

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ruxience 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Ruxience 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ruxience 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kull mL fih 10 mg ta' rituximab.
Kull kunjett ta' 10 mL fih 100 mg ta' rituximab.

Ruxience 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kull mL fih 10 mg ta' rituximab.
Kull kunjett ta' 50 mL fih 500 mg ta' rituximab.

Rituximab huwa antikorp monoklonali tal-gurdien/bniedem kimeriku maħdum ġenetikament li jirrappreżenta immunoglobulina glikosilata b'reġjuni kostanti ta' IgG1 tal-bniedem u sekwenzi tar-reġjun varjabbli ta' katina ħafifa u katina tqila tal-gurdien. L-antikorp jiġi prodott minn kultura tas-sospensjoni taċ-ċelloli mammiferi (ovarju tal-ħamster Ċiniż) u ppurifikat minn kromatografija tal-affinità u skambju tal-joni, inkluż inattivazzjoni virali speċifika u proċeduri ta' tneħħija.

Eċċipjent b'effett maġhruf

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) għal kull doża.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Likwidu ċar għal ftit opalexenti, bla kulur għal isfar jagħti fil-kannella ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ruxience huwa indikat f'adulti għall-indikazzjonijiet li ġejjin:

Limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL)

Ruxience huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti li ma ġewx ittrattati preċedentement b'limfoma follikulari ta' stadju III-IV flimkien mal-kimoterapija.

It-terapija ta' manteniment b'Ruxience hija indikata għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma follikulari li jirrispondu għal terapija ta' induzzjoni.

Il-monoterapija b'Ruxience hija indikata għal trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma follikulari ta' stadju III-IV li huma kimoreżistenti jew li jinsabu fit-tieni rikaduta tagħhom jew dik sussegwenti wara l-kimoterapija.

Ruxience huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma mhux ta' Hodgkin ta' ċellola B kbira diffuża pożittiva għas-CD20 flimkien ma' kimoterapija b'CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone)

Ruxience flimkien ma' kimoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti pedjatriċi (minn età ta' ≥ 6 xhur sa < 18 -il sena) b'limfoma taċ-ċellola B kbira diffuża (DLBCL - *diffuse large B-cell lymphoma*), linmfoma ta' Burkitt (BL - *Burkitt lymphoma*)/lewkimja ta' Burkitt (lewkimja akuta taċ-ċellola B matura) (BAL - *Burkitt leukaemia*) jew limfoma tixbah lil ta' Burkitt (BLL - *Burkitt-like lymphoma*) pożittivi għal CD20 fi stadju avanzat li ma' gewx ittrattati fil-passat.

Lewkimja linfoċitika kronika (CLL, chronic lymphocytic leukaemia)

Ruxience flimkien mal-kimoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti b'CLL mhux ittrattata preċedentement u rikaduta/refrattorja. Hija disponibbli biss *data* limitata dwar l-effikaċja u s-sigurtà għal pazjenti li ġew ittrattati preċedentement b'antikorpi monoklonali inkluż rituximab jew pazjenti refrattorji għal rituximab preċedenti u kimoterapija.

Ara sezzjoni 5.1 għal aktar informazzjoni.

Artrite rewmatika

Ruxience flimkien ma' methotrexate huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'artrite rewmatika attiva severa li kellhom rispons inadegwat jew intolleranza għal mediċini anti-rewmatiċi li jimmodifikaw il-marda (DMARD, *disease modifying anti rheumatic drugs*) oħra inkluż terapija waħda jew aktar ta' inibitur ta' fattur ta' nekrozi tat-tumur (TNF, tumour necrosis factor).

Ruxience ntweri li jnaqqas ir-rata ta' progressjoni ta' ħsara fil-ġogi kif imkejje mir-raġġi X u li jtejjeb il-funzjoni fiżika, meta jingħata flimkien ma' methotrexate.

Granulomatozi b'poliangite u poliangite mikroskopika

Ruxience, flimkien ma' glukokortikoidi, huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti bi granulomatozi severa u attiva b'poliangite (ta' Wegener) (GPA, granulomatosis with polyangiitis) u poliangite mikroskopika (MPA, microscopic polyangiitis).

Ruxience, flimkien ma' glukokortikoidi, huwa indikat għall-induzzjoni ta' remissjoni f'pazjenti pedjatriċi (b'età ta' ≥ 2 sa < 18 -il sena) b'GPA (ta' Wegener) attiva u severa u MPA.

Pemphigus vulgaris

Ruxience huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti b'pemphigus vulgaris (PV) moderata sa severa.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Ruxience għandu jingħata taht is-supervizzjoni mill-qrib ta' professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza, u f'ambjent fejn hemm disponibbli immedjatement faċilitajiet ta' risuxxittazzjoni sħiħa (ara sezzjoni 4.4).

Premedikazzjoni u medikazzjonijiet profilattiċi

Premedikazzjoni li tikkonsisti minn antipiretiku u antiistaminiku, eż. paracetamol u diphenhydramine, għandha dejjem tingħata qabel kull għoti ta' Ruxience.

F'pazjenti adulti b'limfoma mhux ta' Hodgkin u CLL, premedikazzjoni bi glukokortikojdi għandha tiġi kkunsidrata jekk Ruxience ma jingħatax flimkien ma' kimoterapija li fiha glukokortikojdi.

F'pazjenti pedjatriċi b'limfoma mhux ta' Hodgkin, medikazzjoni minn qabel b'paracetamol u antistamina H1 (= diphenhydramine jew ekwivalenti) għandha tingħata 30 sa 60 minuta qabel il-bidu tal-infużjoni ta' Ruxience. Barra dan, prednisone għandu jingħata kif indikat fit-Tabella 1.

Profilassi b'idratazzjoni adegwata u għoti ta' urikostatiki li tibda 48 siegħa qabel il-bidu tat-terapija hija rakkomandata għal pazjenti b'CLL biex tnaqqas ir-riskju ta' sindrome ta' liži tat-tumur. Għal pazjenti b'CLL li l-għadd tal-linfoċiti tagħhom huwa $> 25 \times 10^9/L$, huwa rakkomandat li jingħata prednisone/prednisolone 100 mg ġol-vini ftit qabel l-infużjoni b'Ruxience biex inaqqs ir-rata u s-severità ta' reazzjonijiet tal-infużjoni akuti u/jew sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini.

F'pazjenti b'artrite reumatika, GPA jew MPA jew pemphigus vulgaris, premedikazzjoni b'100 mg methylprednisolone ġol-vini għandha tintemm 30 minuta qabel kull infużjoni ta' Ruxience biex tnaqqas l-inċidenza u s-severità ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs).

F'pazjenti adulti b'GPA jew MPA, methylprednisolone mogħti ġol-vini għal jum sa 3 ijiem b'doża ta' 1000 mg kuljum huwa rakkomandat qabel l-ewwel infużjoni ta' Ruxience (l-aħħar doża ta' methylprednisolone tista' tingħata fl-istess jum bħall-ewwel infużjoni ta' Ruxience). Dan għandu jiġi segwit minn prednisone orali 1 mg/kg/jum (li m'għandux jaqbeż 80 mg/jum, u jitnaqqas malajr kemm jista' jkun abbażi tal-ħtieġa klinika) waqt u wara l-kors ta' induzzjoni ta' 4 ġimgħat ta' trattament b'Ruxience.

Profilassi ta' pulmonite b'pneumocystis jirovecii (PJP, pneumocystis jirovecii pneumonia) hija rakkomandata għal pazjenti adulti b'GPA/MPA jew PV waqt u wara trattament b'Ruxience, kif meħtieġ skont il-linji gwida tal-prassi klinika lokali.

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti pedjatriċi b'GPA jew MPA, qabel l-ewwel infużjoni IV ta' Ruxience, għandu jingħata methylprednisolone IV għal tliet doži ta' kuljum ta' 30 mg/kg/jum (mhux aktar minn 1 g/jum) biex jiġu ttrattati sintomi ta' vaskulite severa. Jistgħu jingħataw sa tliet doži ta' kuljum addizzjonali ta' 30 mg/kg ta' methylprednisolone IV qabel l-ewwel infużjoni ta' Ruxience.

Wara li jitlesta l-għoti ta' methylprednisolone IV, il-pazjenti għandhom jirċievu prednisone orali 1 mg/kg/jum (mhux aktar minn 60 mg/jum) u dan għandu jitnaqqas għax-xejn malajr kemm jista' jkun skont il-ħtieġa klinika (ara sezzjoni 5.1).

Profilassi għal pneumonja kkawżata minn *Pneumocystis jirovecii* (PJP - *Pneumocystis jirovecii pneumonia*) hija rakkomandata għall-pazjenti pedjatriċi b'GPA jew MPA matul u wara trattament b'Ruxience, kif xieraq.

Požoloġija

Huwa importanti li tiċċekkja t-tikketti tal-prodott mediċinali sabiex tiżgura li qed tingħata l-formulazzjoni meħtieġa lill-pazjent, kif preskritt.

Limfoma mhux ta' Hodgkin

Limfoma mhux ta' Hodgkin follikulari

Terapija kombinata

Id-doża rakkomandata ta' Ruxience flimkien mal-kimoterapija għal trattament ta' induzzjoni ta' pazjenti li ma ġewx ittrattati preċedentement jew rikaduti/refrattorji b'limfoma follikulari hija: 375 mg/m² erja tas-superfiċje tal-ġisem għal kull ċiklu, sa 8 ċikli.

Ruxience għandu jingħata f'jum 1 ta' kull ċiklu ta' kimoterapija, wara għoti ġol-vini tal-komponent tal-glukokortikoidi tal-kimoterapija jekk applikabbli.

Terapija ta' manteniment

- Limfoma follikulari mhux ittrattata preċedentement

Id-doża rakkomandata ta' Ruxience użat bħala trattament ta' manteniment għal pazjenti b'limfoma follikulari mhux ittrattata preċedentement li rrispondew għal trattament ta' induzzjoni hija: 375 mg/m² erja tas-superfċje tal-ġisem darba kull xahrejn (li tibda xahrejn wara l-aħħar doża ta' terapija ta' induzzjoni) sal-progressjoni tal-marda jew għal perjodu massimu ta' sentejn (12-il infużjoni b'kollox).

- Limfoma follikulari rikaduta/refrattorja

Id-doża rakkomandata ta' Ruxience użat bħala trattament ta' manteniment għal pazjenti b'limfoma follikulari rikaduta/refrattorja li rrispondew għal trattament ta' induzzjoni hija: 375 mg/m² erja tas-superfċje tal-ġisem darba kull 3 xhur (li tibda 3 xhur wara l-aħħar doża ta' terapija ta' induzzjoni) sal-progressjoni tal-marda jew għal perjodu massimu ta' sentejn (8 infużjonijiet b'kollox).

Monoterapija

- Limfoma follikulari rikaduta/refrattorja

Id-doża rakkomandata ta' monoterapija b'Ruxience użata bħala trattament ta' induzzjoni għal pazjenti adulti b'limfoma follikulari ta' stadju III-IV li huma kimoreżistenti jew li jinsabu fit-tieni rikaduta tagħhom jew dik sussegwenti wara l-kimoterapija hija: 375 mg/m² erja tas-superfċje tal-ġisem, mogħtija bħala infużjoni ġol-vini darba fil-ġimgħa għal erba' ġimgħat.

Għal trattament mill-ġdid b'monoterapija b'Ruxience għal pazjenti li rrispondew għal trattament preċedenti b'monoterapija b'rituximab għal limfoma follikulari rikaduta/refrattorja, id-doża rakkomandata hija: 375 mg/m² erja tas-superfċje tal-ġisem, mogħtija bħala infużjoni ġol-vini darba fil-ġimgħa għal erba' ġimgħat (ara sezzjoni 5.1).

Limfoma mhux ta' Hodgkin ta' ċellola B kbira diffuża fl-adulti

Ruxience għandu jintuża flimkien ma' kimoterapija ta' CHOP. Id-dożaġġ rakkomandat huwa 375 mg/m² erja tas-superfċje tal-ġisem, mogħti f'jum 1 ta' kull ċiklu ta' kimoterapija għal 8 ċikli wara infużjoni ġol-vini tal-komponent tal-glukokortikoidi ta' CHOP. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rituximab ma ġewx determinati flimkien ma' kimoterapiji oħra f'limfoma mhux ta' Hodgkin ta' ċellola B kbira diffuża.

Aġġustamenti fid-doża waqt it-trattament

Mhu rakkomandat l-ebda tnaqqis fid-doża ta' Ruxience. Meta Ruxience jingħata flimkien mal-kimoterapija, għandu jiġi applikat tnaqqis fid-doża standard għall-prodotti mediċinali kimoterapewtiċi.

Lewkimja linfocitika kronika

Id-dożaġġ rakkomandat ta' Ruxience flimkien mal-kimoterapija għal pazjenti li ma ġewx ittrattati preċedentement u rikaduti/refrattorji huwa 375 mg/m² erja tas-superfċje tal-ġisem mogħti f'jum 0 tal-ewwel ċiklu ta' trattament segwit minn 500 mg/m² erja tas-superfċje tal-ġisem mogħti f'jum 1 ta' kull ċiklu sussegwenti għal 6 ċikli b'kollox. Il-kimoterapija għandha tingħata wara l-infużjoni ta' Ruxience.

Artrite rewmatika

Il-pazjenti ttrattati b'Ruxience għandhom jingħataw il-kard ta' twissija tal-pazjent ma' kull infużjoni.

Kors ta' Ruxience jikkonsisti minn żewġ infużjonijiet ġol-vini ta' 1000 mg. Id-dożaġġ rakkomandat ta' Ruxience huwa 1000 mg mogħti b'infużjoni ġol-vini segwita mit-tieni infużjoni ġol-vini ta' 1000 mg ġimgħtejn wara.

Il-htieġa għal aktar korsijiet għandha tiġi evalwata 24 ġimgħa wara l-kors ta' qabel. It-trattament mill-ġdid għandu jingħata jekk tibqa' l-attività tal-marda residwali, inkella t-trattament mill-ġdid għandu jiġi ttardjat sakemm tirritorna l-attività tal-marda.

Data disponibbli tissuggerixxi li r-rispons kliniku normalment jinkiseb fi żmien 16 - 24 ġimgħa ta' kors ta' trattament inizjali. It-terapija kontinwa għandha tiġi kkunsidrata mill-ġdid bir-reqqa f'pazjenti li ma juru l-ebda evidenza ta' benefiċċju terapewtiku fi hdan dan il-perjodu ta' żmien.

Granulomatozi b'poliangite (GPA - *granulomatosis with polyangiitis*) u poliangite mikroskopika (MPA - *microscopic polyangiitis*)

Il-pazjenti ttrattati b'Ruxience għandhom jingħataw il-kard ta' twissija tal-pazjent ma' kull infużjoni.

Induzzjoni ta' remissjoni fl-adulti

Id-dożaġġ rakkomandat ta' Ruxience għall-induzzjoni ta' terapija ta' remissjoni f'pazjenti adulti b'GPA u MPA huwa 375 mg/m² erja tas-superfiċje tal-ġisem, mogħti bhala infużjoni ġol-vini darba fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat (erba' infużjonijiet b'kollox).

Trattament ta' manteniment fl-adulti

Wara l-induzzjoni ta' remissjoni b'Ruxience, it-trattament ta' manteniment f'pazjenti adulti b'GPA u MPA għandu jinbada mhux qabel 16-il ġimgħa wara l-aħħar infużjoni ta' Ruxience.

Wara l-induzzjoni ta' remissjoni b'immunosoppressanti oħra ta' standard ta' kura, it-trattament ta' manteniment b'Ruxience għandu jinbada waqt il-perjodu ta' 4 ġimgħat li jsegwi r-remissjoni tal-marda.

Ruxience għandu jingħata bhala żewġ infużjonijiet IV ta' 500 mg separati b'ġimagħtejn, segwiti minn infużjoni IV ta' 500 mg kull 6 xhur wara dan. Il-pazjenti għandhom jirċievu Ruxience għal tal-inqas 24 xahar wara li tinkiseb remissjoni (nuqqas ta' sinjali u sintomi kliniċi). Għal pazjenti li jistgħu jkunu f'riskju oġġla għal rikaduta, it-tobba għandhom jikkunsidraw durata itwal ta' terapija ta' manteniment b'Ruxience, sa 5 snin.

Pemphigus vulgaris

Il-pazjenti ttrattati b'Ruxience għandhom jingħataw il-kard ta' twissija tal-pazjent ma' kull infużjoni.

Id-dożaġġ rakkomandat ta' Ruxience għat-trattament ta' pemphigus vulgaris huwa 1000 mg mogħti bhala infużjoni IV segwita ġimagħtejn wara mit-tieni infużjoni IV ta' 1000 mg flimkien ma' kors ta' tnaqqis fid-doża ta' glukokortikojdi.

Trattament ta' manteniment

Infużjoni ta' manteniment ta' 500 mg IV għandha tingħata f'xhur 12 u 18, imbagħad kull 6 xhur wara dan jekk tkun meħtieġa, abbażi ta' evalwazzjoni klinika.

Trattament ta' rkadar

Fil-każ ta' rkadar, il-pazjenti jistgħu jirċievu 1000 mg IV. Il-fornitur tal-kura tas-saħħa għandu jikkunsidra wkoll li jkompli jew iżid id-doża ta' glukokortikojdi tal-pazjent abbażi ta' evalwazzjoni klinika.

