenmemiştir.

Aşırı doz alan hastaların infüzyonuna derhal müdahale edilmelidir ve bu hastalar yakından izlenmelidir.

Pazarlama sonrası ortamda beş adet rituximab aşırı doz vakası rapor edilmiştir. Üç vakada hiç raporlanmış advers olay yoktur. Rapor edilen iki advers olay: 1,8 g rituximab dozuyla ortaya çıkan nezleyi andıran semptomlar ve 2 g rituximab dozuyla ortaya çıkan ölümcül solunum yetmezliği idi.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik, monoklonal antikorlar ATC kodu: L01X C02

Bu ürün bir biyobenzerdir.

#### Etki mekanizması

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

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

Periferikdeki B hücre sayısı ilk rituximab dozundan sonra normalin altına düşer. Hematolojik malignite tedavisi gören hastalarda B hücrelerinin normal düzeyine dönmesi tedavinin 6. ayı içerisinde başlar, bazı hastalarda daha uzun sürse bile, genellikle tedavi tamamlandıktan sonraki 9- 12 ay içinde de normal düzeylere döner. Bu iyileşme süresi bazı hastalar için daha uzun olabilir (medyan 23 ay, indüksiyon sonrası tedavi iyileşme süresine kadar çıkabilir).

#### Klinik etkililik ve güvenlilik

##### *Foliküler Lenfoma*

##### Monoterapi

*Başlangıç tedavisi, haftada bir uygulama, toplam 4 doz*

Ana çalışmada, nüksetmiş veya kemorezistan düşük seviyeli ya da foliküler B hücreli NHL'ye sahip 166 hastaya haftada bir, toplam dört doz olarak i.v. infüzyon halinde 375 mg/m<sup>2</sup> Rituximab verilmiştir. ITT popülasyonunda genel yanıt oranı (GYO) %48 (GA<sub>%95</sub> %41-%56)

olup tam yanıt (TY) oranı %6 ve kısmi yanıt (KY) oranı %42 olarak gerçekleşmiştir. Yanıt veren hastalarda hastalığın ilerlemesine kadar geçen medyan süre (TTP) 13 ay'dır.

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

Yanıt oranları ile kemik iliği tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı kaydedilmiştir. Kemik iliği tutulumu olan hastaların %40'ı yanıt verirken, kemik iliği tutulumu olmayan hastaların %59'u yanıt vermiştir (p=0.0186). Histolojik tip, başlangıçta bcl-2 pozitifliği, son kemoterapiye karşı direnç ve 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 nüks etmiş 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<sup>2</sup> rituximab verilmiştir. GYO %57 (GA<sub>%95</sub> %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, nüks etmiş 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<sup>2</sup> rituximab, i.v. infüzyon yoluyla verilmiştir. GYO %36 (GA<sub>%95</sub> %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, nüks etmiş 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<sup>2</sup> 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<sub>%95</sub> %26-%51; TY %10, KY %28) ve yanıt veren hastalarda projekte edilen ortalama TTP, 17.8 ay (aralık 5.4 ila 26.6 ay) olmuştur. Bu değerler, önceki rituximab küründe elde edilen sonuçlar (12.4 ay) ile olumlu yönde karşılaştırılabilir niteliktedir.

**Kemoterapi ile kombinasyon halinde**

*Başlangıç tedavisi*

Randomize, açık tasarımlı bir çalışmada, daha önce tedavi görmemiş foliküler lenfoması olan 322 hasta, 8 kür, her 3 haftada bir CVP kemoterapisi (siklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup>, 1.gün maksimum 2 mg doza kadar, vinkristin 1.4 mg/m<sup>2</sup> ve 1-5. gün arasında prednisolon 40 mg/m<sup>2</sup>/gün) ya da CVP ile kombinasyon halinde rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> (R-CVP) olacak şekilde randomize edilmiştir. Rituximab her tedavi kürünün ilk gününde uygulanmıştır. Toplam 321 hasta (162 R-CVP, 159 CVP) tedavi görmüş ve etkinlik bakımından analiz edilmiştir.

