

RITUXIKAL

Rituximab

Larutan konsentrat untuk infus

Komposisi

Setiap vial Rituxikal 10 mL mengandung rituximab 100 mg.

Setiap vial Rituxikal 50 mL mengandung rituximab 500 mg.

Eksipien: sodium chloride, sodium citrate dihydrate, polysorbate 80, hydrochloric acid, sodium hydroxide, WFI.

Pemerian Obat

Merupakan cairan yang jernih, tidak berwarna dalam vial tanpa pengawet, steril untuk infus.

Farmakologi

Rituximab merupakan antibodi monoklonal *chimeric* mencit/manusia yang mengikat antigen transmembran, CD20 secara spesifik. Antigen ini terletak pada limfosit pra-B atau limfosit B matur, tetapi tidak terdapat pada sel punca hematopoietik, sel pro-B, sel plasma normal atau jaringan normal lainnya. Antigen ini diekspresikan pada > 95% dari semua sel B limfoma non-Hodgkin (NHL). Setelah terikat dengan antibodi, CD20 tidak mengalami internalisasi atau terlepas dari membran sel ke lingkungan. CD20 tidak bersirkulasi dalam plasma sebagai antigen bebas dan oleh karena itu, tidak berkompetisi untuk berikatan dengan antibodi.

Rituximab mengikat antigen CD20 pada limfosit B dan memulai reaksi imunologi yang memperantarai lisisnya sel B. Kemungkinan mekanisme lisis sel meliputi sitotoksitas yang tergantung komplemen (CDC), sitotoksitas seluler yang tergantung antibodi (ADCC), induksi apoptosis. Kemudian, studi-studi *in vitro* menunjukkan bahwa *rituximab* mensensitisasi *line* limfoma sel B manusia yang resisten terhadap obat dengan efek sitotoksik pada beberapa agen kemoterapeutik.

Jumlah sel B perifer menurun sampai kadar di bawah normal setelah dosis pertama *rituximab*. Pada pasien yang diterapi untuk keganasan hematologi, pemulihan sel B dimulai dalam 6 bulan setelah terapi yang umumnya kembali ke nilai normal dalam 12 bulan setelah terapi selesai, walaupun pada beberapa pasien, hal ini memerlukan waktu lebih lama.

Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Berdasarkan analisis farmakokinetik dan farmakodinamik pada pasien *diffuse large B cell lymphoma* (DLBCL) CD20+ (n= 251) yang mendapat terapi lini pertama Rituxikal atau Rituximab 375 mg/m² hari 1, keduanya dalam kombinasi dengan CHOP (*cyclophosphamide* 750 mg/m² hari 1, *doxorubicin* 50 mg/m² hari 1, *vincristine* 1,4 mg/m² hari 1, *prednisone* 40 mg/m² atau 100 mg hari 1-5) setiap 3 minggu sebanyak 6 siklus, *geometric least square mean ratio* (GLSMR) dari Rituxikal dibandingkan Rituximab adalah 99,2% (90% CI 93,6-105%) untuk AUC dan 99,6% (90% CI 93,9-105%) untuk C_{maks,sd} pada siklus pertama sedangkan GLSMR kadar mantap adalah 103% (90% CI 98,5-107%) untuk AUC dan 104% (90% CI 99,5-109%) untuk C_{maks,ss}.

Rituxikal dan Rituximab menunjukkan profil konsentrasi serum-waktu yang sebanding dan GLSMR berada dalam rentang 80-125%. Profil farmakodinamik dalam hal mulai kerja, besarnya, dan durasi respons sebanding antara Rituxikal dan Rituximab.

Efikasi

Dalam studi fase III, tersamar ganda, secara acak, sejumlah 241 pasien (usia ≥ 18 tahun dan ≤ 65 tahun) dengan *diffuse large B cell lymphoma* (DLBCL) CD20+ mendapat terapi lini pertama Rituxikal atau Rituximab 375 mg/m² hari 1, keduanya dalam kombinasi dengan CHOP (*cyclophosphamide* 750 mg/m² hari 1, *doxorubicin* 50 mg/m² hari 1, *vincristine* 1,4 mg/m² hari 1, *prednisone* 40 mg/m² atau 100 mg hari 1-5) setiap 3 minggu sebanyak 6 siklus. *Response rate* (RR) dicapai sebesar 84,7% dengan Rituxikal *plus* CHOP dan 80,8% dengan Rituximab *plus* CHOP. Efikasi Rituxikal sebanding dengan Rituximab dalam kombinasi dengan CHOP dalam hal respons tumor karena batas bawah 95% *confidence interval* di atas batas *non-inferiority* -13% (95% CI -6,2% sampai 14,03%).

Indikasi

Limfoma Non-Hodgkin (NHL)

- Rituxikal diindikasikan untuk terapi pasien dengan limfoma non-Hodgkin sel B, CD20 positif, derajat rendah atau folikuler yang relaps atau kemoresisten.
- Rituxikal diindikasikan untuk terapi pasien dengan limfoma folikuler stadium III-IV dalam kombinasi dengan kemoterapi CVP.
- Rituxikal diindikasikan untuk pasien dengan limfoma folikuler sebagai terapi pemeliharaan, setelah respons terhadap terapi induksi.
- Rituxikal diindikasikan untuk terapi pasien dengan limfoma non-Hodgkin *diffuse large B-cell* CD20 positif dalam kombinasi dengan kemoterapi CHOP.