Infużjonijiet sussegwenti jistgħu jingħataw mhux qabel 16-il ġimgħa wara l-infużjoni preċedenti.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Limfoma mhux ta' Hodgkin

F'pazjent pedjatriċi minn età ta' ≥ 6 xhur sa < 18 -il sena b'DLBCL/BL/BAL/BLL pożittivi għal CD20 fi stadju avanzat li ma kinux ittrattati fil-passat, Ruxience għandu jintuża flimkien ma' kimoterapija sistemika ta' Lymphome Malin B (LMB) (ara t-Tabelli 1 u 2). Id-dożaġġ rakkomandat ta' Ruxience huwa ta' 375 mg/m^2 BSA, mogħti bħala infużjoni IV. Mhumiex meħtieġa aġġustamenti fid-doża ta' Ruxience, minbarra skont il-BSA.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rituximab f'pazjenti pedjatriċi minn età ta' ≥ 6 xhur sa < 18 -il sena ma gewx determinati f'indikazzjonijiet minbarra DLBCL/BL/BAL/BLL pożittivi għal CD20 fi stadju avanzat li ma kinux ittrattati fil-passat. Hemm disponibbli *data* limitata biss għal pazjenti taħt l-età ta' 3 snin. Ara sezzjoni 5.1 għal aktar informazzjoni.

Ruxience m'għandux jintuża f'pazjenti pedjatriċi mit-twelid sa età ta' < 6 xhur b'limfoma taċ-ċellola B kbira diffuża pożittiva għal CD20 (ara sezzjoni 5.1)

Tabella 1 Pożoloġija tal-ghoti ta' Ruxience għal pazjenti pedjatriċi b'limfoma mhux ta' Hodgkin

Ċiklu	Jum tat-trattament	Detalji tal-ghoti
Faži preliminari (COP)	Ma jingħatax Ruxience	-
Kors ta' induzzjoni 1 (COPDAM1)	Jum -2 (li jikkorrispondi għall-jum 6 tal-faži preliminari) L-1 ^{el} infużjoni ta' Ruxience	Matul l-1 ^{el} kors ta' induzzjoni, prednisone jingħata bħala parti mill-kors ta' kimoterapija, u għandu jingħata qabel Ruxience.
	Jum 1 It-2 ⁿⁱ infużjoni ta' Ruxience	Ruxience se jingħata 48 siegħa wara l-ewwel infużjoni ta' Ruxience.
Kors ta' induzzjoni 2 (COPDAM2)	Jum -2 It-3 ^{et} infużjoni ta' Ruxience	Fit-2 ⁿⁱ kors ta' induzzjoni, prednisone ma jingħatax fil-hin tal-ghoti ta' Ruxience.
	Jum 1 Ir-4 ^a infużjoni ta' Ruxience	Ruxience se jingħata 48 siegħa wara t-tielet infużjoni ta' Ruxience.
Kors ta' konsolidazzjoni 1 (CYM/CYVE)	Jum 1 Il-5 ^{es} infużjoni ta' Ruxience	Prednisone ma jingħatax fil-hin tal-ghoti ta' Ruxience.
Kors ta' konsolidazzjoni 2 (CYM/CYVE)	Jum 1 Is-6 ^{ta} infużjoni ta' Ruxience	Prednisone ma jingħatax fil-hin tal-ghoti ta' Ruxience.
Kors ta' manteniment 1 (M1)	Jum 25 sa 28 tal-kors ta' konsolidazzjoni 2 (CYVE) Ma jingħatax Ruxience	Jibda meta l-għadd periferali jkun irkupra mill-kors ta' konsolidazzjoni 2 (CYVE) b'ANC > $1.0 \times 10^9/\text{L}$ u plejtlits > $100 \times 10^9/\text{L}$
Kors ta' manteniment 2 (M2)	Jum 28 tal-kors ta' manteniment 1 (M1) Ma jingħatax Ruxience	-

ANC = *Absolute Neutrophil Count* (Għadd Assolut ta' Newtrofili); COP = Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone; COPDAM = Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisolone, Doxorubicin, Methotrexate; CYM = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), Methotrexate; CYVE = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VEposide (VP16)

Tabella 2 Pjan ta' Trattament ghal pazjenti pedjatriċi b'limfoma mhux ta' Hodgkin: Kimoterapija Flimkien ma' Ruxience

Pjan ta' trattament	Stadji tal-Pazjent	Detalji tal-ghoti
Grupp B	Stadju III b'livell għoli ta' LDH (> N x 2), Stadju IV CNS negattiva	Faži preliminari segwita minn 4 korsijiet: 2 korsijiet ta' induzzjoni (COPADM) b'HDMTX 3 g/m ² u 2 korsijiet ta' konsolidazzjoni (CYM)
Grupp C	Grupp C1: B-AL CNS negattiva, Stadju IV & BAL CNS pożittiva u CSF negattiv	Faži preliminari segwita minn 6 korsijiet: 2 korsijiet ta' induzzjoni (COPADM) b'HDMTX 8 g/m ² , 2 korsijiet ta' konsolidazzjoni (CYVE) u 2 korsijiet ta' manteniment (M1 u M2)
	Grupp C3: BAL CSF pożittiv, Stadju IV CSF pożittiv	
Korsijiet konsekuttivi għandhom jingħataw malli jippermettu dan l-irkupru tal-għadd tad-demmu u l-kondizzjoni tal-pazjent hliet għall-korsijiet ta' manteniment li jingħataw f'intervalli ta' 28 jum		
BAL = <i>Burkitt leukaemia</i> (lewkimja ta' Burkitt) (lewkimja akuta taċ-ċellola B matura); CSF = <i>Cerebrospinal Fluid</i> (Fluwidu Ċerebrospinali); CNS = <i>Central Nervous System</i> (Sistema Nervuża Ċentrali); HDMTX = <i>High-dose Methotrexate</i> (doża għolja ta' Methotrexate); LDH = Lactic Acid Dehydrogenase		

Granulomatosi b'poliangite (GPA - *granulomatosis with polyangiitis*) u poliangite mikroskopika (MPA, *microscopic polyangiitis*)

Induzzjoni ta' remissjoni

Id-dożagġ rakkomandat ta' Ruxience għal terapija għall-induzzjoni ta' remissjoni f'pazjenti pedjatriċi b'GPA jew MPA attivi u severi huwa ta' 375 mg/m² tal-BSA (*body surface area*, erja tas-superfiċje tal-ġisem), mogħti bhala infużjoni IV darba fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rituximab f'pazjenti pedjatriċi (b'età minn ≥ 2 sa < 18-il sena) ma ġewx determinati f'indikazzjonijiet oħra li mhumiex GPA jew MPA attivi u severi. Ruxience m'għandux jintuża f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' inqas minn sentejn b'GPA jew MPA attivi u severi peress li hemm il-possibbiltà ta' rispons immuni mhux adegwat għal tilqim tat-tfulija kontra mard komuni tat-tfulija li jista' jiġi evitat b'tilqima (eż. ħosba, gattone, rubella, u poljomelite) (ara sezzjoni 5.1).

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani (li għandhom > 65 sena).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Is-soluzzjoni ppreparata ta' Ruxience għandha tingħata bhala infużjoni ġol-vini minn linja dedikata. Din m'għandhiex tingħata bhala push jew bolus ġol-vini.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għall-bidu ta' sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti li jiżviluppaw evidenza ta' reazzjonijiet severi, speċjalment dispnea severa, bronkospazmu jew ipoksja għandhom ikollhom l-infużjoni interrotta immedjatament. Pazjenti b'limfoma mhux ta' Hodgkin imbagħad għandhom jiġu evalwati għal evidenza ta' sindrome ta' liži tat-tumur inkluż testijiet tal-laboratorju meħtieġa u, għal infiltrazzjoni pulmonari, b'raġġi X tas-sider. Fil-pazjenti kollha, l-infużjoni m'għandhiex terġa' tinbeda sar-risoluzzjoni sħiħa tas-sintomi kolha, u normalizzazzjoni tal-valuri tal-laboratorju u sejbiet tar-raġġi X tas-sider. F'dan iż-żmien, l-infużjoni tista' tkompli inizjalment b'mhux aktar minn nofs ir-rata preċedenti. Jekk l-istess reazzjonijiet avversi severi jseħħu għat-tieni darba, id-deċiżjoni li jitwaqqaf it-trattament għandha tiġi kkunsidrata serjament skont il-każ Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRR - infusion-related reactions) ħfief jew moderati (ara sezzjoni 4.8) normalment jirrispondu għal tnaqqis fir-rata tal-infużjoni. Ir-rata tal-infużjoni tista' tiġi miżjuda mat-titjib tas-sintomi.

L-ewwel infużjoni

Ir-rata inizjali rakkomandata għall-infużjoni hija 50 mg/siegħa; wara l-ewwel 30 minuta, din tista' tiġi miżjudata f'żidiet ta' 50 mg/siegħa kull 30 minuta, sa massimu ta' 400 mg/siegħa.

Infużjonijiet sussegwenti

L-indikazzjonijiet kollha

Dożi sussegwenti ta' Ruxience jistgħu jiġu infużi bir-rata inizjali ta' 100 mg/siegħa, u jiżdiedu b'żidiet ta' 100 mg/siegħa f'intervalli ta' 30 minuta, sa massimu ta' 400 mg/siegħa.

Pazjenti pedjatriċi – limfoma mhux ta' Hodgkin

L-ewwel infużjoni

Ir-rata inizjali rakkomandata għall-infużjoni hija ta' 0.5 mg/kg/siegħa (massimu ta' 50 mg/siegħa); din tista' tiżdied b'0.5 mg/kg/siegħa kull 30 minuta jekk ma jkunx hemm sensitività eċċessiva jew reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, sa massimu ta' 400 mg/siegħa.

Infużjonijiet sussegwenti

Dożi sussegwenti ta' Ruxience jistgħu jiġu infużi b'rata inizjali ta' 1 mg/kg/siegħa (massimu ta' 50 mg/siegħa); din tista' tiżdied b'1 mg/kg/siegħa kull 30 minuta sa massimu ta' 400 mg/siegħa.

Artrite reumatika biss

Skeda tal-infużjoni alternattiva, sussegwenti u aktar mgħaġġla

Jekk il-pazjenti ma esperjenzawx reazzjoni serja relatata mal-infużjoni bl-ewwel infużjoni tagħhom jew dawk sussegwenti ta' doża ta' 1000 mg Ruxience mogħtija tul l-iskeda tal-infużjoni standard, tista' tingħata infużjoni aktar rapida għat-tieni infużjoni u dawk sussegwenti permezz tal-istess konċentrazzjoni bħal fl-infużjonijiet preċedenti (4 mg/mL f'volum ta' 250 mL). Ibda b'rata ta' 250 mg/siegħa għall-ewwel 30 minuta mbagħad 600 mg/siegħa għad-90 minuta li jmiss. Jekk tiġi ttollerata infużjoni aktar rapida, din l-iskeda tal-infużjoni tista' tintuża meta jingħataw infużjonijiet sussegwenti.

Pazjenti li għandhom marda kardjovaskulari klinikament sinifikanti, inkluż aritmiji, jew reazzjonijiet tal-infużjoni serji preċedenti għal kwalunkwe terapija bijoloġika preċedenti jew għal rituximab, m'għandhomx jingħataw l-infużjoni aktar rapida.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Kontraindikazzjonijiet għall-użu f'limfoma mhux ta' Hodgkin u lewkimja linfoċitika kronika

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għall-proteini tal-gurdien, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Infekzjonijiet attivi u severi (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti fi stat immunokompromess b'mod sever.

Kontraindikazzjonijiet għal użu f'artrite reumatika, granulomatozi b'poliangite, poliangite mikroskopika u pemphigus vulgaris

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għall-proteini tal-ġurdien, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Infezzjonijiet attivi u severi (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti fi stat immunokompromess sever.

Insuffiċjenza tal-qalb severa (Klassi IV tan-New York Heart Association) jew mard tal-qalb serju mhux ikkontrollata (ara sezzjoni 4.4 rigward mard kardjovaskulari ieħor).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Trasmissibilità

Sabiex titjeb it-trasmissibilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva

Il-pazjenti kollha ttrattati b'Ruxience għal artrite reumatika, GPA, MPA u pemphigus vulgaris għandhom jingħataw il-kard ta' twissija tal-pazjent ma' kull infużjoni. Il-kard ta' twissija fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà għall-pazjenti rigward riskju miżjud potenzjali ta' infezzjonijiet, inkluż lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy).

Ġew irrappurtati każijiet rari hafna ta' PML fatali wara l-użu ta' rituximab. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati f'intervalli regolari għal kwalunkwe sintomu jew sinjal newroloġiku ġdid jew li jiggrava li jista' jissuggerixxi PML. Jekk tiġi suspettata PML, dożaġġ addizzjonali għandu jiġi sospiż sakemm il-PML tiġi eskluża. It-tabib għandu jevalwa l-pazjent biex jiddetermina jekk is-sintomi jindikawx disfunzjoni newroloġika, u jekk hu hekk, jekk dawn is-sintomi possibbilment jissuggerux PML. Għandha tiġi kkunsidrata konsultazzjoni ma' newrologu kif indikat klinikament.

Jekk jeżisti xi dubju, għandha tiġi kkunsidrata evalwazzjoni, addizzjonali, inkluż scan tal-MRI preferibbilment bi ttestjar bi fluwidu ċerebrospinali (CSF, cerebrospinal fluid) ta' kuntrast għal DNA Virali ta' JC u valutazzjonijiet newroloġiċi ripetuti.

It-tabib għandu joqgħod attent partikolarment għal sintomi li jissuggerixxu PML li l-pazjent jista' ma jinnutax (eż. sintomi konjittivi, newroloġiċi jew psikjatriċi). Il-pazjenti għandhom jiġu rakkomandati wkoll biex jinfurmaw lis-sieheb tagħhom jew lill-persuni li jieħdu hsiebhom dwar it-trattament tagħhom, peress li dawn jistgħu jinnutaw sintomi li l-pazjent ma jkunx konxju tagħhom.

Jekk pazjent jiżviluppa PML, id-dożaġġ ta' Ruxience għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Wara r-rikostituzzjoni tas-sistema immuni f'pazjenti immunokompromessi b'PML, ġiet osservata stabilizzazzjoni jew riżultat imtejjeb. Għadu mhux magħruf jekk detezzjoni bikrija ta' PML u sospensjoni ta' terapija b'rituximab jistgħux iwasslu għal stabilizzazzjoni jew riżultat imtejjeb simili.

Limfoma mhux ta' Hodgkin u lewkimja linfocitika kronika

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Rituximab huwa assoċjat ma' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, li jistgħu jkunu relatati mar-rilaxx ta' ċitokini u/jew medjaturi kimiċi oħra. Is-sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini jista' ma jintgħarafx b'mod kliniku minn reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva akuti.

Dan is-sett ta' reazzjonijiet li jinkludi sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini, sindrome ta' liži tat-tumur u reazzjonijiet anafilattiċi u ta' sensittività eċċessiva huma deskritti hawn taħt.

Ġew osservati reazzjonijiet relatati mal-infużjoni severi b'riżultat fatali waqt l-użu wara t-tqegħid fis-suq tal-formulazzjoni għall-ġhoti ġol-vini ta' rituximab, b'bidu li jvarja minn 30 minuta sa sagħtejn wara li tinbeda l-ewwel infużjoni ġol-vini ta' rituximab. Dawn kienu karatterizzati minn avvenimenti pulmonari u f'xi każijiet kienu jinkludu liżi tat-tumur rapida u karatteristiċi ta' sindrome ta' liżi tat-tumur minbarra deni, tertir, roġħda, ipotensjoni, urtikarja, anġjoedema u sintomi oħra (ara sezzjoni 4.8).

Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini sever huwa kkaratterizzat minn dispnea severa, li spiss tkun akkumpanjata minn bronkospażmu u ipokja, minbarra deni, sirdat, , urtikarja u anġjoedema. Dan is-sindrome jista' jiġi assoċjat ma' xi karatteristiċi ta' sindrome ta' liżi tat-tumur bħal iperuricemija, iperkalimja, ipokalċemija, iperfosfatemija, insuffiċjenza tal-kliewi akuta, žieda fil-lactate dehydrogenase (LDH, lactate dehydrogenase) u jista' jkun assoċjat ma' insuffiċjenza respiratorja akuta u mewt. L-insuffiċjenza respiratorja akuta tista' tkun akkumpanjata minn avvenimenti bħal infiltrazzjoni interstizjali pulmonari jew edema, li jkunu jidhru fuq raġġi X tas-sider. Is-sindrome spiss jidher fi żmien siegħa jew sagħtejn mill-bidu tal-ewwel infużjoni. Pazjenti bi storja ta' insuffiċjenza pulmonari jew dawk b'infiltrazzjoni tat-tumur pulmonari jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' riżultat ħażin u għandhom jiġu ttrattati b'aktar kawtela. Pazjenti li jiżviluppaw sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini sever għandu jkollhom l-infużjoni tagħhom interrotta immedjatament (ara sezzjoni 4.2) u għandhom jirċievu trattament sintomatiku aggressiv. Peress li t-titjib inizjali tas-sintomi kliniċi jista' jiġi segwit minn deterjorament, dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sakemm is-sindrome ta' liżi tat-tumur u infiltrazzjoni pulmonari jkunu ġew riżolti jew esklużi. Trattament addizzjonali ta' pazjenti wara riżoluzzjoni sħiħa tas-sinjali u sintomi rarament irriżulta f'sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini sever irrepitut.

Pazjenti b'piz tat-tumur għoli jew b'numru għoli ($\geq 25 \times 10^9/L$) ta' ċelloli malinni li jiċċirkolaw bħal pazjenti b'CLL, li jistgħu jkunu f'riskju oġħla ta' sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini sever hafna, għandhom jiġu ttrattati b'kawtela estrema. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib hafna matul l-ewwel infużjoni kollha. Għandha tingħata kunsiderazzjoni għall-użu ta' rata ta' infużjoni mnaqqsa għall-ewwel infużjoni f'dawn il-pazjenti jew dożaġġ maqsum fuq jumejn matul l-ewwel ċiklu u kwalunkwe ċiklu sussegwenti jekk l-għadd tal-linfoċiti jkun għadu $> 25 \times 10^9/L$.