Hastaların medyan takip süresi 53 aydır. R-CVP, primer sonlanma noktası olan tedavi başarısızlığına kadar geçen süre açısından CVP'ye göre önemli bir üstünlük sağlamıştır (27 aya karşılık 6.6 ay, p < 0.0001, log-sıra testi). Tümör cevabı bulunan hastaların oranı (TY, 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 ve14.7 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- $\alpha$ ) yapılan diğer 3 çalışmadan elde edilen sonuçlar yanıt oranlarında ve zamana bağlı parametrelerde olduğu gibi genel sağkalımda da belirgin iyileşmeler göstermiştir. Bu dört çalışmadan elde edilen anahtar sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmektedir (Tablo 2).

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

Çalışma	Tedavi, n	Medyan takip süresi, ay	GYO, %	TY, %	Medyan TTF/PFS/EFS ay	OS oranları, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Medyan TTP: 14.7 33.6 p<0.0001	53 ay 71.1 80.9 p=0.029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Medyan TTF: 2.6 yıl Ulaşılamamıştır p < 0.001	18 ay 90 95 p=0.016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Medyan PFS: 28.8 Ulaşılamamıştır p < 0.0001	48 ay 74 87 p=0.0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Medyan EFS: 36 Ulaşılamamıştır p < 0.0001	42 ay 84 91 p=0.029

Kısaltmalar:

TTP: Progresyona veya ölüme kadar geçen süre

PFS: Progresyonsuz sağkalım  
TTF: Tedavinin başarısızlığına kadar geçen süre  
OS oranları: Analiz zamanlarında genel sağkalım oranları

### İdame tedavisi

Prospektif, açık etiketli, uluslararası, çok merkezli bir faz III çalışmada 465 relaps/refrakter foliküler NHL hastası, CHOP (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon; n=231) veya rituximab + CHOP (R-CHOP, n=234) ile yapılan indüksiyon tedavisine ilk basamakta randomize edilmiştir. İki tedavi grubu, başlangıç karakteristiklerine ve hastalık durumuna göre iyi dengelenmiştir. İndüksiyon tedavisinden sonra tam ya da kısmi remisyona sağlanan toplam 334 hasta, ikinci aşamada rituximab idame tedavisi (n=167) veya gözlem koluna (n=167) randomize edilmiştir. Rituximab idame tedavisi, maksimum iki sene süresince ya da hastalık ilerleyene kadar, üç ayda bir 375 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı dozunda verilen tek rituximab uygulamasından ibarettir.

Son etkinlik analizi, çalışmanın her iki bölümüne randomize edilen tüm hastaları içerir. İndüksiyon fazına randomize edilen hastaların 31 aylık medyan gözlem süresi sonunda, R-CHOP'ın, CHOP ile kıyaslandığında relaps/refrakter foliküler NHL hastalarının klinik sonuçlarını belirgin olarak iyileştirdiği görülmüştür (Bkz. Tablo 3).

**Tablo 3. İndüksiyon fazı: CHOP ile R-CHOP'ın karşılaştırmalı etkinlik sonuçlarına genel bakış (31 aylık medyan gözlem süresi)**

	CHOP	R-CHOP	p değeri	Risk Azaltımı <sup>1)</sup>
<b>Primer Etkinlik</b>				
GYO <sup>2)</sup>	% 74	% 87	0.0003	yok
TY <sup>2)</sup>	% 16	% 29	0.0005	yok
KY <sup>2)</sup>	% 58	% 58	0.9449	yok

<sup>1)</sup> Tahminler, risk oranlarına göre hesaplanmıştır.

<sup>2)</sup> Araştırmacı tarafından değerlendirilen son tümör yanıtı. "Yanıt" için yapılan "primer" istatistiksel test, tam yanıt, kısmi yanıt ve hiç yanıt olmaması durumlarını karşılaştıran bir eğilim testidir (p < 0.0001)

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

Çalışmanın idame fazına randomize edilen hastalar için medyan gözlem süresi, idame randomizasyonundan itibaren 28 aydır. Rituximab ile idame tedavisi, sadece gözlem koluna kıyasla, primer sonlanma noktası olan PFS'de (idame randomizasyonundan nükse, hastalık ilerlemesine ya da ölüme kadar olan süre) klinik olarak anlamlı ve istatistiksel olarak belirgin düzelme ile sonuçlanmıştır (p<0.0001, log-sıra testi). Medyan PFS, rituximab idame kolunda 42.2 ayken gözlem kolunda 14.3 aydır. Cox regresyon analizi kullanıldığında, hastalık ilerlemesi ya da ölüm riski, rituximab idame tedavisi ile gözleme göre %61 oranında azalmıştır (GA<sub>%95</sub> ; %45-%72). 12 ayda Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanan progresyonsuz oranlar, rituximab idame grubunda %78 iken gözlem grubunda %57'dir. Genel sağkalım analizi, rituximab idamesinin, gözleme göre belirgin fayda sağladığını kanıtlamıştır. Rituximab idame tedavisi, ölüm riskini %56 azaltmıştır (GA<sub>%95</sub>; %22-% 75).