Leukemia Limfositik Kronik

Rituxikal dalam kombinasi dengan *fludarabine* dan *cyclophosphamide* diindikasikan untuk terapi pasien dengan leukemia limfositik kronik (CLL) yang belum diterapi sebelumnya dan relaps/refrakter.

Kontraindikasi

Kontraindikasi untuk penggunaan dalam limfoma non-Hodgkin

Hipersensitivitas terhadap bahan aktif atau pembawa lain dari produk ini atau terhadap protein *murine*.

Dosis dan pemberian

Umum

Larutan Rituxikal yang telah disiapkan harus dilarutkan sebagai infus IV melalui saluran infus khusus. Jangan berikan larutan infus yang telah disiapkan sebagai *IV push* atau bolus IV.

Infus Rituxikal harus diberikan dalam lingkungan di mana fasilitas resusitasi yang lengkap tersedia dengan segera, dan di bawah pengawasan ketat dokter yang berpengalaman.

Pasien harus dipantau secara ketat mengenai *onset* sindrom pelepasan sitokin. Infus harus segera dihentikan pada pasien yang terbukti mengalami reaksi yang berat, terutama dispnea berat, bronkospasme atau hipoksia. Pasien dengan limfoma non-Hodgkin kemudian harus dievaluasi mengenai bukti adanya sindrom lisis tumor termasuk pemeriksaan laboratorium yang sesuai, dan untuk infiltrasi paru dengan rontgen dada. Pada semua pasien, infus tidak boleh dimulai kembali sampai pemulihan semua gejala secara lengkap, dan hasil pemeriksaan laboratorium dan temuan *rontgen* paru mengalami normalisasi. Pada saat telah terjadi pemulihan secara lengkap, infus dapat mulai dilanjutkan dengan kecepatan tidak lebih dari separuhnya dari kecepatan sebelumnya. Jika reaksi alergi berat yang sama terjadi untuk yang kedua kalinya, keputusan untuk menghentikan terapi harus sangat dipertimbangkan berdasarkan kasus per kasus. Reaksi terkait infus ringan atau sedang biasanya berespons terhadap penurunan kecepatan infus. Kecepatan infus dapat ditingkatkan dengan adanya perbaikan gejala.

Dosis standar

Limfoma non-Hodgkin derajat rendah atau folikuler

Formulasi intravena

Premedikasi yang terdiri dari anti-piretik dan anti-histamin, seperti *paracetamol* dan *diphenhydramine*, harus selalu diberikan sebelum setiap infus Rituxikal.

Premedikasi dengan *glucocorticoid* harus dipertimbangkan jika Rituxikal tidak diberikan dalam kombinasi dengan kemoterapi yang mengandung *steroid* untuk terapi limfoma non-Hodgkin.

Terapi inisial:

- *Monoterapi intravena*
Dosis Rituxikal yang direkomendasikan untuk monoterapi pasien dewasa adalah 375 mg/m^2 luas permukaan tubuh, diberikan sebagai infus IV satu kali seminggu selama 4 minggu.
- *Terapi kombinasi intravena*
Dosis Rituxikal IV yang direkomendasikan dalam kombinasi dengan kemoterapi adalah 375 mg/m^2 luas permukaan tubuh per siklus dengan total:
 - 8 siklus dengan R-CVP (21 hari/siklus)
 - 8 siklus dengan R-MCP (28 hari/siklus)
 - 8 siklus dengan R-CHOP (21 hari/siklus); 6 siklus jika remisi komplit dicapai setelah 4 siklus.
 - 6 siklus dengan R-CHVP-interferon (21 hari/siklus)

Rituxikal harus diberikan pada hari 1 setiap siklus kemoterapi setelah pemberian IV komponen *glucocorticoid* dari kemoterapi, jika memungkinkan.

Penyesuaian dosis selama terapi:

Tidak terdapat penurunan dosis Rituxikal yang direkomendasikan. Jika Rituxikal diberikan dalam kombinasi dengan kemoterapi, penurunan dosis standar untuk obat kemoterapi harus digunakan.

Terapi kembali setelah relaps pada limfoma non-Hodgkin:

Pasien yang sebelumnya berespons terhadap Rituxikal diterapi lagi dengan Rituxikal dengan dosis 375 mg/m^2 luas permukaan tubuh, diberikan sebagai infus IV satu kali seminggu selama 4 minggu.

Terapi pemeliharaan:

Pasien yang belum diterapi sebelumnya setelah respons terhadap terapi induksi dapat menerima terapi pemeliharaan dengan Rituxikal yang diberikan dengan dosis 375 mg/m² luas permukaan tubuh setiap 2 bulan sampai penyakitnya progresif atau selama periode maksimum 2 tahun (12 infus).