Ġew osservati reazzjonijiet avvversi relatati mal-infużjoni tat-tipi kollha f'77 % tal-pazjenti ttrattati b'rituximab (inkluż sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini akkumpanjat minn ipotensjoni u bronkospażmu f'10 % tal-pazjenti) (ara sezzjoni 4.8). Dawn is-sintomi normalment ikunu riversibbli b'interruzzjoni ta' infużjoni ta' rituximab u għoti ta' antipiretiku, antiistaminiku u xi drabi ossiġenu, salina ġol-vini jew bronkodilaturi, u glukokortikojdi jekk ikunu meħtieġa. Jekk jogħġbok ara sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini hawn fuq għal reazzjonijiet severi.

Ġew irrappurtati reazzjonijiet anafilattiċi u ta' sensitività eċċessiva oħrajn wara l-ġhoti ġol-vini tal-proteini lill-pazjenti. F'kuntrast mas-sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini, reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva veri tipikament isehħu fi ftit minuti wara li tinbeda l-infużjoni. Prodotti mediċinali għat-trattament ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, eż. epinephrine (adrenalina), antiistamini u glukokortikojdi, għandhom ikunu disponibbli għal użu immedjat fil-każ ta' reazzjoni allergika waqt l-ġhoti ta' rituximab. Manifestazzjonijiet kliniċi ta' anafilassi jistgħu jidhru simili għal manifestazzjonijiet kliniċi tas-sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini (deskritt hawn fuq). Reazzjonijiet attribwiti għal sensitività eċċessiva ġew irrappurtati b'mod inqas frekwenti minn dawk attribwiti għal rilaxx ta' ċitokini.

Reazzjonijiet addizzjonali rappurtati f'xi każijiet kienu infart mijokardijaku, fibrillazzjoni atriġali, edema pulmonari u tromboċitopenja riversibbli akuta.

Peress li tista' ssehħ ipotensjoni waqt l-ġhoti ta' rituximab, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' prodotti mediċinali antiipertensivi għal 12-il siegħa qabel l-infużjoni ta' Ruxience.

Disturbi fil-qalb

Angina pectoris, aritmiji kardijaċi bħal aġitazzjoni u fibrillazzjoni atriġali, insuffiċjenza tal-qalb u/jew infart mijokardijaku sehhew f'pazjenti ttrattati b'rituximab. Għalhekk pazjenti bi storja ta' mard tal-qalb u/jew kimoterapija kardjotossika għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib.

Tossiċitajiet ematoloġiċi

Għalkemm rituximab mhuwiex mijelosoppressiv fil-monoterapija, għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta jiġi kkunsidrat trattament ta' pazjenti b'newtrofili $< 1.5 \times 10^9/L$ u/jew għadd tal-pjastrini $< 75 \times 10^9/L$ peress li l-esperjenza klinika f'din il-popolazzjoni hija limitata. Rituximab intuża f'21 pazjent li sarilhom trapjant tal-mudullun awtologu u gruppi ta' riskju oħra b'funzjoni tal-mudullun li giet preżunta bħala mnaqqa mingħajr induzzjoni ta' mijelotossiċità.

Għandu jsir għadd tad-demmi shiħ regolari, inkluż għadd tan-newtrofili u l-pjastrini, waqt it-terapija b'Ruxience.

Infezzjonijiet

Jistgħu jseħħu infezzjonijiet serji, inkluż fatalitajiet, waqt terapija b'rituximab (ara sezzjoni 4.8). Ruxience m'għandux jingħata lil pazjenti b'infezzjoni attiva u severa (eż. tuberkułozi, sepsi u infezzjonijiet opportunistiċi, ara sezzjoni 4.3).

It-tobba għandhom jeżerċitaw il-kawtela meta jikkunsidraw l-użu ta' Ruxience f'pazjenti bi storja ta' infezzjonijiet rikorrenti jew kroniċi jew b'kondizzjonijiet sottostanti li jistgħu jippreddisponu aktar il-pazjenti għal infezzjoni serja (ara sezzjoni 4.8).

Ġew irrappurtati każijiet ta' riattivazzjoni tal-epatite B f'individwi li rċievew rituximab inkluż epatite fulminanti b'riżultat fatali. Il-maġġoranza ta' dawn l-individwi ġew esposti wkoll għal kimoterapija ċitotossika. Informazzjoni limitata minn studju wiehed f'pazjenti b'CLL rikaduta/refrattorja tissuggerixxi li trattament b'rituximab jista' jiġi gravu wkoll ir-riżultat ta' infezzjonijiet tal-epatite B primarja. Għandu jsir skrinjar tal-virus tal-epatite B (HBV, hepatitis B virus) fil-pazjenti kollha qabel il-bidu ta' trattament b'Ruxience. Tal-inqas dan għandu jinkludi status tal-HBsAg u status tal-HBcAb. Dawn jistgħu jiġu kkumpliementati minn markaturi xierqa oħra skont il-linji gwida lokali. Pazjenti b'marda tal-epatite B attiva m'għandhomx jiġu ttrattati b'Ruxience. Pazjenti b'seroloġija tal-epatite B pożittiva (jew HBsAg jew HBcAb) għandhom jikkonsultaw esperti tal-mard tal-fwied qabel il-bidu tat-trattament u għandhom jiġu mmonitorjati u mmaniġġjati skont standards mediċi lokali biex jipprevjenu r-riattivazzjoni tal-epatite B.

Ġew irrappurtati każijiet rari ħafna ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) waqt l-użu wara t-tqegħid fis-suq ta' rituximab f'NHL u CLL (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rċievew rituximab flimkien mal-kimoterapija jew bħala parti minn trapjant ta' ċelloli staminali ematopojetiku.

Immunizzazzjonijiet

Is-sigurtà ta' immunizzazzjoni b'vaċċini virali ħajjin, wara terapija b'rituximab ma gietx studjata għal pazjenti b'NHL u CLL u tilqim b'vaċċini tal-virus ħaj mhuwiex rakkomandat. Pazjenti ttrattati b'Ruxience jistgħu jirċievu tilqim mhux ħaj. Madankollu b'vaċċini mhux ħajjin, ir-rati tar-rispons jistgħu jonqsu. Fi studju mhux randomizzat, pazjenti b'NHL ta' grad baxx rikaduta, li rċievew monoterapija b'rituximab meta mqabbel ma' kontrolli mhux ittrattati b'saħħithom kellhom rata ta' rispons aktar baxxa għal tilqim b'antigen tat-tetnu rtirat (tetanus recall antigen) (16% kontra 81%) u neoantigen ta' Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4% kontra 76% meta vvalutat għal żieda ta' >darbtejn f'titru tal-antikorp). Għal pazjenti b'CLL, huma preżunti riżultati simili meta jitqiesu s-similaritajiet bejn iż-żewġ mardiet iżda dan ma ġiex investigat fil-provi kliniċi.

Titri tal-antikorp preterapewtiċi medji kontra sensiela ta' antigens (*Streptococcus pneumoniae*, influwenza A, gattone, rubella, varicella) inżammu għal tal-inqas 6 xhur wara trattament b'rituximab.

Reazzjonijiet tal-ġilda

Ġew irrappurtati reazzjonijiet tal-ġilda severi bħal Nekroliżi Epidermali Tossika (sindrome ta' Lyell),

u sindrome ta' Stevens-Johnson, xi wħud b'riżultat fatali (ara sezzjoni 4.8). F'każ ta' avveniment bħal dan, b'relazżjoni suspettata ma' rituximab, it-trattament għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Hemm disponibbli *data* limitata biss għal pazjenti taht l-età ta' 3 snin. Ara sezzjoni 5.1 għal aktar informazzjoni.

Artrite reumatika, granulomatożi b'poliangite (GPA - *granulomatosis with polyangiitis*) u poliangite mikroskopika (MPA - *microscopic polyangiitis*), u pemphigus vulgaris

Popolazzjonijiet b'artrite reumatika li qatt ma rċivew methotrexate (MTX)

L-użu ta' rituximab mhux rakkomandat f'pazjenti li qatt ma rċivew MTX peress li ma gietx determinata relażżjoni favorevoli bejn il-benefiċċju u r-riskju.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Rituximab huwa assoċjat ma' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs, infusion-related reactions), li jistgħu jkunu relatati ma' rilaxx ta' ċitokini u/jew medjaturi kimiċi oħra.

Ġew irrappurtati IRRs severi b'riżultat fatali f'pazjenti b'artrite reumatika fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'artrite reumatika, l-aktar avvenimenti relatati mal-infużjoni li ġew irrappurtati fil-provi kliniċi kienu ħfief sa moderati fis-severità. L-aktar sintomi komuni kienu reazzjonijiet allergiċi bħal uġiġħ ta' ras, ħakk, irritazzjoni fil-gerżuma, fwawar, raxx, urtikarja, ipertensjoni u deni. B'mod ġenerali, il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw kwalunkwe reazzjoni tal-infużjoni kien oġħla wara l-ewwel infużjoni milli wara t-tieni infużjoni ta' kwalunkwe kors ta' trattament. L-inċidenza ta' IRR naqset b'korsijiet sussegwenti (ara sezzjoni 4.8). Ir-reazzjonijiet irrappurtati normalment kienu reversibbli bi tnaqqis fir-rata, jew interrużżjoni, ta' infużjoni ta' rituximab u għoti ta' antipiretiku, antiistamina, u, xi drabi, ossiġenu, salina ġol-vini jew bronkodilaturi, u glukokortikoidi jekk meħtieġa. Immonitorja mill-qrib lill-pazjenti b'kondizzjonijiet kardijaċi eżistenti minn qabel u dawk li esperjenzaw reazzjonijiet avversi kardjopulmonari preċedenti. Skont is-severità tal-IRR u l-interventi meħtieġa, waqqaf Ruxience b'mod temporanju jew permanenti. F'ħafna mill-każijiet, l-infużjoni tista' titkompla bi tnaqqis ta' 50 % fir-rata (eż. minn 100 mg/sieġha għal 50 mg/sieġha) meta s-sintomi jkunu għebu kompletament.

Prodotti mediċinali għat-trattament ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, eż. epinephrine (adrenalina), antiistamini u glukokortikoidi, għandhom ikunu disponibbli għal użu immedjat fil-każ ta' reazzjoni allergika waqt l-għoti ta' Ruxience.

M'hemmx *data* dwar is-sigurtà ta' rituximab f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb moderata (klassi III ta' NYHA) jew mard kardjovaskulari sever u mhux ikkontrollat. F'pazjenti ttrattati b'rituximab, ġiet osservata l-okkorrenza ta' kondizzjonijiet kardijaċi iskemiċi diġà eżistenti li jsiru sintomatiċi, bħal angina pectoris, kif ukoll bħal fibrillazzjoni u aġitazzjoni atrijali. Għalhekk, f'pazjenti bi storja kardijaka magħrufa, u dawk li esperjenzaw reazzjonijiet avversi kardjopulmonari preċedenti, ir-riskju ta' komplikazzjonijiet kardjovaskulari li jirriżultaw minn reazzjonijiet tal-infużjoni għandu jiġi kkunsidrat qabel trattament b'Ruxience u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib waqt l-għoti. Peress li tista' sseħħ l-ipotensjoni waqt l-infużjoni ta' rituximab, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' prodotti mediċinali antiipertensivi għal 12-il sieġha qabel l-infużjoni ta' Ruxience.

IRRs fil-pazjenti b'GPA, MPA u pemphigus vulgaris kienu konsistenti ma' dawk li deħru għall-pazjenti b'artrite reumatika fil-provi kliniċi u fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.8).

Disturbi fil-qalb

Angina pectoris, aritmiji kardijaċi bħal aġitazzjoni u fibrillazzjoni atrijali, insuffiċjenza tal-qalb u/jew infart mijokardijaku seħħew f'pazjenti ttrattati b'rituximab. Għalhekk, pazjenti bi storja ta' mard kardijaku għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib (ara Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, hawn fuq).

Infezzjonijiet

Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni ta' rituximab u l-għarfien li ċ-ċelloli B għandhom irwol importanti biex iżommu rispons immuni normali, il-pazjenti għandhom riskju miżjud ta' infezzjoni wara terapija b'rituximab (ara sezzjoni 5.1). Jistgħu jseħhu infezzjonijiet serji, inkluż fatalitajiet, waqt terapija b'rituximab (ara sezzjoni 4.8). Ruxience m'għandux jingħata lil pazjenti b'infezzjoni attiva u severa (eż. tuberkulożi, sepsi u infezzjonijiet opportunistiċi, ara sezzjoni 4.3) jew pazjenti immunokompromessi b'mod sever (eż. fejn il-livelli ta' CD4 jew CD8 huma baxxi hafna). It-tobba għandhom jeżerċitaw il-kawtela meta jikkunsidraw l-użu ta' rituximab f'pazjenti bi storja ta' infezzjonijiet rikorrenti jew kroniċi jew b'kondizzjonijiet sottostanti li jistgħu jippreddisponu aktar lill-pazjenti għal infezzjoni serja, eż. ipogammaglobulinemija (ara sezzjoni 4.8). Huwa rakkomandat li l-livelli tal-immunoglobulina jiġu ddeterminati qabel il-bidu ta' trattament b'Ruxience.

Pazjenti li jirrapportaw sinjali u sintomi ta' infezzjoni wara terapija b'Ruxience għandhom jiġu evalwati minnufih u trattati kif xieraq. Qabel jingħataw kors sussegwenti ta' trattament b'Ruxience, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati mill-ġdid għal kwalunkwe riskju potenzjali għall-infezzjonijiet.

Ġew irrappurtati każijiet rari hafna ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) fatali wara l-użu ta' rituximab għat-trattament ta' artrite reumatika u mard awotimmuni inkluż Lupus Erythematosus Sistemiku (SLE, Systemic Lupus Erythematosus) u vaskulite.

Infezzjonijiet tal-epatite B

Ġew irrappurtati każijiet ta' riattivazzjoni tal-epatite B, inkluż dawk b'riżultat fatali, f'pazjenti b'artrite reumatika, GPA u MPA li jirċievu rituximab.

Għandu jsir skrinjar tal-virus tal-epatite B (HBV) fil-pazjenti kollha qabel il-bidu ta' trattament b'Ruxience. Tal-inqas dan għandu jinkludi status tal-HBsAg u status tal-HBcAb. Dawn jistgħu jiġu kkumplementati minn markaturi xierqa oħra skont il-linji gwida lokali. Pazjenti b'marda tal-epatite B attiva m'għandhomx jiġu ttrattati b'rituximab. Pazjenti b'seroloġija tal-epatite B pozittiva (jew HBsAg jew HBcAb) għandhom jikkonsultaw esperti tal-mard tal-fwied qabel il-bidu tat-trattament u għandhom jiġu mmonitorjati u mmaniġġjati skont standards mediċi lokali biex jipprevjenu r-riattivazzjoni tal-epatite B.

Newtropenja tard

Kejjel in-newtrofili fid-demmm qabel kull kors ta' Ruxience, u regolarment sa 6 xhur wara l-waqfien tat-trattament, u ma' sinjali jew sintomi ta' infezzjoni (ara sezzjoni 4.8).

Reazzjonijiet tal-ġilda

Ġew irrappurtati reazzjonijiet tal-ġilda severi bħal Nekroliżi Epidermali Tossika (sindrome ta' Lyell), u sindrome ta' Stevens-Johnson, xi wħud b'riżultat fatali (ara sezzjoni 4.8). F'każ ta' avveniment bħal dan b'relazzjoni suspettata ma' Ruxience, it-trattament għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Immunizzazzjoni

It-tobba għandhom jirrevedu l-istatus tat-tilqim tal-pazjent u l-pazjenti għandhom, jekk possibbli, jingħataw it-tilqim kollu li jkunu qabżu skont il-linji gwida tal-immunizzazzjoni attwali qabel ma jibdwu terapija b'Ruxience. It-tilqim għandu jitlesta tal-inqas 4 ġimgħat qabel l-ewwel għoti ta' Ruxience.

Is-sigurtà tal-immunizzazzjoni b'vaċċini virali hajjin wara terapija b'rituximab ma ġietx studjata. Għalhekk, tilqim b'vaċċini tal-virus hajjin mhux rakkomandat waqt li l-pazjent ikun fuq Ruxience jew waqt tnaqqis b'mod periferiku taċ-ċellola B.

Pazjenti ttrattati b'Ruxience jistgħu jirċievu tilqim mhux haj. Madankollu, jistgħu jitnaqqsu r-rati ta' rispons għal vaċċini mhux hajjin. Fi prova randomizzata, pazjenti b'artrite reumatika ttrattati b'rituximab u methotrexate kellhom rati ta' rispons komparabbli għall-antigen tat-tetnu rtirat (39% kontra 42%), rati mnaqqsa għal vaċċin ta' polisakkaridu pnemkokkali (43% kontra 82% għal tal-inqas 2 serotipi tal-antikorp pnemkokkali), u neoantigen KLH (47% kontra 93%), meta ngħata 6 xhur wara rituximab meta mqabbel ma' pazjenti li rċievu methotrexate biss. Jekk ikun meħtieġ

tilqim mhux ħaj waqt li jirċievu terapija b'rituximab, dawn għandhom jitlestew tal-inqas 4 ġimgħat qabel il-bidu tal-kors li jmiss ta' rituximab.

Fl-esperjenza globali ta' trattament ripetut b'rituximab għal sena f'artrite rewmatika, il-proporzjonijiet ta' pazjenti b'titri tal-antikorp pożittivi kontra *S. pneumoniae*, influwenza, gattone, rubella, variċella u tosojje tat-tetnu kienu ġeneralment simili għall-proporzjonijiet fil-linja bażi.