**Tablo 4. İdame fazı: Rituximab ile gözlem gruplarının karşılaştırmalı**

etkinlik sonuçlarına genel bakış (28 aylık medyan gözlem süresi)

Etkinlik Parametresi	Olaya Kadar Medyan Sürenin (ay) Kaplan-Meier Yöntemiyle Hesaplanması			Risk Azaltımı
	Gözlem (n= 167)	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
Hastaliksız sağkalım <sup>a</sup>	16.5	53.7	0.0003	%67
Alt Grup Analizi				
PFS				
CHOP	11.6	37.5	<0.0001	%71
R-CHOP	22.1	51.9	0.0071	%46
TY	14.3	52.8	..0.0008	%64
KY	14.3	37.8	<0.0001	%54
TS				
CHOP	NR	NR	0.0348	%55
R-CHOP	NR	NR	0.0482	%56

NR: ulaşılamamıştır; <sup>a</sup>: sadece TY'ye ulaşan hastalar için

Rituximab idame tedavisinin faydası, indüksiyon rejimi (CHOP ya da R-CHOP) ya da indüksiyon tedavisine verilen yanıtların niteliğiyle (TY ya da KY) ilgili olmaksızın tüm alt gruplarda analiz edilmiştir (Tablo 4). Rituximab idame tedavisi, CHOP indüksiyon tedavisine yanıt veren hastalarda (medyan PFS 37.5 aya karşılık 11.6 ay, p<0.0001) olduğu kadar R-CHOP indüksiyon tedavisine yanıt veren hastalarda da (medyan PFS 51.9 aya karşılık 22.1 ay, p=0.0071) medyan PFS'yi önemli ölçüde uzatmıştır. Rituximab idame tedavisi ayrıca, çalışmanın indüksiyon fazında toplam sağkalım açısından CHOP'a yanıt veren hastalarda ve R-CHOP'a yanıt veren hastalarda klinik açıdan anlamlı fayda sağlamıştır.

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

Randomize, açık tasarımlı bir çalışmada, difüz büyük B hücreli lenfoması olan önceden tedavi görmemiş, yaşları 60 ile 80 arası değişen 399 hastaya, sekiz kür boyunca her üç haftada bir standart CHOP kemoterapisi (1. günde siklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup>, doksorubisin 50 mg/m<sup>2</sup>, vinkristin 1.4 mg/m<sup>2</sup> ile maksimum 2 mg'a kadar ve 1-5. günlerde prednizolon 40 mg/m<sup>2</sup>/gün) veya 375 mg/m<sup>2</sup> Rituximab + CHOP (R-CHOP) verilmiştir. Rituximab tedavi kürünün birinci gününde uygulanmıştır.

Nihai etkinlik analizi randomize edilen tüm hastaları (197 CHOP, 202 R-CHOP) kapsamıştır ve ortalama izleme süresi yaklaşık 31 aydır. İki tedavi grubu, başlangıç düzeyi özellikleri ve hastalık durumu bakımından iyi dengelenmiştir. Nihai analiz, R-CHOP tedavisinin olaysız geçen sağkalım süresini (primer etkinlik parametresi, buradaki olaylar ölüm, nüks veya lenfoma ilerlemesi ya da yeni bir anti-lenfoma tedavisinin tesis edilmesidir) önemli oranda

uzattığını doğrulamıştır (p=0.0001). Medyan olaysız sağkalım süresine ilişkin Kaplan-Meier tahminlerine göre, CHOP kolundaki 13 ay ile, R-CHOP kolunda 35 ayın karşılaştırılması riskin %41 azaldığını göstermektedir. 24. ayda, genel sağkalıma ilişkin tahminler CHOP kolundaki %57.4'lük orana kıyasla R-CHOP kolunda %68.2 olarak bulunmuştur. Medyan 60 aylık izleme süresi ile gerçekleştirilen daha sonraki bir genel sağkalım süresi analizi, R-CHOP tedavisinin CHOP tedavisinden daha yararlı olduğunu doğrulamış (p=0.0071) ve riskin %32 azaldığını göstermiştir.