Pasien relaps/refrakter setelah respons terhadap terapi induksi dapat menerima terapi pemeliharaan dengan Rituxikal yang diberikan dengan dosis 375 mg/m² luas permukaan tubuh setiap 3 bulan sampai penyakitnya progresif atau selama periode maksimum 2 tahun.

Limfoma non-Hodgkin diffuse large B cell

Formulasi intravena

Premedikasi yang terdiri dari anti-piretik dan anti-histamin, seperti *paracetamol* dan *diphenhydramine*, harus selalu diberikan sebelum setiap infus Rituxikal.

Premedikasi dengan *glucocorticoid* harus dipertimbangkan jika Rituxikal tidak diberikan dalam kombinasi dengan kemoterapi yang mengandung *steroid* untuk terapi limfoma non-Hodgkin.

Rituxikal harus digunakan dalam kombinasi dengan kemoterapi CHOP. Dosis Rituxikal IV yang direkomendasikan adalah 375 mg/m² luas permukaan tubuh, diberikan pada hari 1 setiap siklus kemoterapi selama 8 siklus setelah pemberian IV komponen *glucocorticoid* dari CHOP. Keamanan dan efikasi *rituximab* belum diketahui dalam kombinasi dengan kemoterapi lain.

Penyesuaian dosis selama terapi:

Tidak terdapat penurunan dosis Rituxikal IV yang direkomendasikan. Jika Rituxikal IV diberikan dalam kombinasi dengan kemoterapi, penurunan dosis standar untuk obat kemoterapi harus digunakan.

Infus pertama:

Kecepatan awal untuk infus yang direkomendasikan adalah 50 mg/jam; setelah 30 menit pertama, dapat ditingkatkan dengan kelipatan 50 mg/jam setiap 30 menit, sampai maksimum 400 mg/jam.

Infus IV berikutnya:

Dosis Rituxikal IV berikutnya dapat diinfuskan dengan kecepatan awal 100 mg/jam, dan ditingkatkan dengan kelipatan 100 mg/jam dengan interval 30 menit, sampai maksimum 400 mg/jam.

Leukemia limfositik kronik

Hanya untuk formulasi intravena

Premedikasi yang terdiri dari obat analgesik/anti-piretik (seperti *paracetamol*) dan anti-histamin (seperti *diphenhydramine*), harus selalu diberikan sebelum setiap infus Rituxikal.

Premedikasi dengan *glucocorticoid* harus dipertimbangkan jika Rituxikal tidak diberikan dalam kombinasi dengan kemoterapi yang mengandung *steroid*.

Profilaksis dengan hidrasi adekuat dan pemberian urikostatik yang dimulai 48 jam sebelum memulai terapi direkomendasikan untuk pasien CLL untuk menurunkan risiko sindrom lisis tumor. Untuk pasien CLL dengan jumlah limfosit > 25 x 10⁹/L, direkomendasikan untuk memberikan *prednisone/prednisolone* 100 mg intravena

sebelum infus dengan *rituximab* IV untuk menurunkan laju dan tingkat keparahan reaksi infus akut dan/atau sindrom pelepasan sitokin.

Dosis Rituxikal IV yang direkomendasikan dalam kombinasi dengan kemoterapi untuk pasien yang belum diterapi sebelumnya atau pasien relaps/refrakter adalah 375 mg/m² luas permukaan tubuh, diberikan pada hari 1 siklus terapi pertama diikuti 500 mg/m² luas permukaan tubuh, diberikan pada hari 1 setiap siklus berikutnya selama 6 siklus. Kemoterapi harus diberikan setelah infus *rituximab*.

Penyesuaian dosis selama terapi:

Tidak terdapat penyesuaian dosis Rituxikal yang direkomendasikan. Jika Rituxikal diberikan dalam kombinasi dengan kemoterapi, penurunan dosis standar untuk obat kemoterapi harus digunakan.

Infus pertama:

Kecepatan awal untuk infus yang direkomendasikan adalah 50 mg/jam; setelah 30 menit pertama, dapat ditingkatkan dengan kelipatan 50 mg/jam setiap 30 menit, sampai maksimum 400 mg/jam.

Infus IV berikutnya:

Dosis Rituxikal IV berikutnya dapat diinfuskan dengan kecepatan awal 100 mg/jam, dan ditingkatkan dengan kelipatan 100 mg/jam dengan interval 30 menit, sampai maksimum 400 mg/jam.

Petunjuk dosis khusus

Anak dan remaja

Rituximab tidak direkomendasikan untuk digunakan pada anak karena kurangnya data keamanan dan efikasi.

Lanjut usia

Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien lanjut usia (> 65 tahun).

Petunjuk khusus untuk penggunaan, penanganan, dan pembuangan

Formulasi intravena

Ambil sejumlah Rituxikal yang diperlukan dengan kondisi aseptik dan larutkan sampai konsentrasi *rituximab* 1 sampai 4 mg/mL dalam kantung infus yang mengandung larutan *saline* 0,9% non-pirogenik atau *dextrose* 5% yang steril. Untuk mencampur larutan, balik kantung infus secara perlahan untuk menghindari terbentuknya buih. Obat parenteral harus diinspeksi secara visual untuk partikulat dan perubahan warna sebelum pemberian. Larutan infus Rituxikal IV yang telah disiapkan stabil secara fisik dan kimia selama 24 jam pada suhu 2-8°C dan 12 jam pada suhu kamar.