Użu konkomitanti/sekwenzjali ta' DMARDs oħra f'artrite rewmatika

L-użu konkomitanti ta' Ruxience u terapiji antirewmatici hliet dawk speċifikati taħt l-indikazzjoni u l-pożoloġija ta' artrite rewmatika mhux rakkomandat.

Hemm *data* limitata mill-provi kliniċi sabiex tiġi vvalutata bis-sħiħ is-sigurtà tal-użu sekwenzjali ta' DMARDs oħra (inkluż inibituri tat-TNF u bijoloġiċi oħra) wara rituximab (ara sezzjoni 4.5). Id-*data* disponibbli tindika li r-rata ta' informazzjoni klinikament rilevanti ma tinbidilx meta terapiji bħal dawn jintużaw f'pazjenti li ġew ittrattati preċedentement b'rituximab, madankollu l-pazjenti għandhom jiġu osservati mill-qrib għal sinjali ta' infezzjoni jekk jintużaw aġenti bijoloġiċi u/jew DMARDs wara terapija b'rituximab.

Tumur malinn

Mediċini immunomodulatorji jistgħu jżidu r-riskju ta' tumur malinn. Madankollu, id-*data* disponibbli ma tissuggerixxix riskju akbar ta' tumuri malinni għal rituximab użat f'indikazzjonijiet awtoimmuni aktar mir-riskju ta' tumuri malinni diġà assoċjat mal-kondizzjoni awtoimmuni sottostanti.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Bhalissa, hemm *data* limitata dwar interazzjonijiet mediċinali possibbli b'rituximab.

F'pazjenti b'CLL, l-għoti flimken ma' rituximab ma deherx li kellu effett fuq il-farmakokinetika ta' fludarabine jew cyclophosphamide. Barra minn hekk, ma kien hemm l-ebda effett apparenti ta' fludarabine u cyclophosphamide fuq il-farmakokinetika ta' rituximab.

L-għoti flimkien ma' methotrexate ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' rituximab f'pazjenti b'artrite rewmatika.

Pazjenti b'titri tal-antikorp kontra l-ġurdien tal-bniedem (HAMA, human anti-mouse antibody) jew antikorp kontra l-mediċina (ADA, anti-drug antibody) jista' jkollhom reazzjonijiet allergiċi jew ta' sensitività eċċessiva meta jiġu ttrattati b'antikorpi dijanjostiċi jew monoklonali terapewtiċi oħra.

F'pazjenti b'artrite rewmatika, 283 pazjent irċiew terapija sussegwenti b'DMARD bijoloġika wara rituximab. F'dawn il-pazjenti, ir-rata ta' infezzjoni klinikament rilevanti waqt li kienu fuq rituximab kienet 6.01 għal kull 100 sena ta' pazjent meta mqabbel ma' 4.97 għal kull 100 sena ta' pazjent wara trattament bid-DMARD bijoloġika.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Minħabba ż-żmien ta' ritenzjoni twil ta' rituximab f'pazjenti bi tnaqqis taċ-ċellola B, nisa li jistgħu joħroġu tqal għandhom jużaw metodi ta' kontraċettiv effettiv waqt u sa 12-il xahar wara t-trattament b'Ruxience.

Tqala

L-immunoglobini ta' IgG huma maghrufa li jaqsmu l-barriera tal-plaċenta.

Il-livelli taċ-ċellola B fit-trabi tat-twelid tal-bniedem wara esponiment tal-omm għal rituximab ma g'ewx studjati fil-provi kliniċi. M'hemmx *data* adegwata u kkontrollata tajjeb minn studji f'nisa tqal, madankollu g'ew irrappurtati tnaqqis temporanju taċ-ċellola B u linfocitopenija f'xi trabi tat-twelid li twieldu lil ommijiet esposti għal rituximab waqt it-tqala. G'ew osservati effetti simili fi studji f'annimali (ara sezzjoni 5.3). Għal dawn ir-raġunijiet Ruxience m'għandux jingħata lil nisa tqal hlief jekk il-benefiċċju possibbli jkun akbar mir-riskju potenzjali.

Treddiġh

Data limitata dwar l-eliminazzjoni ta' rituximab fil-halib tas-sider tissuġġerixxi konċentrazzjonijiet baxxi ħafna ta' rituximab fil-halib (doża relattiva fit-trabita' inqas minn 0.4%). Ftit każijiet ta' segwitu ta' trabi mreddgħa jiddeskrivu tkabbir u żvilupp normali sa sentejn Madankollu, peress li din id-*data* hija limitata u r-riżultati fit-tul ta' trabi mreddgħa għadhom mhumiex maghrufa, it-treddiġh mhuwiex rakkomandat waqt it-trattament b'rituximab u idealment għal 6 xhur wara t-trattament b'rituximab.

Fertilità

Studji f'annimali ma wrewx effetti detrimentali ta' rituximab fuq l-organi tar-riproduzzjoni.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti ta' rituximab fuq il-hila biex issuq u thaddem magni, għalkemm l-attività farmakoloġika u r-reazzjonijiet avversi rrappurtati s'issa jissuġġerixxu li rituximab m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Esperjenza minn limfoma mhux ta' Hodgkin u lewkimja linfocitika kronika fl-adulti

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà globali ta' rituximab f'limfoma mhux ta' Hodgkin u CLL huwa bbażat fuq *data* minn pazjenti minn provi kliniċi u minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Dawn il-pazjenti g'ew ittrattati jew b'monoterapija ta' rituximab (bħala trattament ta' induzzjoni jew trattament ta' manteniment wara trattament ta' induzzjoni) jew flimkien mal-kimoterapija.

Ir-reazzjonijiet avversi (ADRs, adverse drug reactions) li g'ew osservati bl-aktar mod frekwenti f'pazjenti li rċievew rituximab kienu IRRs li seħhew fil-maġġoranza tal-pazjenti matul l-ewwel infużjoni. L-inċidenza ta' sintomi relatati mal-infużjoni tonqos sostanzjalment b'infużjonijiet sussegwenti u inqas minn 1 % wara tmien doži ta' rituximab.

Seħhew avvenimenti infettivi (l-aktar batteriċi u virali) f'madwar 30-55 % tal-pazjenti waqt il-provi kliniċi f'pazjenti b'NHL u f'30-50 % tal-pazjenti waqt il-provi kliniċi f'pazjenti b'CLL.

Ir-reazzjonijiet avversi serji li g'ew irrappurtati jew osservati bl-aktar mod frekwenti kienu:

- IRRs (inkluż sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini, sindrome ta' liži tat-tumur), ara sezzjoni 4.4.
- Infezzjonijiet, ara sezzjoni 4.4.
- Avvenimenti kardjovaskulari, ara sezzjoni 4.4.

ADRs serji ohra rrappurtati jinkludu riattivazzjoni tal-epatite B u PML (ara sezzjoni 4.4).

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Il-frekwenzi tal-ADRs irrappurtati b' rituximab waħdu jew flimkien mal-kimoterapija huma miġbura fil-qosor f' Tabella 3. Il-frekwenzi huma definiti bhala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$) u mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F' kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji mnizzla l-ewwel.

L-ADRs identifikati biss waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq, u li ma setgħetx tiġi stmata l-frekwenza tagħhom, huma elenkati taht "mhux maghruf".

Tabella 3 ADRs irrappurtati fi provi kliniċi jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq f' pazjenti b' marda ta' NHL u CLL ittrattati b' monoterapija/manteniment ta' rituximab jew flimkien mal-kimoterapija

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux Maghruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	infezzjonijiet batteriċi, infezzjonijiet virali, +bronkite	sepsi, +pulmonite, +infezzjoni bid-deni, +hruq ta' Sant' Antnin, +infezzjoni fl-apparat respiratorju, infezzjonijiet fungali, infezzjonijiet ta' etjoloġija mhux maghrufa, +bronkite akuta, +sinusite, epatite B ¹		infezzjoni virali serja ² , Pneumocystis jirovecii	PML	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	newtropenja, lewkopenija, +newtropenja bid-deni, +tromboċitopenja	anemija, +panċitopenija, +granuloċitopenija	disturbi tal-koagulazzjoni, anemija aplastika, anemija emolitika, linfadenopatija		żieda temporanja fil-livelli ta' IgM fis-seru ³	newtropenja tard ³
Disturbi fis-sistema immuni	reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ⁴ , anġjoedema	sensittività eċċessiva		anafilassi	sindrome ta' liži tat-tumur, sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini ⁴ , mard tas-seru	tromboċitopenja reversibbli akuta relatata mal-infużjoni ⁴
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		iperglicemija, tnaqqis fil-piż, edema periferali, edema tal-wiċċ, żieda fil-LDH, ipokalcemija				
Disturbi psikjatriċi			depressjoni, nervożità			
Disturbi fis-sistema nervuza		paresteżija, ipoesteżija, aġitazzjoni, insomnja, vażodilatazzjoni, sturdament, ansjetà	disġewsja		newropatija periferali, paralizi tan-nervituri fil-wiċċ ⁵	newropatija kranjali, telf ta' sensi oħra ⁵
Disturbi fl-ghajnejn		disturb tad-dmugh, konguntivite			telf sever tal-vista ⁵	

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux Maghruf
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		żanzin fil-widnejn, uġigh fil-widnejn				telf tas-smigh ⁵
Disturbi fil-qalb		+infart mijokardijaku ^{4 u 6} , aritmija, +fibrillazzjoni atrijali, takkikardija, +disturb kardijaku	+insuffiċjenza ventrikolari tax-xellug, +takkikardija supraventrikolari, +takkikardija ventrikolari, +anġina, +iskemija mijokardijaka, bradikardija	disturbi fil-qalb severi ^{4 u 6}	insuffiċjenza tal-qalb ^{4 u 6}	
Disturbi vaskulari		ipertensjoni, ipotensjoni ortostatika, ipotensjoni			vaskulite (l-aktar tal-ġilda), vaskulite lewkoċitoklastika	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		bronkospazmu ⁴ , marda respiratorja, uġigh fis-sider, dispnea, zieda fis-soghla, rinite	ażma, bronchiolitis obliterans, disturb tal-pulmun, ipoksja	marda interstizjali tal-pulmun ⁷	insuffiċjenza respiratorja ⁴	infiltrazzjoni tal-pulmun
Disturbi gastro-intestinali	nawsja	rimentar, dijarea, uġigh addominali, disfagġija, stomatite, stitikezza, dispepsja, anoressija, irritazzjoni fil-gerżuma	tkabbir tal-addome		perforazzjoni gastrointestinali ⁷	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	prurite, raxx, +alopecġja	urtikarja, għaraq, għaraq billejl, +disturb fil-ġilda			reazzjonijiet tal-ġilda bullużi severi, sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolizi epidermali tossika (sindrome ta' Lyell) ⁷	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		ipertonija, mijalġija, artralġija, uġigh fid-dahar, uġigh fl-għonq, uġigh				
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja					insuffiċjenza tal-kliwi ⁴	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	deni, sirdat, astenija, uġigh ta' ras	uġigh tat-tumur, fwawar, thossok ma tiflahx, sindrome ta' riħ, +gheja, +roghda, +insuffiċjenza ta' hafna organi ⁴	uġigh fis-sit tal-infuzjoni			

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux Maghruf
Investigazzjoni jiet	tnaqqis fil-livelli tal-IgG					
<p>Għal kull terminu, l-għadd tal-frekwenza kien ibbażat fuq reazzjonijiet tal-grad kollha (minn hafif sa sever), hliet għal termini mmarkati b'"+"" fejn l-għadd tal-frekwenza kien ibbażat biss fuq reazzjonijiet severi (≥ grad 3 tal-kriterji tat-tossicità komuni ta' NCI). Hija rrapportata biss l-ogħla frekwenza li giet osservata fil-provi.</p> <ol style="list-style-type: none"> tinkludi riattivazzjoni u infezzjonijiet primarji; il-frekwenza bbażata fuq kors R-FC f' CLL rikaduta/refrattorja ara wkoll is-sezzjoni ta' infezzjoni hawn taht ara wkoll is-sezzjoni ta' reazzjonijiet avversi ematoloġiċi hawn taht ara wkoll is-sezzjoni ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni hawn taht. Huwa f'każijiet rari li ġew irrappurtati każijiet fatali. sinjali u sintomi ta' newropatija kranjali. Sehhet f'hinijiet varji sa diversi xhur wara t-tmiem tat-terapija ta' rituximab. osservati prinċipalment f'pazjenti b'kondizzjoni kardijaka preċedenti u/jew kimoterapija kardjotossika u kienu assoċjati l-aktar ma' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni tinkludi każijiet fatali 						

It-termini li ġejjin ġew irrappurtati bħala avvenimenti avversi waqt il-provi kliniċi, madankollu, ġew irrappurtati b'incidenza simili jew aktar baxxa fil-fergħat ta' rituximab meta mqabbel mal-fergħat ta' kontroll: ematotossicità, infezzjoni newtopenika, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, disturb tas-sensi, deni.

Sinjali u sintomi li jissuġġerixxi reazzjoni relatata mal-infużjoni ġew irrappurtati f'aktar minn 50 % tal-pazjenti fil-provi kliniċi, u deheru l-aktar waqt l-ewwel infużjoni, normalment fl-ewwel siegħa sa saġhtejn. Dawn is-sintomi kienu jikkonsistu l-aktar minn deni, sirdat u tertir. Sintomi oħra kienu jinkludu fwawar, anġioedema, bronkospażmu, rimettar, nawsja, urtikarja/raxx, għeja, uġiġh ta' ras, irritazzjoni fil-gerżuma, rinite, prurite, uġiġh, takkikardija, ipertensjoni, ipotensjoni, dispnea, dispepsja, astenija u karatteristiċi ta' sindrome ta' liži tat-tumur. Sehħew reazzjonijiet relatati mal-infużjoni severi (bħal bronkospażmu, ipotensjoni) f'sa 12 % tal-każijiet.

Reazzjonijiet addizzjonali rrapportati f'xi każijiet kienu infart mijokardijaku, fibrillazzjoni atrijali, edema pulmonari u tromboċitopenja riversibbli akuta. Ġie rrapportat aggravar ta' kondizzjonijiet kardijaci preeżistenti bħal angina pectoris jew insuffiċjenza tal-qalb kongestiva jew disturb fil-qalb severi (insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardijaku, fibrillazzjoni atrijali), edema pulmonari, insuffiċjenza ta' hafna organi, sindrome ta' liži tat-tumur, sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini, insuffiċjenza tal-kliewi, u insuffiċjenza respiratorja bi frekwenzi aktar baxxi jew mhux maghrufa. L-incidenza ta' sintomi relatati mal-infużjoni naqset sostanzjalment b'infużjonijiet sussegwenti u hija < 1% tal-pazjenti mat-tmien ċiklu ta' trattament (li fih) rituximab.

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Infezzjonijiet

Rituximab inaqqas it-tnaqqis taċ-ċellola B f'madwar 70-80 % tal-pazjenti, iżda kien assoċjat ma' immunoglobulini fis-seru mnaqqsa f'minoranza ta' pazjenti biss.

Infezzjonijiet ta' candida lokalizzati kif ukoll Ħruq ta' Sant'Antnin ġew irrappurtati b'incidenza oghla fil-fergħa li fiha rituximab tal-istudji randomizzati. Ġew irrappurtati infezzjonijiet severi f'madwar 4 % tal-pazjenti ttrattati b'monoterapija ta' rituximab. Ġew osservati frekwenzi oghla ta' infezzjonijiet b'mod ġenerali inkluz infezzjonijiet ta' grad 3 jew 4, waqt trattament ta' manteniment b'rituximab sa sentejn meta mqabbel mal-osservazzjoni. Ma kien hemm l-ebda tossicità kumulattiva f'termini ta' infezzjonijiet irrappurtati matul perjodu ta' trattament ta' sentejn. Barra minn hekk, bi trattament b'rituximab ġew irrappurtati infezzjonijiet virali serji oħra jew ġodda, riattivati jew aggravati, li xi wħud minnhom kienu fatali. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rċivew rituximab flimkien mal-kimoterapija jew bħala parti minn trapjant ta' ċelloli staminali ematopojetiċi. Eżempji ta' dawn l-infezzjonijiet virali serji huma infezzjonijiet ikkawżati mill-virus tal-herpes (Ċitomegalovirus, Virus tal-Varicella Zoster u Virus tal-Herpes Simplex), virus JC (lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML)) u virus tal-epatite C. Fil-provi kliniċi ġew irrappurtati wkoll każijiet ta' PML fatali

li sehhew wara progressjoni tal-marda u trattament mill-gdid. Ġew irrappurtati każijiet ta' riattivazzjoni tal-epatite B, li l-maġġoranza tagħhom kienu f'pazjenti li rċivew rituximab flimkien ma' kimoterapija ċitotossika. F'pazjenti b'CLL rikaduta/refrattorja, l-inċidenza ta' infezzjoni tal-epatite B ta' grad 3/4 (riattivazzjoni u infezzjoni primarja) kienet 2 % f'R-FC kontra 0 % f'FC. Il-progressjoni ta' sarkoma ta' Kaposi giet osservata f'pazjenti esposti għal rituximab b'sarkoma ta' Kaposi diġà eżistenti. Dawn il-każijiet sehhew f'indikazzjonijiet mhux approvati u l-maġġoranza tal-pazjenti kienu pożittivi għall-HIV.