Tüm sekonder parametrelerin analizi (yanıt oranları, progresyonsuz sağkalım, hastalısız sağkalım, yanıt süresi), CHOP ile karşılaştırıldığında R-CHOP tedavisinin etkisini doğrulamıştır. 8. kürden sonra tam yanıt oranı, R-CHOP grubunda %76.2 ve CHOP grubunda %62.4 bulunmuştur (p=0.0028). Hastalığın ilerleme riski %46 ve nüks riski %51 oranında azaltılmıştır.

Tüm hasta alt gruplarında (cinsiyet, yaş, yaşa göre ayarlanmış IPI, Ann Arbor evresi, ECOG, Beta 2 Mikroglobulin, LDH, Albümin, B-semptomları, büyük hacimli hastalık, ektranodal hastalık, kemik iliği tutulumu), olaysız sağkalım ve genel sağkalıma ilişkin risk oranları (R-CHOP'ye karşılık CHOP) sırasıyla 0.83 ve 0.95'den daha az bulunmuştur. Yaşa göre ayarlanmış IPI'ye göre R-CHOP, hem yüksek hem de düşük risk taşıyan hastalarda, sonuçta ulaşılan iyileşme düzeyiyle ilişkili bulunmuştur.

#### *Klinik laboratuvar bulguları*

İnsan anti-fare antikoru (HAMA) açısından değerlendirilen 67 hastanın hiçbiri için yanıt bildirilmemiştir. HACA açısından değerlendirilen 356 hastanın %1.1'i (4 hasta) pozitif çıkmıştır.

#### ***Daha önce tedavi edilmemiş ve relaps/refrakter kronik lenfositik lösemi***

Açık etiketli randomize iki çalışmada, daha önce tedavi görmemiş toplam 817 KLL hastası ve 552 relaps/refrakter KLL hastası, 6 kür için 4 haftada bir FC kemoterapi (fludarabin 25mg/m<sup>2</sup>, siklofosamid 250 mg/m<sup>2</sup>, 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<sup>2</sup> dozunda ve sonraki her tedavi kürünün 1. gününde 500 mg/m<sup>2</sup> dozunda uygulanmıştır. Etkinlik için birinci basamak çalışmasında (Tablo 5) ve (Tablo 6) toplam 810 hasta (403 R-FC, 407 FC), relaps/refrakter çalışmada da (Tablo 7) 552 hasta (276 R-FC, 276 FC) analiz edilmiştir.

Birinci basamak çalışmasında 48.7 aylık medyan gözlem süresinden sonra medyan PFS R-FC grubunda 55 ay ve FC grubunda 33 ay olmuştur (p<0.0001, log-sıra testi). Genel sağkalım analizi, yalnızca FC kemoterapisi kullanılan kola göre, R-FC kolu için anlamlı bir fayda göstermiştir (p=0.0319, log-sıra testi) (Tablo 5). PFS açısından fayda, başlangıçtaki hastalık riskine göre (yani Binet A-C evreleri) (Tablo 5) analiz edilen hasta alt gruplarının çoğunda tutarlı olarak gözlenmiştir.

**Tablo 5. Kronik lenfositik lösemnin birinci basamak tedavisi - Tek başına FC'ye kıyasla Rituximab+FC için etkinlik sonuçlarına genel bakış**

Etkinlik Parametresi	Olaya Kadar Geçen Medyan Süre için Kaplan-Meier Tahmini (ay)			Risk Azaltımı
	FC (N= 409)	R-FC (N= 408)	Log-sıra p değeri	



Progresyonsuz sağkalım (PFS)	32.8	55.3	<0.0001	%45
Genel Sağkalım	NR	NR	0.0319	%27
Olaysız Sağkalım	31.3	51.8	<0.0001	%44
Yanıt oranı (TY, nKY veya KY)	%72.6	%85.8	<0.0001	n.a.
TY oranları	16.5	%36.0	<0.0001	n.a.
Yanıt süresi*	36.2	57.3	<0.0001	%44
Hastaliksız sağkalım (DFS)**	48.9	60.3	0.0520	%31
Yeni tedaviye kadar geçen süre	47.2	69.7	<0.0001	%42

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

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

\*\* : Yalnızca TY elde edilen hastalar için geçerlidir.