Dari sudut pandang mikrobiologi, larutan infus yang telah disiapkan harus segera digunakan. Jika tidak segera digunakan, waktu dan kondisi penyimpanan sebelum digunakan adalah tanggung jawab pengguna dan secara normal tidak lebih dari 24 jam pada suhu 2-8°C, kecuali pelarutan dilakukan dalam kondisi aseptik terkontrol dan tervalidasi.

Inkompatibilitas

Tidak terpancang adanya inkompatibilitas antara *rituximab* dan kantung *polyvinyl chloride* atau *polyethylene* atau set infus.

Pembuangan obat yang tidak digunakan/kadaluarsa

Pelepasan obat dalam lingkungan harus diminimalkan. Obat tidak boleh dibuang melalui pembuangan air dan pembuangan melalui limbah rumah tangga harus dihindari. Gunakan “sistem pengumpulan” jika tersedia di lokasi Anda.

Poin-poin berikut ini harus dipatuhi mengenai penggunaan dan pembuangan *syringe* dan alat-alat medis tajam lainnya:

- Jarum dan *syringe* tidak boleh digunakan kembali.
- Tempatkan semua jarum dan *syringe* yang telah digunakan ke dalam wadah untuk benda tajam (wadah pembuangan yang tidak mudah tembus).

Obat yang tidak digunakan atau limbah harus dibuang berdasarkan persyaratan setempat.

Peringatan dan perhatian

Umum

Untuk memperbaiki agar produk biologi dapat ditelusuri, merek produk yang diberikan harus dicatat (disebutkan) dengan jelas dalam *file* pasien.

Pasien limfoma non-Hodgkin dan leukemia limfositik kronik

Reaksi terkait infus/pemberian:

Rituximab dikaitkan dengan reaksi terkait infus/pemberian, yang dapat terkait dengan pelepasan sitokin dan/atau mediator kimia lain. Sindrom pelepasan sitokin dapat dibedakan secara klinis dengan reaksi hipersensitivitas akut. Pasien dengan muatan tumor yang tinggi atau dengan jumlah sel maligna dalam sirkulasi yang banyak ($\geq 25 \times 10^9/L$), yang terutama berisiko tinggi mengalami sindrom pelepasan sitokin, hanya boleh diterapi dengan sangat hati-hati dan jika alternatif terapi lain telah gagal. Pasien ini harus dipantau dengan sangat ketat selama infus pertama. Hati-hati dalam menurunkan kecepatan infus untuk infus pertama pada pasien tersebut.

Sindrom pelepasan sitokin berat ditandai dengan dispnea berat, sering disertai dengan bronkospasme dan hipoksia, selain demam, menggigil, kekakuan, urtikaria, dan angioedema. Infus harus segera dihentikan pada pasien yang mengalami sindrom pelepasan sitokin berat dan pasien harus mendapatkan terapi simptomatik yang agresif. Karena perbaikan awal dari gejala klinis dapat diikuti dengan perburukan, pasien tersebut harus dipantau secara ketat sampai sindrom lisis tumor dan infiltrasi paru telah membaik atau disingkirkan. Terapi lebih lanjut pada pasien setelah resolusi komplik tanda dan gejala jarang mengakibatkan sindrom pelepasan sitokin berulang. Reaksi samping terkait infus termasuk sindrom pelepasan sitokin yang disertai hipotensi dan bronkospasme telah terpantau pada 10% dari pasien yang diterapi dengan *rituximab*. Gejala-gejala tersebut biasanya reversibel dengan penghentian infus *rituximab* dan pemberian anti-piretik, anti-histamin, dan kadang-kadang oksigen, *saline* atau bronkodilator IV, dan *glucocorticoid* jika diperlukan.

- *Reaksi terkait infus untuk rituximab IV:*
Reaksi terkait infus yang berat dengan *outcome* fatal telah dilaporkan. Reaksi terkait infus yang berat biasanya bermanifestasi dalam 30 menit sampai 2 jam setelah infus *rituximab* IV pertama dimulai, yang ditandai dengan kejadian paru dan termasuk, pada beberapa kasus, lisis tumor cepat dan gambaran sindrom lisis

tumor selain demam, menggigil, kekakuan, hipotensi, urtikaria, angioedema, dan gejala lain, seperti pada pasien dengan CLL dan limfoma sel *mantle* yang berisiko lebih tinggi mengalami reaksi terkait infus yang berat. Gejala reaksi infus biasanya reversibel dengan penghentian infus. Direkomendasikan terapi gejala terkait infus dengan *diphenhydramine* dan *acetaminophen*. Terapi tambahan dengan bronkodilator atau *saline* IV dapat diindikasikan. Pada sebagian besar kasus, infus dapat dilanjutkan dengan penurunan kecepatan infus sebesar 50% (misalnya dari 100 mg/jam menjadi 50 mg/jam) jika gejala telah membaik sepenuhnya. Sebagian besar pasien yang mengalami reaksi terkait infus yang tidak mengancam nyawa dapat menyelesaikan siklus terapi *rituximab* IV secara penuh. Terapi lebih lanjut pasien setelah resolusi lengkap tanda dan gejala jarang mengakibatkan reaksi terkait infus berat yang berulang.