Reazzjonijiet avversi ematoloġiċi

Fi provi kliniċi b'monoterapija ta' rituximab li nġhatat għal 4 ġimġhat, sehhew anormalitajiet ematoloġiċi f'minoranza ta' pazjenti u normalment kienu hfief u reversibbli. Ġiet irrappurtata newtropsenja severa (grad 3/4) f'4.2 %, anemija f'1.1 % u tromboċitopenja f'1.7 % tal-pazjenti. Waqt trattament ta' manteniment b'rituximab sa sentejn, ġew irrappurtati lewkopenja (5% kontra 2%, grad 3/4) u newtropsenja (10% kontra 4%, grad 3/4) b'inċidenza oġhla meta mqabbel mal-osservazzjoni. L-inċidenza tat-tromboċitopenja kienet baxxa (< 1%, grad 3/4) u ma kinitx differenti bejn il-fergħat tat-trattament. Waqt il-kors tat-trattament fi studji b'rituximab flimkien mal-kimoterapija, ġew irrappurtati lewkopenja ta' grad 3/4 (R-CHOP 88% kontra CHOP 79%, R-FC 23% kontra FC 12%), newtropsenja (R-CVP 24% kontra CVP 14%; R-CHOP 97% kontra CHOP 88%, R-FC 30% kontra FC 19% f'CLL li ma gietx ittrattata preċedentement), panċitopenja (R-FC 3% kontra FC 1% f'CLL li ma gietx ittrattata preċedentement) normalment bi frekwenzi oġhla meta mqabbel mal-kimoterapija waħidha. Madankollu, l-inċidenza oġhla ta' newtropsenja f'pazjenti ttrattati b'rituximab u l-kimoterapija ma kinitx assoċjata ma' inċidenza oġhla ta' infezzjonijiet u infestazzjonijiet meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati bil-kimoterapija waħidha. Studji f'CLL li ma gietx ittrattata preċedentement u rikaduta/refrattorja stabbilixxew li f'sa 25 % tal-pazjenti ttrattati b'R-FC, in-newtropsenja giet imtawla (definita bħala għadd ta' newtrofili li baqa' taħt $1 \times 10^9/L$ bejn jum 24 u 42 wara l-aħħar doża) jew sehhet b'bidu tard (definita bħala għadd ta' newtrofili taħt $1 \times 10^9/L$ aktar tard minn 42 jum wara l-aħħar doża f'pazjenti bl-ebda newtropsenja mtawla preċedenti jew li rkupraw qabel jum 42) wara trattament b'rituximab u FC. Ma kien hemm l-ebda differenza rrappurtata għall-inċidenza ta' anemija. Ġew irrappurtati xi każijiet ta' newtropsenja tard li sehhet aktar minn erba' ġimġhat wara l-aħħar infużjoni ta' rituximab. Fl-istudju tal-ewwel linja tas-CLL, pazjenti ta' Binet stadju C esperjenzaw aktar avvenimenti avversi fil-fergħa ta' R-FC meta mqabbel mal-fergħa ta' FC (R-FC 83% kontra FC 71%). Fl-istudju tas-CLL rikaduta/refrattorja, giet irrappurtata tromboċitopenja ta' grad 3/4 fi 11 % tal-pazjenti fil-grupp ta' R-FC meta mqabbel ma' 9 % tal-pazjenti fil-grupp ta' FC.

Fl-istudji ta' rituximab f'pazjenti b'makroglobulinemija ta' Waldenstrom, ġew osservati żidiet temporanji fil-livelli ta' IgM fis-seru wara l-bidu tat-trattament, li jistgħu jkunu assoċjati ma' iperviskożità u sintomi relatati. Iż-żieda temporanja fl-IgM normalment irritornat għall-inqas livell tal-linja bażi fi żmien 4 xhur.

Reazzjonijiet avversi kardjovaskulari

Ġew irrappurtati reazzjonijiet kardjovaskulari waqt provi kliniċi b'monoterapija ta' rituximab fi 18.8 % tal-pazjenti bl-ipotensjoni u l-ipertensjoni bħala l-avvenimenti li ġew irrappurtati bl-aktar mod frekwenti. Ġew irrappurtati każijiet ta' aritmija ta' grad 3 jew 4 (inkluż takkikardija ventrikolari u supraventrikolari) u angina pectoris waqt l-infużjoni. Waqt trattament ta' manteniment, l-inċidenza ta' disturbi fil-qalb ta' grad 3/4 kienet komparabbli bejn il-pazjenti ttrattati b'rituximab u l-osservazzjoni. Avvenimenti kardijaċi ġew irrappurtati bħala avvenimenti avversi serji (inkluż fibrillazzjoni atrijali, infart mijokardijaku, insuffiċjenza ventrikolari tax-xellug, iskemija mijokardijaka) fi 3 % tal-pazjenti ttrattati b'rituximab meta mqabbel ma' < 1 % fuq l-osservazzjoni. Fi studji li jevalwaw rituximab flimkien mal-kimoterapija, l-inċidenza ta' aritmiji kardijaċi ta' grad 3 u 4, l-aktar aritmiji supraventrikolari bħal takkikardija u aġitazzjoni/fibrillazzjoni atrijali, kienu oġhla fil-grupp ta' R-CHOP (14-il pazjent, 6.9%) meta mqabbel mal-grupp ta' CHOP (3 pazjenti, 1.5%). Dawn l-aritmiji kollha jew sehhew fil-kuntest ta' infużjoni ta' rituximab jew kienu assoċjati ma' kondizzjonijiet li jippreddisponu bħal deni, infezzjoni, infart mijokardijaku akut jew marda respiratorja u kardjovaskulari diġà eżistenti. Ma giet osservata l-ebda differneza bejn il-grupp ta' R-CHOP u CHOP fl-inċidenza ta' avvenimenti kardijaċi oħra ta' grad 3 u 4 inkluż insuffiċjenza tal-qalb, marda mijokardijaka u manifestazzjonijiet ta' marda tal-arterja koronarja. F'CLL, l-inċidenza globali ta' disturbi fil-qalb ta'

grad 3 jew 4 kienet baxxa kemm fl-istudju tal-ewwel linja (4% R-FC, 3% FC) kif ukoll fl-istudju tar-rikaduta/refrattorja (4% R-FC, 4% FC).

Sistema respiratorja

Ġew irrappurtati każijiet ta' mard interstizjali tal-pulmun, xi wħud b'riżultat fatali.

Disturbi newroloġiċi

Waqt il-perjodu tat-trattament (fazi ta' trattament ta' induzzjoni li tinkludi R-CHOP għal massimu ta' tmien ċikli), erba' pazjenti (2%) ittrattati b'R-CHOP, kollha b'fatturi ta' riskju kardjovaskulari, esperjenzaw aċċidenti ċerebrovaskulari tromboemboliċi waqt l-ewwel ċiklu ta' trattament. Ma kien hemm l-ebda differenza bejn il-gruppi tat-trattament fl-inċidenza ta' avvenimenti tromboemboliċi oħra. B'kuntrast, tliet pazjenti (1.5%) kellhom avvenimenti ċerebrovaskulari fil-grupp ta' CHOP, li kollha seħhew matul il-perjodu ta' segwitu. F'CLL, l-inċidenza globali ta' disturbi fis-sistema nervuża ta' grad 3 jew 4 kienet baxxa kemm fl-istudju tal-ewwel linja (4% R-FC, 4% FC) kif ukoll fl-istudju tar-rikaduta/refrattorja (3% R-FC, 3% FC).

Ġew irrappurtati każijiet ta' sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome) / sindrome ta' lewkoenċefalopatija posterjuri reversibbli (RPLS, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome). Is-sinjali u s-sintomi kienu jinkludu disturbi viżivi, uġiġħ ta' ras, aċċessjonijiet, u stat mentali mibdul, bi jew mingħajr ipertensjoni assoċjata. Dijanjożi ta' PRES/RPLS teħtieġ konferma permezz ta' immaġni tal-moħħ. Il-każijiet irrappurtati kellhom fatturi ta' riskju rikonoxxuti għal PRES/RPLS, inkluż il-marda sottostanti tal-pazjenti, ipertensjoni, terapija immunosoppressiva u/jew kimoterapija.

Disturbi gastro-intestinali

Ġiet osservata perforazzjoni gastrointestinali li f'xi każijiet twassal għall-mewt f'pazjenti li rċievew rituximab għat-trattament ta' limfoma mhux ta' Hodgkin. Fil-maġġoranza ta' dawn il-każijiet, rituximab ingħata mal-kimoterapija.

Livelli tal-IgG

Fil-prova klinika li evalwat it-trattament ta' manteniment b'rituximab f'limfoma follikulari rikaduta/refrattorja, il-livelli medjani tal-IgG kienu taħt il-limitu aktar baxx tan-normal (LLN) (< 7 g/L) wara trattament ta' induzzjoni kemm fil-grupp ta' osservazzjoni kif ukoll ta' rituximab. Fil-grupp tal-osservazzjoni, il-livell tal-IgG medjan żdied b'mod sussegwenti għal 'il fuq mil-LLN, iżda baqa' kostanti fil-grupp ta' rituximab. Il-proporzjon ta' pazjenti b'livelli ta' IgG inqas mil-LLN kien madwar 60 % fil-grupp ta' rituximab matul il-perjodu ta' trattament ta' sentejn, filwaqt li naqas fil-grupp ta' osservazzjoni (36% wara sentejn).

Ġie osservat numru żgħir ta' każijiet spontanji u mil-letteratura ta' ipogammaglobulinemija f'pazjenti pedjatriċi ttrattati b'rituximab, f'xi każijiet severa u li teħtieġ terapija ta' sostituzzjoni bil-immunoglobulini fit-tul. Il-konsegwenzi ta' tnaqqis fit-tul taċ-ċellola B f'pazjenti pedjatriċi mhumiex magħrufa.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

F'każijiet rari ħafna ġew irrappurtati Nekroliżi Epidermali Tossika (sindrome ta' Lyell) u sindrome ta' Stevens-Johnson, xi wħud b'riżultat fatali.

Monoterapija ta' rituximab f'subpopolazzjonijiet ta' pazjenti

Anzjani (≥ 65 sena)

L-inċidenza tal-ADRs tal-grad kollha u ADR ta' grad 3/4 kienet simili f'pazjenti anzjani meta mqabbel ma' pazjenti iżgħar fl-età (< 65 sena).

Marda ta' massa kbira

Kien hemm inċidenza oġhla ta' ADRs ta' grad 3/4 f'pazjenti b'marda ta' massa kbira milli f'pazjenti mingħajr marda ta' massa kbira (25.6% kontra 15.4%). L-inċidenza ta' ADRs ta' kwalunkwe grad kienet simili f'dawn iż-żewġ gruppi.

Trattament mill-ġdid

Il-perċentwal ta' pazjenti li rrapportaw ADRs ma' trattament mill-ġdid b'aktar korsijiet ta' rituximab kien simili għall-perċentwal ta' pazjenti li rrapportaw ADRs ma' esponiment inizjali (ADRs ta' kwalunkwe grad u grad 3/4).

Terapija kombinata ta' rituximab f' subpopolazzjonijiet ta' pazjenti

Anzjani (≥ 65 sena)

L-inċidenza ta' avvenimenti avversi tad-demem u linfatiċi ta' grad 3/4 kienet oġġla f' pazjenti anzjani meta mqabbel ma' pazjenti iżgħar fl-età (< 65 sena), b'CLL li ma gietx ittrattata qabel jew rikaduta/refrattarja.

Esperjenza minn DLBCL/BL/BAL/BLL f' pazjenti pedjatriċi

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Twettaq studju b'aktar minn ċentru wiehed, *open-label* u *randomised* ta' kimoterapija ta' Lymphome Malin B (LMB) b'rituximab jew mingħajru f' pazjenti pedjatriċi (minn età ta' ≥ 6 xhur sa < 18 -il sena) b'DLBCL/BL/BAL/BLL pożittivi għal CD20 fi stadju avanzat li ma kinux ittrattati fil-passat.

Total ta' 309 pazjenti pedjatriċi rċevew rituximab u kienu inklużi fil-popolazzjoni tal-analiżi tas-sigurtà. Pazjenti pedjatriċi *randomised* għall-grupp ta' kimoterapija ta' LMB b'rituximab, jew irreġistrati fil-parti ta' grupp wiehed tal-istudju, ingħataw rituximab b'doża ta' 375 mg/m² BSA u rċevew total ta' sitt infużjonijiet IV ta' rituximab (tnejn matul kull wiehed miż-żewġ korsijiet ta' induzzjoni u wiehed matul kull wiehed miż-żewġ korsijiet ta' konsolidazzjoni tal-iskema ta' LMB).

Il-profil tas-sigurtà ta' rituximab f' pazjenti pedjatriċi (minn età ta' ≥ 6 xhur sa < 18 -il sena) b'DLBCL/BL/BAL/BLL pożittivi għal CD20 fi stadju avanzat li ma kinux ittrattati fil-passat kien ġeneralment konsistenti fit-tip, fin-natura u fis-severità mal-profil tas-sigurtà magħruf f' pazjenti adulti b' NHL u CLL. Iż-zieda ta' rituximab ma' kimoterapija ma wasslitx għal żieda fir-riskju ta' xi avvenimenti li jinkludu infezzjonijiet (inkluż sepsis) meta mqabbla ma' kimoterapija waħedha.

Esperjenza minn artrite reumatika

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà globali ta' rituximab f' artrite reumatika huwa bbażat fuq *data* minn pazjenti minn provi kliniċi u minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Il-profil tas-sigurtà ta' rituximab f' pazjenti b' artrite reumatika (RA) moderata sa severa hija miġbura fil-qosor fis-sezzjonijiet hawn taħt. Fil-provi kliniċi aktar minn 3100 pazjent irċievew tal-inqas kors ta' trattament wiehed u ġew segwiti għal perjodi li varjaw minn 6 xhur sa aktar minn 5 snin; madwar 2400 pazjent irċievew żewġ korsijiet ta' trattament jew aktar b'aktar minn 1000 li rċievew 5 korsijiet jew aktar. L-informazzjoni dwar is-sigurtà miġbura waqt esperjenza wara t-tqegħid fis-suq tirrifletti l-profil tar-reazzjonijiet avversi mistenni kif deher fil-provi kliniċi għal rituximab (ara sezzjoni 4.4).

Il-pazjenti rċievew 2 x 1000 mg ta' rituximab isseparati b'intervall ta' ġimagħtejn; flimkien ma' methotrexate (10-25 mg/ġimgħa). L-infużjonijiet ta' rituximab ingħataw wara infużjoni ġol-vini ta' 100 mg methylprednisolone; il-pazjenti rċievew ukoll trattament bi prednisone orali għal 15-il jum.

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati f' Tabella 4. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont l-aktar serju għall-inqas serju.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti meqjusa minhabba riċeviment ta' rituximab kienu IRRs. L-inċidenza globali ta' IRRs fil-provi kliniċi kienet 23 % bl-ewwel infużjoni u naqset b'infużjonijiet sussegwenti. IRRs serji ma kinux komuni (0.5% tal-pazjenti) u dehru l-aktar waqt il-kors inizjali. Minbarra r-reazzjonijiet avversi li dehru fi provi kliniċi ta' RA għal rituximab, ġew irrappurtati lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) (ara sezzjoni 4.4) u reazzjoni bħal ta' mard tas-seru waqt esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Tabella 4 Sommarju ta' reazzjonijiet avversi fi provi kliniċi jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq li seħħew f'pazjenti b'artrite rewmatika li rċiew rituximab

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux Maghrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina	bronkite, sinusite, gastroenterite, tinea pedis			PML, riattivazzjoni tal-epatite B	infezzjoni serja kkawżata minn virus ¹
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		newtropsenja ²		newtropsenja tard ³	reazzjoni bħal ta' mard tas-seru	
Disturbi fis-sistema immuni	⁴ reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (ipertensjoni, nawsja, raxx, deni, prurite, urtikarja, irritazzjoni fil-griżmejn, fwawar, ipotensjoni, rinite, episodji fejn toghla t-temperatura malajr, takkikardija, gheja, uġiġh orofaringeali, edema periferali, eritema)		⁴ reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (edema ġeneralizzata, bronkospazmu, tharhir, edema laringeali, edema anġionewrotika, prurite ġeneralizzata, anafilassi, reazzjoni anafilattojdi)			
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata						
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		iperkolesterolemija				
Disturbi psikjatriċi		depressjoni, ansjetà				
Disturbi fis-sistema nervuża	uġiġh ta' ras	paresteżija, migranja, sturdament, xjatika				
Disturbi fil-qalb				anġina pectoris, fibrillazzjoni atrijali, insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardijaku	aġitazzjoni atrijali	
Disturbi gastrointestinali		dispepsja, dijarea, rifluss gastroesofagali, ulċeri fil-halq, uġiġh fil-parti ta' fuq tal-addome				

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux Maghrufa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		alopecja			nekroliži tossika tal-epidermide (sindrome ta' Lyell), sindrome ta' Stevens-Johnson ⁶	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		artralġja / uġiġh muskoluskeletriku, osteoartrite, bursite				
Investigazzjonijiet	tnaqqis fil-livelli tal-IgM ⁵	tnaqqis fil-livelli tal-IgG ⁵				

1. Ara wkoll is-sezzjoni infezzjonijiet hawn taht.
2. Il-kategorija tal-frekwenza derivata minn valuri tal-laboratorju miġbura bhala parti minn monitoraġġ tal-laboratorju ta' rutina fil-provi kliniċi.
3. Il-kategorija tal-frekwenza derivata minn *data* ta' wara t-tqeghid fis-suq.
4. Reazzjonijiet li sehhew waqt jew fi żmien 24 siegħa tal-infużjoni. Ara wkoll reazzjonijiet relatati mal-infużjoni hawn taht. IRRs jistgħu jseħhu bhala riżultat ta' sensitività eċċessiva u/jew għall-mekkanizmu ta' azzjoni.
5. Tinkludi osservazzjonijiet miġbura bhala parti minn monitoraġġ tal-laboratorju ta' rutina. Tinkludi każijiet fatali.