**Tablo 6. Kronik lenfositik lösemnin birinci basamak tedavisi Binet evresine göre (ITT) progresyonsuz sağkalım tehlike oranı - medyan gözlem süresi 48.1 ay**

Progresyonsuz sağkalım (PFS)	Hasta sayısı		Tehlike Oranı (%95 GA)	p-değeri (Wald testi, ayarlanmamış)
	FC	R-FC		
Binet evre A	22	18	0.39 (0.15; 0.98)	0.0442
Binet evre B	259	263	0.52 (0.41; 0.66)	<0.0001
Binet evre C	126	126	0.68 (0.49; 0.95)	0.0224

### Relaps/refrakter kronik lenfositik lösemi

Relaps/refrakter çalışmada, R-FC grubunda medyan progresyonsuz sağkalım (primer sonlanım noktası) 30.6 ay iken FC grubunda 20.6 aydır (p = 0.0002, log-rank testi). PFS açısından fayda, başlangıçtaki hastalık riskine göre analiz edilen hasta alt gruplarının çoğunda gözlenmiştir. R-FC kolunda FC koluna kıyasla, genel sağkalımda (OS) az fakat belirgin olmayan bir artış bildirilmiştir.

**Tablo 7. Relaps/refrakter kronik lenfositik lösemnin tedavisi - Tek başına FC'ye kıyasla RİTUXİMAB-FC için etkinlik sonuçlarına genel bakış (medyan gözlem süresi 25.3 ay)**

Etkinlik Parametresi	Olaya Kadar Geçen Medyan Süre için Kaplan-Meier Tahmini (ay)			Risk Azaltımı
	FC (n= 276)	R-FC (n= 276)	Log-sıra p değeri	
Progresyonsuz sağkalım (PFS)	20.6	30.6	0.0002	%35
Genel Sağkalım	51.9	ulaşılmadı	0.2874	%17

Olaysız Sağkalım	19.3	28.7	0.0002	%36
Yanıt oranı (TY, nKY veya KY)	%58.0	%69.9	0.0034	<i>Uygulanabilir değil</i>
TY oranları	%13.0	%24.3	0.0007	<i>Uygulanabilir değil</i>
Yanıt süresi*	27.6	39.6	0.0252	%31
Hastalıklı sağkalım (DFS)**	42.2	39.6	0.8842	-%6
Yeni KLL tedavisine kadar geçen süre	34.2	<i>ulaşamadı</i>	0.0024	%35

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

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

\*\* : Yalnızca TY elde edilen hastalar için geçerlidir

KLL hastalarının tedavisinde diğer kemoterapi rejimleriyle (CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustin ve kladrinin 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.

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.

## 5.2. Farmakokinetik Özellikler

### Emilim

#### *Hodgkin-dışı lenfoma*

Tek bir ajan olarak veya CHOP tedavisiyle birlikte tek veya çoklu rituximab infüzyonu alan 298 NHL hastasının popülasyon farmakokinetik analizi (uygulanan rituximab dozları 100-500 mg/m<sup>2</sup> aralığında değişkenlik göstermektedir) baz alındığında, nonspesifik klerensin (CL<sub>1</sub>), muhtemelen B hücreleri veya tümör yükünün katıldığı spesifik klerensin (CL<sub>2</sub>) ve dağılımın merkezi kompartman hacmi (V<sub>1</sub>) sırasıyla: 0,14 L/gün, 0,59 L/gün ve 2,7 litredir. Rituximabın tahmini medyan terminal eliminasyon yarı ömrü 22 gündü (aralık, 6,1 günden 52 güne). Başlangıç düzeyi CD19-pozitif hücre sayıları ve ölçülebilir tümör lezyonları, 4 haftalık dozlar halinde intravenöz infüzyon olarak 375 mg/m<sup>2</sup> verilen 161 hastadan alınan verilerdeki rituximabın CL<sub>2</sub>'deki değişkenliğine katkıda bulunmuştur.