- *Reaksi hipersensitivitas/anafilaksis*

Reaksi anafilaktik atau hipersensitivitas lain telah dilaporkan setelah pemberian protein IV kepada pasien. *Epinephrine*, anti-histamin, dan *glucocorticoid* harus tersedia untuk segera digunakan dalam kejadian reaksi hipersensitivitas terhadap *rituximab* IV.

Kejadian paru:

Kejadian paru telah mencakup hipoksia, infiltrasi paru, dan gagal napas akut. Beberapa dari kejadian ini telah didahului dengan bronkospasme dan dispnea berat. Pada beberapa kasus, gejala memburuk dengan berjalannya waktu, sementara pada kasus lain, perbaikan awal diikuti dengan perburukan klinis. Oleh karena itu, pasien yang mengalami kejadian paru atau gejala terkait infus yang berat lainnya harus dipantau secara ketat sampai terjadinya resolusi gejala secara lengkap. Pasien dengan riwayat insufisiensi paru atau pasien dengan infiltrasi tumor ke paru dapat berisiko lebih besar mengalami *outcome* yang buruk dan harus diterapi dengan sangat hati-hati. Gagal napas akut dapat disertai dengan kejadian seperti infiltrasi interstisial paru atau edema, yang terlihat pada *rontgen* dada. Sindrom ini bermanifestasi dalam satu atau dua jam setelah infus pertama dimulai. Pemberian *rituximab* IV harus segera dihentikan pada pasien yang mengalami kejadian paru berat dan pasien harus mendapatkan terapi simptomatik yang agresif.

Lisis tumor cepat:

Rituximab IV memperantarai lisis sel-sel jinak dan ganas CD20 positif yang cepat. Tanda dan gejala (misalnya hiperurisemia, hiperkalemia, hipokalsemia, hiperfosfatemia, gagal ginjal akut, peningkatan LDH) yang konsisten dengan sindrom lisis tumor (TLS) telah dilaporkan terjadi setelah infus *rituximab* IV pertama pada pasien dengan jumlah limfosit maligna dalam sirkulasi yang banyak. Profilaksis untuk TLS harus dipertimbangkan pada pasien yang berisiko mengalami lisis tumor cepat (misalnya pasien dengan muatan tumor tinggi atau dengan jumlah sel maligna dalam sirkulasi yang banyak ($> 25 \times 10^9/L$) seperti pada pasien dengan CLL dan limfoma sel *mantle*). Pasien tersebut harus dipantau secara ketat dan dilakukan pemantauan laboratorium yang sesuai. Terapi medis yang sesuai harus diberikan pada pasien yang mengalami tanda dan gejala yang konsisten dengan lisis tumor cepat. Setelah terapi dan resolusi tanda dan gejala yang lengkap, terapi *rituximab* IV berikutnya telah diberikan bersama dengan terapi profilaksis untuk TLS pada sejumlah kasus yang terbatas.

Kardiovaskuler:

Karena hipotensi dapat terjadi selama infus *rituximab* IV, pertimbangkan untuk menunda obat anti-hipertensi 12 jam sebelum dan selama pemberian *rituximab* IV.

Angina pektoris, atau aritmia jantung seperti jantung berdebar dan fibrilasi jantung, gagal jantung atau infark miokardial telah dijumpai pada pasien yang diterapi dengan *rituximab*. Oleh karena itu, pasien dengan riwayat penyakit jantung dan/atau kemoterapi yang bersifat kardiotoxik harus dipantau secara ketat.

Pemantauan jumlah darah:

Walaupun *rituximab* tidak bersifat mielosupresif sebagai monoterapi, hati-hati jika mempertimbangkan terapi pada pasien dengan jumlah neutrofil $< 1,5 \times 10^9/L$ dan/atau jumlah trombosit $< 75 \times 10^9/L$, karena pengalaman klinis dengan pasien seperti ini terbatas. *Rituximab* IV telah digunakan pada pasien yang menjalani transplantasi sumsum tulang *autologous* dan kelompok pasien lain yang mungkin berisiko mengalami penurunan fungsi sumsum tulang tanpa menginduksi mielotoksitas.

Pemeriksaan darah lengkap secara berkala, termasuk jumlah trombosit, selama monoterapi dengan *rituximab* IV harus dipertimbangkan. Jika *rituximab* IV diberikan dalam kombinasi dengan kemoterapi CHOP atau CVP, pemeriksaan darah harus dilakukan secara berkala sesuai dengan praktik medis lazim.

Infeksi:

Terapi *rituximab* IV tidak boleh dimulai pada pasien dengan infeksi aktif yang berat.