Bosta korsijiet

Bosta korsijiet ta' trattament huma assoċjati ma' profil tal-ADR simili għal dak osservat wara l-ewwel esponiment. Ir-rata tal-ADRs kollha wara l-ewwel esponiment għal rituximab kienet l-ogħla matul l-ewwel 6 xhur u naqset fiż-żmien ta' wara. Dan huwa l-aktar attribwit għall-IRRs (l-aktar frekwenti waqt l-ewwel kors ta' trattament), aggravar ta' RA u infezzjonijiet, li kollha kemm huma kienu aktar frekwenti fl-ewwel 6 xhur tat-trattament.

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

L-ADRs l-aktar frekwenti wara riċeviment ta' rituximab fl-istudji kliniċi kienu IRRs (irreferi għal Tabella 4). Fost it-3189 pazjent ittrattati b'rituximab, 1135 (36%) esperjenzaw tal-inqas IRR waħda b'733/3189 (23%) tal-pazjenti li esperjenzaw IRR wara l-ewwel infużjoni tal-ewwel esponiment għal rituximab. L-inċidenza ta' IRRs naqset b'infużjonijiet sussegwenti. Fil-provi kliniċi inqas minn 1 % (17/3189) tal-pazjenti esperjenzaw IRR serja. Ma kien hemm l-ebda IRR ta' CTC Grad 4 u l-ebda mewta minhabba IRRs fil-provi kliniċi. Il-proporzjon ta' avvenimenti ta' CTC Grad 3 u ta' IRRs li wasslu għat-twaqqif naqsu skont il-kors u kienu rari minn kors 3 'il quddiem. Premedikazzjoni bi glukokortikoidi ġol-vini naqqset b'mod sinifikanti l-inċidenza u s-severità tal-IRRs (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Ġew irrappurtati IRRs severi b'riżultat fatali fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Fi prova mfassla biex tevalwa s-sigurtà ta' infużjoni ta' rituximab aktar rapida f'pazjenti b'artrite reumatika, pazjenti b'RA attiva moderata sa severa li ma esperjenzawx IRR serja waqt jew fi żmien 24 siegħa mill-ewwel infużjoni studjata tagħhom thallew jirċievu infużjoni ġol-vini ta' sagħtejn ta' rituximab. Pazjenti bi storja ta' reazzjoni tal-infużjoni serja għal terapija bijoloġika għal RA kienu esklużi mid-dhul. L-inċidenza, it-tipi u s-severità ta' IRRs kienu konsistenti ma' dik osservata storikament. Ma ġiet osservata l-ebda IRR serja.

Infezzjonijiet

Ir-rata globali ta' infezzjoni rrapportata minn provi kliniċi kienet madwar 94 għal kull 100 sena ta' pazjent f'pazjenti ttrattati b'rituximab. L-infezzjonijiet kienu l-aktar hfief sa moderati u kienu jikkonsistu l-aktar minn infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq u infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina. L-inċidenza ta' infezzjonijiet li kienu serji jew kienu jehtieġu antibijotiċi IV kienet madwar 4 għal kull 100 sena ta' pazjent. Ir-rata ta' infezzjonijiet serji ma wrietx xi zieda sinifikanti wara bosta korsijiet ta' rituximab. Ġew irrappurtati infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' isfel (inkluż pulmonite) waqt provi kliniċi, b'inċidenza simili fil-fergħat ta' rituximab meta mqabbel mal-fergħat ta' kontroll.

Fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq, kienu rrapportati infezzjonijiet serji kkawżati minn virus f'pazjenti b'RA ttrattati b'rituximab.

Ġew irrappurtati każijiet ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva b'riżultat fatali wara l-użu ta' rituximab għat-trattament ta' mard awtoimmuni. Dan jinkludi artrite rewmatika u mard awtoimmuni off-label, inkluż Lupus Erythematosus Sistemiku (SLE) u vaskulite.

F'pazjenti b'limfoma ta' Hodgkin li rċewew rituximab flimkien ma' kimoterapija ċitotossika, ġew irrappurtati każijiet ta' riattivazzjoni tal-epatite B (ara limfoma mhux ta' Hodgkin). Ġiet irrappurtata wkoll riattivazzjoni ta' infezzjoni tal-epatite B f'każijiet rari hafna f'pazjenti b'artrite rewmatika li rċewew rituximab (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet avversi kardjovaskulari

Ġew irrappurtati reazzjonijiet kardijaċi serji b'rata ta' 1.3 għal kull 100 sena ta' pazjent fil-pazjenti ttrattati b'rituximab meta mqabbel ma' 1.3 għal kull 100 sena ta' pazjent fil-pazjenti ttrattati bil-plaċebo. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti li esperjenzaw reazzjonijiet kardijaċi (kollha jew serji) ma' zdidux ma' bosta korsijiet.

Avvenimenti newroloġiċi

Ġew irrappurtati każijiet ta' sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome)/sindrome ta' lewkoenċefalopatija posterjuri riversibbli (RPLS-reversible posterior leukoencephalopathy). Is-sinjali u s-sintomi kienu jinkludu disturbi viżivi, uġiġh ta' ras, aċċessjonijiet, u stat mentali mibdul, bi jew minghajr ipertensjoni assoċjata. Dijanjożi ta' PRES/RPLS tehtieg konferma permezz ta' immaġni tal-moħħ. Il-każijiet irrappurtati kellhom fatturi ta' riskju rikonoxxuti għal PRES/RPLS, inkluż il-marda sottostanti tal-pazjenti, ipertensjoni, terapija immunosoppressiva u/jew kimoterapija.

Newtropsenja

Ġew osservati avvenimenti ta' newtropsenja bi trattament b'rituximab, li l-maġġoranza tagħhom kienu hfief jew moderati fis-severità. In-newtropsenja tista' sseħħ diversi xhur wara l-għoti ta' rituximab (ara sezzjoni 4.4).

F'perjodi kkontrollati bi plaċebo tal-provi kliniċi, 0.94% (13/1382) tal-pazjenti ttrattati b'rituximab u 0.27% (2/731) tal-pazjenti bi plaċebo żviluppaw newtropsenja severa.

Avvenimenti newtropseniċi, inkluż bidu tard sever u newtropsenja persistenti, ġew irrappurtati f'każijiet rari fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq, xi wħud minnhom kienu assoċjati ma' infezzjonijiet fatali.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Ġew irrappurtati f'każijiet rari hafna Nekroliżi Epidermali Tossika (sindrome ta' Lyell) u sindrome ta' Stevens-Johnson, xi wħud b'riżultat fatali.

Anormalitajiet tal-laboratorju

Ġiet osservata ipogammaglobulinemija (IgG jew IgM taħt il-limitu aktar baxx tan-normal) f'pazjenti b'RA ttrattati b'rituximab. Ma kien hemm l-ebda rata miżjuda fl-infezzjonijiet globali jew infezzjonijiet serji wara l-iżvilupp ta' IgG jew IgM baxxa (ara sezzjoni 4.4).

Ġie osservat numru żgħir ta' każijiet spontanji u mil-letteratura ta' ipogammaglobulinemija f'pazjenti pedjatriċi ttrattati b'rituximab, f'xi każijiet severa u li tehtieg terapija ta' sostituzzjoni bl-immunoglobulini fit-tul. Il-konsegwenzi ta' tnaqqis fit-tul taċ-ċellola B f'pazjenti pedjatriċi mhumiex magħrufa.

Esperjenza minn granulomatozi b'poliangite (GPA - *granulomatosis with polyangiitis*) u poliangite mikroskopika (MPA - *microscopic polyangiitis*)

Induzzjoni ta' remissjoni fl-adulti (l-Istudju 1 dwar GPA/MPA)

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA, 99 pazjent adult ġew ittrattati għal induzzjoni jew remissjoni ta' GPA u MPA b'rituximab (375 mg/m², darba fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat) u glukokortikoidi (ara sezzjoni 5.1).

L-ADRs elenkati fit-Tabella 5 kienu kollha reazzjonijiet avversi li sehhew b'incidenza ta' ≥ 5 % fil-grupp ta' rituximab u bi frekwenza oghla mill-grupp tal-komparatur.

Tabella 5 Reazzjonijiet avversi li sehhew wara 6 xhur f'≥ 5 % tal-pazjenti adulti li rċievew rituximab fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA (Rituximab n=99, bi frekwenza oghla mill-grupp tal-komparatur), jew waqt sorveljana ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Frekwenza
Reazzjonijiet avversi	
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	7 %
Bronkite	5 %
Ħruq ta' Sant'Antnin	5 %
Nażofaringite	5 %
Infezzjoni serja kkawżata minn virus ¹	mhux magħrufa
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Tromboċitopenja	7 %
Disturbi fis-sistema immuni	
Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini	5%
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Iperkalimja	5 %
Disturbi psikjatriċi	
Insomnja	14 %
Disturbi fis-sistema nervuża	
Sturdament	10 %
Rogħda	10 %
Disturbi vaskulari	
Ipertensjoni	12 %
Fwawar	5 %
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Sogħla	12 %
Dispnea	11 %
Epistassi	11 %
Kongestjoni nażali	6 %
Disturbi gastro-intestinali	
Dijarea	18 %
Dispepsja	6 %
Stitikezza	5 %
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Akne	7 %
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Spažmi tal-muskoli	18 %
Artralġja	15 %
Uġiġh fid-dahar	10 %
Dgħufija tal-muskoli	5 %
Uġiġh muskoluskeletriku	5 %
Uġiġh f'estremitajiet	5 %
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Edema periferali	16 %

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Frekwenza
Reazzjonijiet avversi	
Investigazzjonijiet	
Tnaqqis fl-emoglobina	6 %

¹ Osservata waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Ara wkoll is-sezzjoni infezzjonijiet hawn taht.

Trattament ta' manteniment fl-adulti (l-Istudju 2 dwar GPA/MPA)

Fl-Istudju 2 dwar GPA/MPA, total ta' 57 pazjent adult b'GPA u MPA severa u attiva ġew ittrattati b'rituximab għall-manteniment tar-remissjoni (ara sezzjoni 5.1).

Tabella 6 Reazzjonijiet avversi li sehew f'≥ 5 % tal-pazjenti adulti li rċievew rituximab fl-Istudju 2 dwar GPA/MPA (Rituximab n=57), u bi frekwenza oghla mill-grupp tal-komparatur, jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Frekwenza
Reazzjoni avversa	
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Bronkite	14 %
Rinite	5 %
Infezzjoni serja kkawżata minn virus ¹	mhux magħrufa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Qtuġh ta' nifs	9%
Disturbi gastrointestinali	
Dijarea	7%
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Deni	9 %
Mard bħal tal-influwenza	5 %
Edema periferali	5 %
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ¹	12 %
¹ Osservata waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Ara wkoll is-sezzjoni infezzjonijiet hawn taht.	
² Dettalji dwar reazzjonijiet relatati mal-infużjoni huma pprovduti fid-deskrizzjoni tas-sezzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.	

Il-profil tas-sigurtà globali kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà stabbilit sew għal rituximab fl-indikazzjonijiet awtoimmuni approvati, inkluż GPA/MPA. B' mod globali, 4 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' rituximab esperjenzaw avvenimenti avversi li wasslu għal twaqqif. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti avversi fil-fergħa ta' rituximab kienu h'ief jew moderati fl-intensità. L-ebda pazjent fil-fergħa ta' rituximab ma kellu avvenimenti avversi fatali.

L-avvenimenti li ġew irrappurtati bl-aktar mod komuni meqjusa bhala ADRs kienu reazzjonijiet relatati mal-infużjoni u infezzjonijiet.

Segwitu fit-tul (l-Istudju 3 dwar GPA/MPA)

Fi studju tas-sigurtà ta' osservazzjoni fit-tul, 97 pazjent b'GPA/MPA rċievew trattament b'rituximab (medja ta' 8 infużjonijiet [medda 1-28]) sa 4 snin, skont il-prattika standard u d-diskrezzjoni tat-tabib tagħhom. Il-profil tas-sigurtà globali stabbilit sew kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà stabbilit sew f'RA u GPA/MPA u ma ġiet irrappurtata l-ebda reazzjoni avversa ġdida.

Popolazzjoni pedjatrika

Twettaq studju *open-label* u bi grupp wiehed f'25 pazjent pedjatriku b'GPA jew MPA attivi u severi. Il-perjodu globali tal-istudju kien jikkonsisti f'fażi ta' induzzjoni tar-remissjoni ta' 6 xhur b'segwitu ta' mill-inqas 18-il xahar, sa mhux aktar minn 4.5 snin b'kollox. Matul il-fażi ta' segwitu, rituximab ingħata skont id-diskrezzjoni tal-investigatur (17 minn 25 pazjent irċievew trattament addizzjonali b'rituximab). Trattament flimkien ma' terapija immunosoppressiva oħra kien permess (ara sezzjoni 5.1).

L-ADRs kienu kkunsidrati bhala l-avvenimenti avversi kollha li sehhew f'incidenza ta' $\geq 10\%$. Dawn kienu jinkludu: infezzjonijiet (17-il pazjent [68%] fil-fazi ta' induzzjoni tar-remissjoni; 23 pazjent [92%] fil-perjodu globali tal-istudju), IRRs (15-il pazjent [60%] fil-fazi ta' induzzjoni tar-remissjoni; 17-il pazjent [68%] fil-perjodu globali tal-istudju), u dardir (4 pazjenti [16%] fil-fazi ta' induzzjoni tar-remissjoni; 5 pazjenti [20%] fil-perjodu globali tal-istudju).

Matul il-perjodu globali tal-istudju, il-profil tas-sigurtà ta' rituximab kien konsistenti ma' dak irrappurtat matul il-fazi ta' induzzjoni tar-remissjoni.

Il-profil tas-sigurtà ta' rituximab f'pazjenti pedjatriċi b'GPA jew MPA kien konsistenti fit-tip, fin-natura u fis-severità mal-profil tas-sigurtà magħruf f'pazjenti adulti fl-indikazzjonijiet awtoimmuni approvati, li jinkludu GPA jew MPA fl-adulti.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA (studju dwar l-induzzjoni ta' remissjoni fl-adulti), l-IRRs ġew definiti bhala kwalunkwe avveniment avvers li sehh fi żmien 24 siegħa mill-infuzjoni u tqies bhala relatat mal-infuzjoni mill-investigaturi fil-popolazzjoni tas-sigurtà. Mid-99 pazjent ittrattati b'rituximab, 12 (12%) esperjenzaw tal-inqas IRR waħda. L-IRRs kollha kienu CTC Grad 1 jew 2. L-IRRs l-aktar komuni kienu jinkludu sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini, fwawar, irritazzjoni fil-grizmejn, u roġħda. Rituximab ingħata flimkien ma' glukokortikoidi ġol-vini li jistgħu jnaqqsu l-incidenza u s-severità ta' dawn l-avvenimenti.

Fl-Istudju 2 dwar GPA/MPA (studju dwar il-manteniment fl-adulti), 7/57 (12%) pazjenti fil-fergħa ta' rituximab esperjenzaw tal-inqas reazzjoni waħda relatata mal-infuzjoni. L-incidenza ta' sintomi ta' IRR kienet l-oġġla waqt jew wara l-ewwel infuzjoni (9%) u naqset b'infuzjonijiet sussegwenti (< 4%). Is-sintomi tal-IRR kollha kienu ħfief jew moderati u l-biċċa l-kbira minnhom ġew irrappurtati mill-SOCs Disturbi Respiratorji, Toraciċi u Medjastinali u Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taħt il-Ġilda.

Fil-prova klinika f'pazjenti pedjatriċi b'GPA jew MPA, l-IRRs irrappurtati kienu osservati b'mod predominanti mal-ewwel infuzjoni (8 pazjenti [32%]), u mbagħad naqsu maż-żmien man-numru ta' infuzjonijiet ta' rituximab (20% mat-tieni infuzjoni, 12% mat-tielet infuzjoni u 8% mar-raba' infuzjoni). L-aktar sintomi ta' IRR komuni rrappurtati matul il-fazi ta' induzzjoni tar-remissjoni kienu: uġiġħ ta' ras, raxx, rinorea u deni (8%, għal kull sintomu). Is-sintomi ta' IRRs osservati kienu simili għal dawk magħrufa fil-pazjenti adulti b'GPA jew MPA ttrattati b'rituximab. Il-maġġoranza tal-IRRs kienu ta' Grad 1 u Grad 2, kien hemm żewġ IRRs mhux serji ta' Grad 3, u ma ġiet irrappurtata l-ebda IRR ta' Grad 4 jew 5. Ġiet irrappurtata IRR serja ta' Grad 2 waħda (edima ġeneralizzata li għaddiet mat-ttrattament) f'pazjent wiehed (ara sezzjoni 4.4).

Infezzjonijiet

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA, ir-rata globali ta' infezzjoni kienet madwar 237 għal kull 100 sena ta' pazjent (95% CI 197 - 285) fil-punt tat-tmiem primarju ta' 6 xhur. L-infezzjonijiet kienu l-aktar ħfief sa moderati u kienu jikkonsistu l-aktar minn infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq, ħruq ta' Sant'Antnin u infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina. Ir-rata ta' infezzjonijiet serji kienet madwar 25 għal kull 100 sena ta' pazjent. L-infezzjoni serja li ġiet irrappurtata bl-aktar mod frekwenti fil-grupp ta' rituximab kienet pulmonite bi frekwenza ta' 4 %.

Fl-Istudju 2 dwar GPA/MPA, 30/57 (53%) pazjent fil-fergħa ta' rituximab esperjenzaw infezzjonijiet. L-incidenza tal-infezzjonijiet tal-grad kollha kienet simili bejn il-fergħat. L-infezzjonijiet kienu l-aktar ħfief sa moderati. L-infezzjonijiet l-aktar komuni fil-fergħa ta' rituximab kienu jinkludu infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq, gastroenterite, infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina u ħruq ta' Sant'Antnin. L-incidenza ta' infezzjonijiet serji kienet simili fiż-żewġ fergħat (madwar 12%). L-infezzjoni serja li ġiet irrappurtata bl-aktar mod komuni fil-grupp ta' rituximab kienet bronkite ħafifa jew moderata.