Daha yüksek CD19-pozitif hücre sayıları veya tümör lezyonları olan hastaların CL<sub>2</sub>'si daha yüksekti. Ancak tümör lezyon boyutu ve CD19-pozitif hücre sayıları için yapılan düzeltmeden sonra bireylerarası değişkenliğin büyük bir bileşeni CL<sub>2</sub> için aynı kalmıştır. V<sub>1</sub> vücut yüzey alanı (BSA) ve CHOP tedavisi tarafından değişkenlik göstermiştir. BSA'daki aralığın (1,53-2,32 m<sup>2</sup>) ve eş zamanlı CHOP tedavisinin katıldığı V<sub>1</sub>'deki bu değişkenlik (%27,1 ve %19,0), sırasıyla, diğerlerine göre daha küçüktü. Yaş, cinsiyet ve WHO (Dünya Sağlık Örgütü) performans durumu rituximabın farmakokinetik özelliklerini etkilememiştir. Bu analiz, test edilen eşdeğişkenlerin herhangi biriyle birlikte verilen rituximabın doz ayarlamasının farmakokinetik değişkenliğinde anlamlı bir azalmaya sebep olmasının beklenmediğini öne sürmektedir.

Daha önce rituximab almamış olan 203 NHL hastasına 4 doz boyunca, haftalık aralıklarla 375 mg/m<sup>2</sup>'lik dozda intravenöz infüzyon olarak verilen rituximab, dördüncü infüzyonu takiben ortalama 486 mikrogram/mL'lik C<sub>maks</sub> vermiştir (aralık, 77,5-996,6 mikrogram/mL). Rituximab, son tedavinin tamamlanmasından 3 – 6 ay sonra hastaların serumunda tespit edilebilir durumdaydı.

375 mg/m<sup>2</sup>'lik bir dozda rituximab, NHL'li 37 hastaya 8 doz için haftada bir i.v. infüzyon olarak uygulanmıştır. Ortalama C<sub>maks</sub>, 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.

Rituximabın 6 kürlük CHOP kemoterapisiyle birlikte 375 mg/m<sup>2</sup>'lik 6 infüzyon şeklinde verildiğindeki farmakokinetik profili tek başına rituximabla görülenle benzerdir.

#### *Kronik lenfositik lösemi*

Rituximab, KLL hastalarında siklofosfamid ve fludarabin ile kombinasyon halinde IV infüzyon olarak 375 mg/m<sup>2</sup>, sonraki 5 kürün her birinde 500 mg/m<sup>2</sup>'ye artırılarak uygulanmıştır. Beşinci 500 mg/m<sup>2</sup>'lik infüzyondan sonra ortalama C<sub>maks</sub> (n=15) 408 mikrogram/mL'dir (aralık, 97-764 mikrogram/mL) ve ortalama terminal yarı ömür 32 gündür (aralık, 14-62 gün).

#### Biyotransformasyon

Veri bulunmamaktadır.

#### Dağılım

##### *Hodgkin-dışı lenfoma*

Tek ajan olarak ya da CHOP tedavisi ile kombinasyondan rituximabın tek ya da çoklu infüzyonlarını alan 298 NHL hastasının farmakokinetik analizine dayanarak, muhtemelen B hücreleri ya da tümör yükünün katkıda bulunduğu spesifik olmayan klerensin (KL<sub>1</sub>), spesifik klerensin (KL<sub>2</sub>) tipik hasta grubu tahminleri ve santral dağılım hacmi (V<sub>1</sub>), sırasıyla 0.14 L/gün, 0.59 L/gün ve 2.7 L'dir.

##### *Kronik Lenfositik Lösemi*

Veri bulunmamaktadır.

#### Eliminasyon

##### *Hodgkin-dışı lenfoma*

Rituximabın tahmin edilen medyan terminal eliminasyon yarı ömrü 22 gündür (aralık, 6.1 ila 52 gün). Rituximabın, 4 haftalık dozlar halinde 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. infüzyon olarak verildiği 161 hastadan elde edilen verilerde KL<sub>2</sub>'sindeki değişkenliğin bir kısmına başlangıç CD19-pozitif hücre sayısı ve ölçülebilir tümör lezyonlarının boyutu katkıda bulunmuştur. Daha yüksek CD19-pozitif hücre sayısı ya da tümör lezyonları olan hastaların daha yüksek KL<sub>2</sub>'si olmuştur. Bununla birlikte, CD19-pozitif hücre sayısı ya da tümör lezyonu boyutu için düzeltme yapıldıktan sonra, KL<sub>2</sub> için bireyler arası değişkenliğin büyük kısmı aynen

kalmıştır.  $V_1$ , vücut yüzey alanı (BSA) ve CHOP tedavisi ile değişmiştir. Sırasıyla, BSA'daki aralık (1.53 ila 2.32 m<sup>2</sup>) ve eşzamanlı CHOP tedavisinin katkıda bulunduğu  $V_1$ 'deki (%27.1 ve %19.0) bu değişkenlik, göreceli olarak küçüktür.