Infeksi hepatitis B:

Kasus reaktivasi hepatitis B, termasuk laporan hepatitis fulminan, beberapa di antaranya bersifat fatal, telah dilaporkan pada subjek yang mendapat *rituximab* IV, walaupun sebagian besar dari subjek ini juga terpajan dengan kemoterapi sitotoksik. Laporan ini menjadi rancu baik karena keadaan penyakit yang mendasarinya dan kemoterapi sitotoksik.

Pasien dengan riwayat infeksi hepatitis B harus dipantau secara cermat untuk tanda dan gejala infeksi hepatitis B aktif jika *rituximab* digunakan bersama dengan kemoterapi sitotoksik.

Skrining virus hepatitis B (HBV) harus selalu dilakukan pada pasien risiko tinggi sebelum memulai terapi dengan *rituximab*. Pasien pembawa hepatitis B dan pasien dengan riwayat hepatitis B harus dipantau secara ketat mengenai tanda klinis dan laboratoris infeksi hepatitis B selama dan beberapa bulan setelah terapi *rituximab*.

Leukoensefalopati Multifokal Progresif (PML):

Kasus leukoensefalopati multifokal progresif (PML) telah dilaporkan selama penggunaan *rituximab* IV untuk NHL dan CLL. Sebagian besar pasien telah mendapatkan *rituximab* IV dalam kombinasi dengan kemoterapi atau sebagai bagian dari transplantasi sel punca. Dokter yang memberikan terapi pada pasien dengan NHL atau CLL harus mempertimbangkan PML dalam diagnosis diferensial pasien yang melaporkan gejala neurologi dan konsultasi dengan ahli neurologi harus dipertimbangkan seperti diindikasikan secara klinis.

Reaksi kulit:

Reaksi kulit berat seperti nekrolisis epidermal toksik dan sindrom Stevens-Johnson, beberapa dengan *outcome* fatal, telah dilaporkan. Dalam kasus kejadian tersebut, terapi harus dihentikan. Pemberian kembali harus dinilai secara cermat berdasarkan profil manfaat-risiko pasien secara individual.

Imunisasi:

Keamanan imunisasi dengan vaksin virus hidup, setelah terapi *rituximab* IV belum diteliti dan vaksinasi dengan vaksin virus hidup tidak direkomendasikan. Kemampuan untuk menghasilkan respons humoral primer atau anamnestic terhadap vaksin juga belum diteliti.

Pasien yang diterapi dengan *rituximab* IV dapat mendapatkan vaksinasi non-hidup. Namun, dengan vaksinasi non-hidup, tingkat respons dapat berkurang.

Rerata titer antibodi pra-terapeutik terhadap panel antigen (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, *mumps*, *rubella*, *varicella*) dipertahankan selama setidaknya 6 bulan setelah terapi dengan *rituximab* IV.

Kemampuan untuk mengemudi dan menggunakan mesin

Tidak terdapat studi yang telah dilakukan mengenai efek *rituximab* terhadap kemampuan untuk mengemudi dan menggunakan mesin, walaupun aktivitas farmakologi dan efek samping yang dilaporkan tidak mengindikasikan efek tersebut mungkin terjadi.

Interaksi obat

Saat ini, terdapat data yang terbatas mengenai kemungkinan interaksi obat dengan *rituximab*. Pada pasien CLL, pemberian bersama *rituximab* tidak menunjukkan efek terhadap farmakokinetik *fludarabine* atau *cyclophosphamide*, selain itu, tidak terdapat efek *fludarabine* dan *cyclophosphamide* terhadap farmakokinetik *rituximab*.

Pasien dengan titer *human anti-mouse antibody* (HAMA) atau *human anti-chimeric antibody* (HACA) dapat mengalami reaksi alergi/hipersensitivitas jika diterapi dengan antibodi monoklonal diagnostik atau terapeutik lain.

Tolerabilitas kombinasi *rituximab* dengan agen lain selain kemoterapi CHOP secara simultan atau sekuensial, yang berperan dalam menyebabkan penurunan jumlah sel B normal belum diketahui.

Penggunaan pada populasi khusus

Kehamilan

Formulasi intravena

Imunoglobulin IgG diketahui melewati sawar darah plasenta.

Studi toksisitas perkembangan yang dilakukan pada monyet *cynomolgus* tidak menunjukkan bukti embriotoksitas *in utero*. Keturunan dari induk hewan yang terpajan *rituximab* terpantau mengalami penurunan populasi sel B selama fase pasca-kelahiran.

Kadar sel B pada neonatus setelah pajanan maternal terhadap *rituximab* belum diteliti dalam uji klinik. Tidak terdapat data yang adekuat dan memadai dari studi pada wanita hamil; namun, penurunan sel B dan limfositopenia sementara telah dilaporkan pada beberapa bayi yang lahir dari ibu yang terpajan dengan *rituximab* selama kehamilan.

Oleh karena itu, *rituximab* tidak boleh diberikan pada wanita hamil kecuali kemungkinan manfaat melebihi potensi risikonya.

Karena waktu retensi *rituximab* yang lama pada pasien dengan penurunan sel B, wanita usia produktif harus menggunakan metode kontrasepsi yang efektif selama terapi dan 12 bulan setelah terapi *rituximab*.