Fil-prova klinika f'pazjenti pedjatriċi b'GPA u MPA attivi u severi, 91% tal-infezzjonijiet irrappurtati

ma kinux serji u 90% kienu ħfief sa moderati.

L-aktar infezzjonijiet komuni fil-faži globali kienu: infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq (URTIs - *upper respiratory tract infections*) (48%), influwenza (24%), konguntivite (20%), nażofaringite (20%), infezzjonijiet fl-apparat respiratorju t'isfel (16%), sinožite (16%), URTIs virali (16%), infezzjoni fil-widnejn (12%), gastroenterite (12%), faringite (12%), infezzjoni fl-apparat tal-awrina (12%). Ġew irrappurtati infezzjonijiet serji f'7 pazjenti (28%), u kienu jinkludu: influwenza (2 pazjenti [8%]) u infezzjoni fl-apparat respiratorju t'isfel (2 pazjenti [8%]) bħala l-avvenimenti rrapportati bl-aktar mod frekwenti.

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, kienu rrapportati infezzjonijiet serji kkawżati minn virus f'pazjenti b'GPA/MPA ttrattati b'rituximab.

Tumuri Malinni

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA, l-inċidenza ta' tumuri malinni fil-pazjenti ttrattati b'rituximab fl-istudju kliniku dwar GPA u MPA kienet 2.00 għal kull 100 sena ta' pazjent fid-data tal-għeluq komuni tal-istudju (meta l-pazjent finali kien temm il-perjodu ta' segwitu). Abbażi ta' proporzjonijiet tal-inċidenza standardizzati, l-inċidenza ta' tumuri malinni tidher li hija simili għal dik irrappurtata preċedement fil-pazjenti b'vaskulite assoċjata ma' ANCA.

Fil-prova klinika pedjatrika, ma ġie rrapportat l-ebda tumor malinn b'perjodu ta' segwitu sa 54 xahar.

Reazzjonijiet avversi kardjovaskulari

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA, seħħew avvenimenti kardijaċi b'rata ta' madwar 273 għal kull 100 sena ta' pazjent (95% CI 149-470) fil-punt tat-tmiem primarju ta' 6 xhur. Ir-rata ta' avvenimenti kardijaċi serji kienet 2.1 għal kull 100 sena ta' pazjent (95% CI 3-15). L-avvenimenti li ġew irrappurtati bl-aktar mod frekwenti kienu takkikardija (4%) u fibrillazzjoni atrijali (3%) (ara sezzjoni 4.4).

Avvenimenti newroloġiċi

Ġew irrappurtati każijiet ta' sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES)/sindrome ta' lewkoenċefalopatija posterjuri reversibbli (RPLS) f'kondizzjonijiet awtoimmuni. Is-sinjali u s-sintomi kienu jinkludu disturbi viżivi, uġiġħ ta' ras, aċċessjonijiet, u stat mentali mibdul, bi jew mingħajr ipertensjoni assoċjata. Dijanjożi ta' PRES/RPLS teħtieġ konferma permezz ta' immaġni tal-moħħ. Il-każijiet irrappurtati kellhom fatturi ta' riskju rikonoxxuti għal PRES/RPLS, inkluż il-marda sottostanti tal-pazjenti, ipertensjoni, terapija immunosoppressiva u/jew kimoterapija.

Riattivazzjoni tal-epatite B

Ġew irrappurtati numru żgħir ta' każijiet ta' riattivazzjoni tal-epatite B, xi wħud b'riżultat fatali, f'pazjenti bi granulomatożi b'poliangite u poliangite mikroskopika li jirċievu rituximab fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Ipogammaglobulinemija

Ġiet osservata ipogammaglobulinemija (IgA, IgG jew IgM taħt il-limitu aktar baxx tan-normal) f'pazjenti adulti u pedjatriċi b'GPA u MPA ttrattati b'rituximab.

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA, wara 6 xhur, fil-grupp ta' rituximab, 27 %, 58 % u 51 % tal-pazjenti b'livelli tal-immunoglobulina normali fil-linja bażi kellhom livelli ta' IgA, IgG u IgM baxxi, rispettivament meta mqabbel ma' 25 %, 50 % u 46 % fil-grupp ta' cyclophosphamide. Ir-rata ta' infezzjonijiet globali u infezzjonijiet serji ma żdiditx wara l-iżvilupp ta' livelli ta' IgA, IgG jew IgM baxxi.

Fl-Istudju 2 dwar GPA/MPA, ma ġiet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti bejn iż-żewġ fergħat ta' trattament jew tnaqqis fil-livelli totali ta' immunoglobulina, IgG, IgM jew IgA matul il-prova.

Fil-prova klinika pedjatrika, matul il-perjodu globali tal-istudju, 3/25 (12%) pazjenti rrapportaw avveniment ta' ipogammaglobulinemija, 18-il pazjent (72%) kellhom livelli baxxi ta' IgG fit-tul

(iddefiniti bhala livelli ta' Ig taht il-limitu ta' taht tan-normal ghal mill-inqas 4 xhur) (li 15-il pazjent minnhom kellhom ukoll IgM baxxa fit-tul). Tliet pazjenti rċewew trattament b'immunoglobulina fil-vini (IV-IG, *intravenous immunoglobulin*). Abbaži ta' *data* limitata, ma tista' tinsilet l-ebda konklużjoni ċara dwar jekk IgG u IgM baxxi fit-tul wasslux ghal żieda fir-riskju ta' infezzjoni serja f'dawn il-pazjenti. Il-konsegwenzi ta' tnaqqis fit-tul taċ-ċelloli B f'pazjenti pedjatriċi mhumiex maghrufa.

Newtropenja

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA, 24 % tal-pazjenti fil-grupp ta' rituximab (kors wiehed) u 23 % tal-pazjenti fil-grupp ta' cyclophosphamide żviluppaw newtropenja ta' CTC grad 3 jew akbar. In-newtropenja ma kinitx assoċjata ma' żieda osservata f'infezzjoni serja fil-pazjenti ttrattati b'rituximab.

Fl-Istudju 2 dwar GPA/MPA, l-inċidenza ta' newtropenja tal-grad kollha kienet 0 % ghal pazjenti ttrattati b'rituximab kontra 5 % ghal pazjenti ttrattati b'azathioprine.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Ġew irrappurtati f'kazijiet rari ħafna ta' Nekrolizi Epidermali Tossika (sindrome ta' Lyell) u sindrome ta' Stevens-Johnson, xi wħud b'riżultat fatali.

Esperjenza minn pemphigus vulgaris

Sommarju tal-profil tas-sigurtà fl-Istudju 1 dwar PV (l-Istudju ML22196) u l-Istudju 2 dwar PV (l-Istudju WA29330)

Il-profil tas-sigurtà ta' rituximab flimkien ma' glukokortikoidi ta' doża baxxa ghal perjodu qasir fit-trattament ta' pazjenti b'pemphigus vulgaris ġie studjat fi studju ta' Fażi 3, randomizzat, ikkontrollat, multicentriku, open-label f'pazjenti b'pemphigus vulgaris li inkluda 38 pazjent b'pemphigus vulgaris (PV) randomizzati għall-grupp ta' rituximab (l-Istudju 1 dwar PV). Il-pazjenti randomizzati għall-grupp ta' rituximab irċewew 1000 mg IV inizjali f'Jum tal-Istudju 1 u t-tieni 1000 mg IV f'Jum tal-Istudju 15. Id-doži ta' manteniment ta' 500 mg IV ingħataw f'xhur 12 u 18. Il-pazjenti setgħu jirċievu 1000 mg IV meta seħhet rikaduta (ara sezzjoni 5.1).

Fl-Istudju 2 dwar PV, studju randomised, double-blind, double-dummy, b'paragun attiv u b'aktar minn ċentru wiehed li evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' rituximab meta mqabbel ma' mycophenolate mofetil (MMF) f'pazjenti b'PV moderata sa severa li kienu jeħtieġu kortikosteroidi orali, 67 pazjent b'PV irċewew trattament b'rituximab (fil-bidu b'doża ta' 1000 mg IV fil-Jum 1 tal-Istudju u wara b'doża ta' 1000 mg IV fil-Jum 15 tal-Istudju ripetuta fil-Ġimghat 24 u 26) sa 52 ġimgha (ara sezzjoni 5.1).

Il-profil tas-sigurtà ta' rituximab f'PV kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà stabbilit f'indikazzjonijiet awtoimmuni approvati oħra.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi għall-Istudji 1 u 2 dwar PV

Ir-reazzjonijiet avversi mill-Istudji 1 u 2 dwar PV huma ppreżentati f'Tabella 7. Fl-Istudju 1 dwar PV, l-ADRs kienu ddefiniti bhala avvenimenti avversi li seħhew b'rata ta' $\geq 5\%$ fost pazjenti b'PV ittrattati b'rituximab, b'differenza assoluta ta' $\geq 2\%$ fl-inċidenza bejn il-grupp ittrattat b'rituximab u l-grupp ta' prednisone b'doża standard sa xahar 24. L-ebda pazjent ma ġie rtirat minħabba ADRs fl-Istudju 1 dwar PV. Fl-Istudju 2 dwar PV, l-ADRs kienu ddefiniti bhala avvenimenti avversi li seħhew f' $\geq 5\%$ tal-pazjenti fil-grupp ta' rituximab u stmata bhala relatati.

Tabella 7 Reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'pemphigus vulgaris ittrattati b'rituximab fl-Istudju 1 dwar PV (sax-Xahar 24) u fl-Istudju 2 dwar PV (sal-Ġimgha 52), jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-sug

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Maghrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq	infezzjoni mill-virus herpes, herpes zoster, herpes fil-halq, konguntivite, nazofaringite, kandidjażi fil-halq, infezzjoni fl-apparat tal-awrina	infezzjoni serja kkwawzata minn virus ¹
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		papilloma tal-ġilda	
Disturbi psikjatriċi	disturb depressiv persistenti	depressjoni kbira, irritabilità	
Disturbi fis-sistema nervuża	uġiġh ta' ras	sturdament	
Disturbi fil-qalb		takikardija	
Disturbi gastrointestinali		uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	alopecja	ħakk, urtikarja, disturb fil-ġilda	
Disturbi muskuloskeletriċi, tat-tessuti konnettivi u tal-ghadam		uġiġh muskuloskelettriku, artralġja, uġiġh fid-dahar	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinġhata		gheja kbira, astenja, deni	
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ²		
¹ Osservata waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-sug. Ara wkoll is-sezzjoni infezzjonijiet hawn taħt. ² Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni għall-Istudju 1 dwar PV kienu jinkludu sintomi miġbura fil-vista skedata li kien imiss wara kull infużjoni, u avvenimenti avversi li seħħew fil-jum tal-infużjoni jew l-ghada. L-aktar sintomi/Termini Ppreferuti komuni ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni għall-Istudju 1 dwar PV kienu jinkludu wġiġh ta' ras, dehxa ta' bard, pressjoni għolja, dardir, astenja u wġiġh. L-aktar sintomi/Termini Ppreferuti komuni ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni għall-Istudju 2 dwar PV kienu qtuġh ta' nifs, eritema, iperidroži, fwawar, pressjoni baxxa u raxx/raxx bil-ħakk.			

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Fl-Istudju 1 dwar PV, reazzjonijiet relatati mal-infużjoni kienu komuni (58%). Kważi r-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni kollha kienu ħfief sa moderati. Il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw reazzjoni relatata mal-infużjoni kien 29 % (11-il pazjent), 40 % (15-il pazjent), 13 % (5 pazjenti), u 10 % (4 pazjenti) wara l-ewwel, it-tieni, it-tielet u r-raba' infużjoni, rispettivament. L-ebda pazjent ma ġie rtirat mit-treatment minħabba reazzjonijiet relatati mal-infużjoni. Is-sintomi tar-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni kienu simili fit-tip u s-severità għal dawk li deħru f'pazjenti b'RA u GPA/MPA.

Fl-Istudju 2 dwar PV, IRRs seħħew primarjament mal-ewwel infużjoni u l-frekwenza ta' IRRs tnaqqset ma' infużjonijiet sussegwenti: 17.9%, 4.5%, 3% u 3% tal-pazjenti kellhom IRRs mal-ewwel, it-tieni, it-tielet u r-raba' infużjoni, rispettivament. Fi 11/15-il pazjent li kellhom mill-inqas IRR waħda, l-IRR kienu ta' Grad 1 jew 2. F'4/15-il pazjent, kienu rrappurtati IRRs ta' Grad ≥ 3 u wasslu għall-waqfien tat-treatment b'rituximab; tlieta mill-erba' pazjenti kellhom IRRs serji (ta' periklu għall-ħajja). IRRs serji seħħew mal-ewwel (2 pazjenti) jew it-tieni (pazjent wieħed) infużjoni u għadew bi treatment sintomatiku.

Infezzjonijiet

Fl-Istudju 1 dwar PV, 14-il pazjent (37%) fil-grupp ta' rituximab esperjenzaw infezzjonijiet relatati

mal-infużjoni meta mqabbel ma' 15-il pazjent (42%) fil-grupp ta' prednisone b'doża standard. L-infezzjonijiet l-aktar komuni fil-grupp ta' rituximab kienu infezzjonijiet ta' herpes simplex u zoster, bronkite, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, infezzjoni fungali u konguntivite. Tliet pazjenti (8%) fil-grupp ta' rituximab esperjenzaw total ta' 5 infezzjonijiet serji (pulmonite *pneumocystis jirovecii*, trombożi infettiva, dixxite intervertebrali, infezzjoni fil-pulmun, sepsi b'*Staphylococcal*) u pazjent wiehed (3%) fil-grupp ta' prednisone b'doża standard esperjenza infezzjoni serja (pulmonite b'*pneumocystis jirovecii*).

Fl-Istudju 2 dwar PV, 42 pazjent (62.7%) fil-grupp ta' rituximab kellhom infezzjonijiet. L-aktar infezzjonijiet komuni fil-grupp ta' rituximab kienu infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, nażofaringite, kandidjażi fil-halq u infezzjoni fl-apparat tal-awrina. Sitt pazjenti (9%) fil-grupp ta' rituximab kellhom infezzjonijiet serji.

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, kienu rrapportati infezzjonijiet serji kkawżati minn virus f'pazjenti b'PV ittrattati b'rituximab.

Anormalitajiet tal-laboratorju

Fl-Istudju 2 dwar PV, fil-grupp ta' rituximab, ġew osservati b'mod komuni ħafna wara l-infużjoni tnaqqis temporanju fl-għadd ta' linfociti, immexxi minn tnaqqis fil-popolazzjonijiet taċ-ċelloli T periferali, kif ukoll tnaqqis temporanju fil-livell ta' phosphorus. Dawn kienu kkunsidrati bħala li ġew indotti minn infużjoni ta' methylprednisolone IV qabel il-medikazzjoni.

Fl-Istudju 2 dwar PV, ġew osservati b'mod komuni livelli baxxi ta' IgG u ġew osservati b'mod komuni ħafna livelli baxxi ta' IgM; madankollu, ma kienx hemm evidenza ta' zieda fir-riskju ta' infezzjonijiet serji wara l-iżvilupp ta' IgG jew IgM baxxi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Hemm disponibbli esperjenza limitata b'doži oġhla mid-doża approvata tal-formulazzjoni ta' rituximab ġol-vini minn provi kliniċi fil-bnedmin. L-oġhla doża ġol-vini ta' rituximab ittestjata fil-bnedmin s'issa hija 5000 mg (2250 mg/m²), ittestjata fi studju ta' zieda fid-doża f'pazjenti b'CLL. Ma ġie identifikat l-ebda sinjal ta' sigurtà addizzjonali.

Pazjenti li jesperjenzaw doża eċċessiva għandu jkollhom l-interruzzjoni immedjata tal-infużjoni tagħhom u għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib.

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq ġew irrappurtati ħames każijiet ta' doża eċċessiva b'rituximab. Tliet każijiet ma kellhom l-ebda avveniment avvers irrappurtat. Iż-żewġ avvenimenti avversi li ġew irrappurtati kienu sintomi bħal tal-influenza, b'doża ta' 1.8 g ta' rituximab u insuffiċjenza respiratorja fatali, b'doża ta' 2 g ta' rituximab.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti antineoplastiċi, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L01FA01

Ruxience huwa prodott mediċinali bijoloġiku simili. Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

Rituximab jorbot speċifikament mal-antiġen trasmembran, CD20, fosfoproteina glikosilata, li tinsab fuq linfociti qabel B u maturi B. L-antiġen jiġi espress fuq > 95% tal-linfomi mhux ta' Hodgkin taċ-ċellola B kollha.

CD20 jinsab fuq kemm ċelloli B normali kif ukoll malinni, iżda mhux fuq ċelloli staminali ematopojetici, ċelloli pro B, ċelloli tal-plażma normali jew tessut normali iehor. Dan l-antiġen ma jinternalizzax mal-irbit tal-antikorp u ma jxerridx mill-wiċċ taċ-ċellola. CD20 ma jiċċirkolax fil-plażma bhala antiġen liberu u, b'hekk, ma jikkompertix għal irbit tal-antikorp.

Id-dominju Fab ta' rituximab jorbot mal-antiġen CD20 fuq il-linfociti B u d-dominju Fc jista' jirrekluta funzjonijiet ta' effettur immuni biex jimmedja liżi taċ-ċellola B. Mekkanizmi possibbli ta' liżi taċ-ċellola medjata mill-effettur jinduċu ċitotossicità dipendenti mill-kompliment (CDC, complement-dependent cytotoxicity) li tirriżulta mill-irbit ta' C1q, u ċitotossicità ċellolari dipendenti fuq l-antikorp (ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity) medjata minn riċettur Fcγ wieħed jew aktar fuq il-wiċċ tal-granulociti, makrofagi u ċelloli NK. L-irbit ta' rituximab mal-antiġen CD20 fuq il-linfociti B intwera wkoll li jinduċi mewt taċ-ċelloli permezz ta' apoptozi.