### *Kronik Lenfositik Lösemi*

Veri bulunmamaktadır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalara ait farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

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

### **5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

Rituximabın B hücrelerindeki CD20 antijenine yüksek derecede 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 fetus için rituximabdan kaynaklanan herhangi bir toksisite kanıtının olmadığı gösterilmiştir. Ancak fetüsün lenfoid organlarında B hücrelerinin doza bağlı farmakolojik tüketimi gözlenmiş olup bu doğumdan sonra da devam etmiş ve buna etkilenen yeni doğan hayvanlarda IgG düzeylerinde bir azalma da eşlik etmiştir. B hücre sayısı, bu hayvanlarda doğumu takip eden 6 ay içerisinde normale dönmüş ve immünizasyon reaksiyonunu riske atmamıştır.

Rituximabın karsinojenik potansiyelini belirlemek veya bunun erkek ve dişi fertilitesi üzerindeki etkilerini tespit etmek için uzun dönem hayvan çalışmaları yapılmamıştır. Bu molekül için bu tür testler önemli olmadığından mutanejisiteyi araştıran standart testler yürütülmemiştir. Bununla birlikte bu özelliğinden dolayı rituximabın herhangi bir mutajenik potansiyeli olması olası görülmemektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum sitrat dihidrat  
Polisorbat 80  
Sodyum klorür  
Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Rituximab ile polivinil klorür arasında veya polietilen torbalar ile infüzyon setleri arasında hiçbir uyumsuzluk gözlenmemiştir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

2°-8°C arasında buzdolabında saklayınız. Flakonu ışıktan korumak için dış karton kutusunun içinde saklayınız. Dondurmayınız.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklanmalıdır.

Seyreltilmiş ürünlerin saklanması için:

REDDİTUX'un hazırlanmış infüzyon çözeltisi fiziksel olarak ve kimyasal olarak 2°-8°C'de 24 saat boyunca stabildir ve sonrasında ise oda sıcaklığında (25°C) 12 saat boyunca stabildir.

Mikrobiyolojik açıdan hazırlanan infüzyon çözeltisi derhal kullanılmalıdır. Hemen kullanılmaması halinde, kullanım sırasındaki saklama zamanları ve kullanımdan önceki koşullar, kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme işlemleri kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadıkça normal olarak 2°-8°C'de 24 saatten uzun olmayacaktır.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

10 mL'de 100 mg rituximab (10 mg/mL) içeren, butil lastik tıpalı şeffaf Tip I cam flakon.  
1 flakon içeren ambalajlarda.

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

Herhangi bir kullanılmamış ürün veya atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Gerekli miktarda REDDİTUX'u aseptik olarak çekin, hesaplanan 1-4 mg/mL rituximab konsantrasyonunu 9 mg/mL'lik (%0,9) steril, pirojensiz sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltinin olduğu infüzyon torbasında veya suda %5 dekstroзда seyreltin. Çözeltiyi karıştırırken köpürmeyi önlemek için torbayı nazikçe ters çevirin. Hazırlanan çözeltinin sterilitesinin bozulmaması için dikkat edilmelidir. Tıbbi ürün hiçbir antimikrobiyal koruyucu veya bakteriyostatik ajan içermediğinden aseptik teknik izlenmelidir.

Parenteral tıbbi ürünler uygulanmadan önce partikül matre ve renk bozukluğu açısından görsel olarak incelenmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

TRPharm İlaç San. Tic. A.Ş.

Esentepe Mahallesi, Büyükdere Caddesi, Kanyon Ofis Bloğu No: 185

Kat: 14 34394 Levent-Şişli / İSTANBUL

Tel: 0 212 386 31 52

Faks: 0 212 355 13 80

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2018/48

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 30/01/2018

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

...