Wanita usia produktif harus menggunakan metode kontrasepsi yang efektif selama terapi dan 12 bulan setelah terapi *rituximab*.

Ibu menyusui

Tidak diketahui apakah *rituximab* diekskresikan dalam air susu ibu. Namun, karena IgG maternal memasuki air susu, *rituximab* tidak boleh diberikan pada ibu menyusui.

Penggunaan pada anak

Keamanan dan efektivitas *rituximab* pada pasien anak belum diketahui. Hipogammaglobulinemia telah terpantau pada pasien anak yang diterapi dengan *rituximab*, pada beberapa kasus bersifat berat dan memerlukan terapi pengganti imunoglobulin jangka panjang. Konsekuensi penurunan sel B jangka panjang pada pasien anak tidak diketahui.

Efek samping

Berikut ini adalah efek samping yang dilaporkan pada pasien dengan limfoma derajat rendah atau folikuler yang mendapat monoterapi *rituximab* atau terapi pemeliharaan *rituximab* dalam uji klinik.

Kelas Sistem Organ	Sangat Sering ($\geq 10\%$)	Sering ($\geq 1\% - < 10\%$)	Jarang ($\geq 0,1\% - < 1\%$)
Infeksi dan infestasi	Infeksi bakteri, infeksi virus	Sepsis, pneumonia, demam infeksi, herpes zoster, infeksi saluran napas, infeksi jamur, infeksi di mana etiologi tidak diketahui	
Gangguan sistem darah dan limfatik	Neutropenia, leukopenia	Anemia, trombositopenia	Gangguan koagulasi, anemia aplastik transien, anemia hemolitik, limfadenopati
Gangguan sistem imun	Angioedema	Hipersensitivitas	
Gangguan metabolisme dan nutrisi		Hiperglikemia, penurunan berat badan, edema perifer, edema wajah, peningkatan LDH, hipokalsemia	
Gangguan psikiatri			Depresi, kegugupan

Gangguan sistem saraf		Parestesi, hipoestesia, agitasi, insomnia, vasodilatasi, pusing, kecemasan	Disgeusia
Gangguan mata		Gangguan lakrimasi, konjungtivitis	
Gangguan telinga dan labirin		Tinitus, nyeri telinga	
Gangguan jantung		Infark miokardial, aritmia, fibrilasi atrial, takikardi, gangguan jantung	Gagal ventrikel kiri, takikardi supraventrikuler, takikardi ventrikuler, angina, iskemik miokardial, bradikardi
Gangguan vaskuler		Hipertensi, hipotensi ortostatik, hipotensi	
Gangguan napas, toraks, dan mediastinum		Bronkospasme, penyakit pernapasan, nyeri dada, dispnea, batuk, rinitis	Asma, bronkiolitis obliterans, gangguan paru, hipoksia
Gangguan saluran cerna	Mual	Muntah, diare, nyeri abdomen, disfagia, stomatitis, konstipasi, dispepsia, anoreksia, iritasi tenggorok	Pembesaran abdomen
Gangguan kulit dan jaringan subkutan	Pruritus, ruam	Urtikaria, alopesia, berkeriat, keringat pada malam hari	
Gangguan muskuloskeletal, jaringan ikat, dan tulang		Hipertoni, mialgia, artralgia, nyeri punggung, nyeri leher, nyeri	
Gangguan umum dan kondisi tempat pemberian	Demam, menggigil, astenia, sakit kepala	Nyeri tumor, semburat, malaise, sindrom dingin	Nyeri pada tempat infus
Investigasi	Penurunan kadar IgG		

Berikut ini adalah efek samping berat yang dilaporkan pada pasien yang mendapat R-CHOP pada DLBCL, R-CHOP pada limfoma folikuler, R-CVP pada limfoma folikuler, R-FC pada leukemia limfositik kronik yang belum diterapi sebelumnya atau relaps/refrakter

Kelas Sistem Organ	Sangat Sering ($\geq 10\%$)	Sering ($\geq 1\% - < 10\%$)
Infeksi dan infestasi	Bronkitis	Bronkitis akut, sinusitis hepatitis B
Gangguan sistem darah dan limfatik	Neutropenia, demam neutropenia, trombositopenia	Pansitopenia, granulositopenia
Gangguan kulit dan jaringan subkutan	Alopesia	Gangguan kulit
Gangguan umum dan kondisi tempat pemberian		<i>Fatigue</i> , menggigil

Abnormalitas laboratorium

Limfoma non-Hodgkin

Sistem darah dan limfatik: Neutropenia, *onset* neutropenia jarang terjadi lebih dari empat minggu setelah infus terakhir *rituximab*.

Pasca-Pemasaran

Formulasi Intravena

Pasien Limfoma Non-Hodgkin dan Leukemia Limfositik Kronik

Frekuensi yang dilaporkan dalam bagian ini (jarang, sangat jarang) adalah berdasarkan perkiraan pajanan yang dipasarkan dan sebagian besar data berasal dari pelaporan spontan.

Kasus tambahan reaksi terkait infus yang berat telah dilaporkan selama penggunaan *rituximab* IV pasca-pemasaran.

Sebagai bagian dari surveilans keamanan *rituximab* pasca-pemasaran yang berkelanjutan, berikut ini adalah efek samping serius yang telah terpantau:

Sistem kardiovaskuler:

Kejadian jantung berat, termasuk gagal jantung dan infark miokardial telah terpantau, terutama pada pasien dengan riwayat kondisi jantung dan/atau penggunaan kemoterapi kardiotoxik sebelumnya dan sebagian besar dikaitkan dengan reaksi terkait infus. Vaskulitis, predominan kutaneus, seperti vaskulitis leukositoklastik, telah dilaporkan walaupun sangat jarang.

Sistem pernapasan:

Gagal/insufisiensi napas dan infiltrasi paru dalam konteks reaksi terkait infus. Selain itu, kejadian paru yang dikaitkan dengan infus, penyakit paru interstitial, beberapa dengan *outcome* fatal, telah dilaporkan.

Sistem darah dan limfatik:

Kasus trombositopenia reversibel akut terkait infus telah dilaporkan.

Kulit dan penunjangnya:

Reaksi bula kulit berat termasuk kasus fatal nekrolisis epidermal toksik dan sindrom Stevens-Johnson telah dilaporkan walaupun jarang.

Sistem saraf:

Kasus sindrom ensefalopati posterior reversibel (PRES)/sindrom leukoensefalopati posterior reversibel (RPLS) telah dilaporkan. Tanda dan gejala meliputi gangguan penglihatan, sakit kepala, kejang dan perubahan status mental, dengan atau tanpa dikaitkan dengan hipertensi. Diagnosis PRES/RPLS memerlukan konfirmasi dengan imaging otak. Kasus yang dilaporkan telah diketahui faktor risikonya untuk PRES/RPLS termasuk penyakit yang mendasari pada pasien, hipertensi, terapi imunosupresif dan/atau kemoterapi.

Kasus neuropati kranial dengan atau tanpa neuropati perifer telah dilaporkan walaupun jarang. Tanda dan gejala neuropati kranial, seperti hilangnya penglihatan yang berat, hilangnya pendengaran, hilangnya indra lainnya, kelumpuhan saraf wajah, terjadi pada berbagai waktu sampai beberapa bulan setelah terapi *rituximab* selesai.

Tubuh secara keseluruhan:

Reaksi seperti *serum sickness* telah dilaporkan walaupun jarang.

Infeksi dan infestasi:

Kasus reaktivasi hepatitis B telah dilaporkan, sebagian besar dari kasus tersebut adalah pada subjek yang mendapat *rituximab* dalam kombinasi dengan kemoterapi sitotoksik. Infeksi virus serius lainnya, baik infeksi baru, reaktivasi atau eksaserbasi, beberapa bersifat fatal, telah dilaporkan dengan terapi *rituximab*. Sebagian besar pasien telah mendapat *rituximab* dalam kombinasi dengan kemoterapi sebagai bagian dari transplantasi sel punca hematopoietik. Contoh dari infeksi virus yang serius ini disebabkan oleh virus herpes (*cytomegalovirus* (CMV), virus *varicella zoster* dan *herpes simplex*), virus JC (leukoensefalopati multifokal progresif (PML)), dan virus hepatitis C. Progresivitas sarkoma Kaposi telah terpantau pada pasien yang terpajan dengan *rituximab* dengan sarkoma Kaposi yang sudah ada. Kasus ini terjadi pada indikasi yang tidak disetujui dan sebagian besar pasien adalah positif HIV.

Sistem saluran cerna:

Perforasi saluran cerna, pada beberapa kasus menyebabkan kematian, telah terpantau pada pasien yang mendapat *rituximab* dalam kombinasi dengan kemoterapi untuk limfoma non-Hodgkin.

Overdosis

Tidak terdapat pengalaman overdosis pada uji klinik di manusia. Namun, dosis tunggal lebih tinggi dari 1000 mg belum diteliti dalam uji klinik dengan kontrol. Infus harus segera dihentikan pada pasien yang mengalami overdosis dan dipantau secara ketat. Perlu pertimbangan untuk memantau jumlah sel darah secara berkala dan peningkatan risiko infeksi selama pasien mengalami penurunan sel B.

Kemasan

Boks, 2 vial @ 10 mL

Boks, 1 vial @ 50 mL

No. Reg.

Penyimpanan

Vial harus disimpan dalam kulkas antara 2°C dan 8°C.

Simpan vial dalam boks dan kemasan asli untuk melindungi konten dari cahaya. Jangan dibekukan atau dikocok.

**JAUHKAN KEMASAN DAN SEMUA OBAT DARI JANGKAUAN ANAK.
HARUS DENGAN RESEP DOKTER**

Diproduksi oleh:

MABXIENCE S.A.U

Carlos Villate 5148 (B1605AXL) Munro – Buenos Aires, Argentina.

Diimpor dan dipasarkan oleh:

PT Kalbe Farma Tbk.

Bekasi - Indonesia