L-għadd taċ-ċellola B periferali naqas taħt in-normal wara li ntemmet l-ewwel doża ta' rituximab. F'pazjenti ttrattati għal malinn ematoloġiku, l-irkupru taċ-ċelloli B beda fi żmien 6 xhur mit-trattament u ġeneralment irritorna għal livelli normali fi żmien 12-il xahar minn meta ntemmet it-terapija, għalkemm f'xi pazjenti dan jista' jiehu aktar żmien (sa żmien ta' rkupru medjan ta' 23 xahar wara terapija ta' induzzjoni). F'pazjenti b'artrite reumatika, it-tnaqqis immedjat taċ-ċelloli B fid-demm periferali ġie osservat wara żewġ infużjonijiet ta' 1000 mg rituximab isseparati minn intervall ta' 14-il jum. L-għadd taċ-ċelloli B fid-demm periferali jibda jiżdied minn ġimgħa 24 u evidenza ta' ripopolazzjoni tiġi osservata fil-maġġoranza tal-pazjenti sa ġimgħa 40, sew jekk rituximab ingħatax bhala monoterapija jew flimkien ma' methotrexate. Proporzjon żgħir ta' pazjenti kellhom tnaqqis taċ-ċelloli B periferali mtawwal li dam sentejn jew aktar wara l-ewwel doża ta' rituximab. F'pazjenti b'GPA jew MPA, in-numru ta' ċelloli B periferali naqas għal < 10 ċelloli/μL wara żewġ infużjonijiet fil-ġimgħa ta' rituximab 375 mg/m², u baqa' f'dak il-livell f'hafna mill-pazjenti sal-punt taż-żmien ta' 6 xhur. Il-maġġoranza tal-pazjenti (81%) urew sinjali ta' ritorn taċ-ċelloli B, għadd ta' > 10 ċelloli/μL sa xahar 12, li żdied għal 87 % tal-pazjenti sa xahar 18.

Esperjenza klinika f'limfoma Mhux ta' Hodgkin u f'lewkimja linfocitika kronika

Limfoma folliculari

Monoterapija

Trattament inizjali, kull ġimgħa għal 4 dozi

Fil-prova pivotali, 166 pazjent b'NHL ta' ċellola B ta' grad baxx jew folliculari rikaduta jew kimoreżistenti rċiew 375 mg/m² ta' rituximab bhala infużjoni ġol-vini darba fil-ġimgħa għal erba' ġimgħat. Ir-rata ta' rispons globali (ORR, overall response rate) fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata (ITT, intent-to-treat) kienet 48 % (CI_{95%} 41% - 56%) b'rata ta' 6 % ta' rispons sħiħ (CR, complete response) u 42 % rispons parzjali (PR, partial response). Iż-żmien għall-progressjoni (TTP, time to progression) medjan projettat għal pazjenti li rrispondew kien 13.0 xhur. F'analizi tas-sottogrupp, l-ORR kienet oghla f'pazjenti b'sottotipi istoloġici ta' IWF B, C u D meta mqabbel mas-sottotip ta' IWF A (58% kontra 12%), oghla f'pazjenti li l-akbar leżjoni tagħhom kienet < 5 cm kontra > 7 cm fl-akbar dijametru (53% kontra 38%), u oghla f'pazjenti b'rikaduta kimosensittiva meta mqabbel ma' rikaduta kimoreżistenti (definita bhala durata ta' rispons < 3 xhur) (50% kontra 22%). L-ORR f'pazjenti li ġew ittrattati preċedentement bi trapjant tal-mudullun awtologu (ABMT, autologous bone marrow transplant) kienet 78 % kontra 43 % f'pazjenti bl-ebda ABMT. La l-età, is-sess, il-grad tal-linfoma, id-dijanjozi inizjali, il-preżenza jew in-nuqqas ta' marda ta' massa kbira, LDH normali jew għoli u lanqas il-preżenza ta' marda ektranodali ma kellha effett statistikament sinifikanti (test ta' Fisher's exact) fuq ir-rispons għal rituximab. Ġiet innutata korrelazzjoni statistikament sinifikanti bejn ir-rati ta' rispons u l-involvement tal-mudullun. 40 % tal-pazjenti b'involvement tal-mudullun irrispondew meta mqabbel ma' 59 % tal-pazjenti bl-ebda involvement tal-mudullun (p=0.0186). Din

is-sejba ma gietx appoġġjata minn analiżi ta' rigressjoni loġistika fi stadji li fiha l-fatturi li ġejjin ġew identifikati bħala fatturi pronjostiċi: tip istoloġiku, pożittività bcl-2 fil-linja bażi, reżistenza għall-ahħar kimoterapija u marda ta' massa kbira.

Trattament inizjali, kull ġimgħa għal 8 doži

Fi prova multiċentrika, ta' fergħa waħda, 37 pazjent b'NHL ta' ċellola B ta' grad baxx jew follikulari rikaduta jew kimoreżistenti, irċivew 375 mg/m² ta' rituximab bħala infużjoni ġol-vini kull ġimgħa għal tmien doži. L-ORR kienet 57 % (Intervall ta' kunfidenza (CI) ta' 95%; 41% – 73%; CR 14%, PR 43%) b'TTP medjan projettat għal pazjenti li rrispondew ta' 19.4 xhur (medda 5.3 sa 38.9 xhur).

Trattament inizjali, marda ta' massa kbira, kull ġimgħa għal 4 doži

F'*data* miġbura minn tliet provi, 39 pazjent b'NHL ta' ċellola B ta' grad baxx jew follikulari, ta' marda ta' massa kbira (leżjoni waħda ta' dijametru ta' ≥ 10 cm) u rikaduta jew kimoreżistenti, irċivew 375 mg/m² ta' rituximab bħala infużjoni ġol-vini kull ġimgħa għal erba' doži. L-ORR kienet 36 % (CI₉₅% 21% – 51%; CR 3%, PR 33%) b'TTP medjan għal pazjenti li rrispondew ta' 9.6 xhur (medda 4.5 sa 26.8 xhur).

Trattament mill-ġdid, kull ġimgħa għal 4 doži

Fi prova multiċentrika, ta' fergħa waħda, 58 pazjent b'NHL ta' ċellola B ta' grad baxx jew follikulari rikaduta jew kimoreżistenti, li kienu kisbu rispons kliniku oġġettiv għal kors preċedenti ta' rituximab, ġew ittrattati mill-ġdid b'375 mg/m² ta' rituximab bħala infużjoni ġol-vini kull ġimgħa għal erba' doži. Tlieta mill-pazjenti kienu rċivew żewġ korsijiet ta' rituximab qabel ir-reġistrazzjoni u għalhekk ingħataw it-tielet kors fl-istudju. Żewġ pazjenti ġew ittrattati mill-ġdid darbtejn fl-istudju. Għas-60 trattament mill-ġdid waqt l-istudju, l-ORR kienet 38 % (CI₉₅% 26% – 51%; 10% CR, 28% PR) b'TTP medjan projettat għal pazjenti li jirrispondu ta' 17.8 xhur (medda 5.4 – 26.6). Dan iqabbel b'mod favorevoli mat-TTP miksub wara l-kors preċedenti ta' rituximab (12.4 xhur).

Trattament inizjali, flimkien mal-kimoterapija

Fi prova open-label, randomizzata, total ta' 322 pazjent li ma ġewx ittrattati preċedentement b'limfoma follikulari ġew randomizzati biex jirċievu jew kimoterapija CVP (cyclophosphamide 750 mg/m², vincristine 1.4 mg/m² sa massimu ta' 2 mg f'jum 1, u prednisolone 40 mg/m²/jum f'jiem 1 - 5) kull 3 ġimgħat għal 8 ċikli jew rituximab 375 mg/m² flimkien ma' CVP (R-CVP). Rituximab ingħata fl-ewwel jum ta' kull ċiklu ta' trattament. Total ta' 321 pazjent (162 R-CVP, 159 CVP) irċivew it-terapija u ġew analizzati għall-effikaċja. Is-segwitu medjan tal-pazjenti kien 53 xahar. R-CVP wasslet għal benefiċċju sinifikanti fuq is-CVP għall-punt tat-tmjem primarju, żmien sal-falliment tat-trattament (27 xahar kontra 6.6 xhur, p < 0.0001, test log-rank). Il-proporzjon ta' pazjenti b'rispons tat-tumur (CR, CRu, PR) kien oġġla b'mod sinifikanti (p < 0.0001 test Chi-Square) fil-grupp ta' R-CVP (80.9%) milli fil-grupp ta' CVP (57.2%). It-trattament b'R-CVP tawwal b'mod sinifikanti ż-żmien għall-progressjoni tal-marda jew mewt meta mqabbel ma' CVP, 33.6 xhur u 14.7 xhur, rispettivament (p < 0.0001, test log-rank). Id-durata medjana tar-rispons kienet 37.7 xhur fil-grupp ta' R-CVP u kienet 13.5 xhur fil-grupp ta' CVP (p < 0.0001, test log-rank).

Id-differenza bejn il-gruppi tat-trattament fir-rigward tas-sopravivenza globali wriet differenza klinika sinifikanti (p=0.029, test log-rank stratifikat skont iċ-ċentru): rati ta' sopravivenza wara 53 xahar kienu 80.9 % għal pazjenti fil-grupp ta' R-CVP meta mqabbel ma' 71.1 % għal pazjenti fil-grupp ta' CVP.

Riżultati minn tliet provi randomizzati ohra li użaw rituximab flimkien ma' kors tal-kimoterapija minbarra CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferon-α) urew ukoll titjib sinifikanti fir-rati ta' rispons, parametri dipendenti fuq iż-żmien kif ukoll fis-sopravivenza globali. Ir-riżultati ewlenin mill-erba' studji kollha huma miġbura fil-qosor f'Tabella 8.

Tabella 8 Sommarju tar-riżultati ewlenin minn erba' studji randomizzati ta' fazi III li jevalwaw il-benefiċċju ta' rituximab ma' korsijiet differenti tal-kimoterapija f'limfoma follikulari

Studju	Trattament, N	FU medjan, xhur	ORR, %	CR, %	TTF/PFS/EFS medjana, xhur	Rati OS, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	TTP medjan: 14.7 33.6 p < 0.0001	53 xahar 71.1 80.9 p = 0.029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	TTF medjan: 2.6 snin Ma ntlahaqx p < 0.001	18- il xahar 90 95 p = 0.016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	PFS medjana: 28.8 Ma ntlahqitx p < 0.0001	48 xahar 74 87 p = 0.0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	EFS medjana: 36 Ma ntlahqitx p < 0.0001	42 xahar 84 91 p = 0.029

ETS – Sopravivenza Mingħajr Avveniment

TTP – Żmien għal progressjoni jew mewt

PFS – Sopravivenza Mingħajr Progressjoni

TTF – Żmien għal Falliment tat-Trattament

Rati OS – rati ta' sopravivenza meta saru l-analizijiet

Terapija ta' manteniment

Limfoma follikulari mhux ittrattata preċedentement

Fi prova prospettiva, open-label, internazzjonali, multicentrika, ta' fazi III 1193 pazjent b'limfoma follikulari avvanzata li ma ġewx ittrattati preċedentement irċivew terapija ta' induzzjoni b'R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) jew R-FCM (n=44), skont l-għażla tal-investigaturi. Total ta' 1078 pazjent irrispondew għal terapija ta' induzzjoni, li minnhom 1018 ġew randomizzati għal terapija ta' manteniment ta' rituximab (n=505) jew osservazzjoni (n=513). Iż-żewġ gruppi tat-trattament kienu bbilanċjati tajjeb fir-rigward tal-karatteristiċi tal-linja bażi u l-istatus tal-marda. It-trattament ta' manteniment b'rituximab kien jikkonsisti minn infużjoni waħda ta' rituximab b'375 mg/m² erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħtija kull xahrejn sal-progressjoni tal-marda jew għal perjodu massimu ta' sentejn.

L-analizi primarja speċifikata minn qabel saret fi żmien ta' osservazzjoni medjan ta' 25 xahar wara r-randomizzazzjoni, it-terapija ta' manteniment b'rituximab irriżultat f'titjib klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti fil-punt tat-tmiem primarju tas-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) ivvalutata mill-investigatur meta mqabbel ma' osservazzjoni f'pazjenti b'limfoma follikulari li ma ġietx ittrattata preċedentement (Tabella 9).

Deher ukoll benefiċċju sinifikanti minn trattament ta' manteniment b'rituximab għall-punti tat-tmiem sekondarji sopravivenza mingħajr avveniment (EFS, event-free survival), żmien għat-trattament li jmiss kontra l-limfoma (TNLT, time to next anti-lymphoma treatment) żmien għall-kimoterapija li jmiss (TNCT, time to next chemotherapy) u rata ta' rispons globali (ORR) fl-analizi primarja (Tabella 9).

Data minn segwitu estiż ta' pazjenti fl-istudju (segwitu medjan ta' 9 snin) ikkonfermat il-benefiċċju fit-tul ta' terapija ta' manteniment ta' rituximab f'termini ta' PFS, EFS, TNLT u TNCT (Tabella 9).

Tabella 9 Harsa ġenerali lejn ir-riżultati tal-effikaċja għal manteniment b'rituximab kontra osservazzjoni fl-analiżi primarja definita mill-protokoll u wara 9 snin ta' segwitu medjan (analizi finali)

	Analizi primarja (FU medjan: 25 xahar)		Analizi finali (FU medjan: 9.0 snin)	
	Osservazzjoni N=513	Rituximab N=505	Osservazzjoni N=513	Rituximab N=505
Effikaċja primarja Sopravivenza mingħajr progressjoni (medjana) valur p tal-log-rank proporzjon ta' periklu (95% CI) tnaqqis fir-riskju	NR <0.0001 0.50 (0.39, 0.64) 50 %	NR 	4.06 snin <0.0001 0.61 (0.52, 0.73) 39 %	10.49 snin
Effikaċja sekondarja Sopravivenza globali (medjana) valur p tal-log-rank proporzjon ta' periklu (95% CI) tnaqqis fir-riskju	NR 0.7246 0.89 (0.45, 1.74) 11 %	NR 	NR 0.7948 1.04 (0.77, 1.40) -6 %	NR
Sopravivenza mingħajr avveniment (medjana) valur p tal-log-rank proporzjon ta' periklu (95% CI) tnaqqis fir-riskju	38 xahar <0.0001 0.54 (0.43, 0.69) 46 %	NR 	4.04 snin <0.0001 0.64 (0.54, 0.76) 36%	9.25 snin
TNLT (medjan) valur p tal-log-rank proporzjon ta' periklu (95% CI) tnaqqis fir-riskju	NR 0.0003 0.61 (0.46, 0.80) 39 %	NR 	6.11 snin <0.0001 0.66 (0.55, 0.78) 34 %	NR
TNCT (medjan) valur p tal-log-rank proporzjon ta' periklu (95% CI) tnaqqis fir-riskju	NR 0.0011 0.60 (0.44, 0.82) 40 %	NR 	9.32 snin 0.0004 0.71 (0.59, 0.86) 39 %	NR
Rata ta' rispons globali* valur p tat-test chi-squared proporzjon ta' probabbiltà (95% CI)	55% <0.0001 2.33 (1.73, 3.15)	74% 	61% <0.0001 2.43 (1.84, 3.22)	79%
Rata ta' rispons shiħ (CR/CRu)* valur p tat-test chi-squared proporzjon ta' probabbiltà (95% CI)	48% <0.0001 2.21 (1.65, 2.94)	67% 	53% <0.0001 2.34 (1.80, 3.03)	67%

* fl-aħhar tal-manteniment/osservazzjoni; ir-riżultati tal-analiżi finali huma bbażati fuq segwitu medjan ta' 73 xahar.
FU (follow-up): segwitu; NR (not reached): ma ntlahaqx meta sar il-cut off kliniku, TNCT: żmien għat-trattament li jmiss tal-kimoterapija; TNLT: żmien għat-trattament li jmiss kontra l-limfoma.

Ttrattament ta' manteniment b'rituximab ipprova benefiċċju konsistenti fis-sottogruppi definiti minn qabel kollha li ġew ittestjati: sess (raġel, mara), età (< 60 sena, >= 60 sena), punteġġ FLIPI (<=1, 2 jew >= 3), terapija ta' induzzjoni (R-CHOP, R-CVP jew R-FCM) u irrispettivament mill-kwalità tar-rispons għal trattament ta' induzzjoni (CR, CRu jew PR). Analizijiet esploratorji tal-benefiċċju ta' trattament ta' manteniment urew effett inqas qawwi f'pazjenti anzjani (età ta' > 70 sena), madankollu d-daqsijiet tal-kampjun kienu żgħar.

Limfoma follikulari rikaduta/refrattorja

Fi prova prospettiva, open-label, internazzjonali, multiċentrika, ta' fażi III, 465 pazjent b'limfoma follikulari rikaduta/refrattorja ġew randomizzati fl-ewwel stadju għal terapija ta' induzzjoni jew b'CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; n=231) jew rituximab u CHOP (R-CHOP, n=234). Iż-żewġ gruppi ta' trattament kienu bbilanċjati tajjeb fir-rigward tal-karatteristiċi tal-linja bażi u l-istatus tal-marda. Total ta' 344 pazjent li kisbu remissjoni shiħa jew parzjali wara

terapija ta' induzzjoni ġew randomizzati fit-tieni stadju għal terapija ta' manteniment b'rituximab (n=167) jew osservazzjoni (n=167). It-terapija ta' manteniment b'rituximab kienet tikkonsisti minn infużjoni waħda ta' rituximab b'375 mg/m² erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħtija kull 3 xhur sal-progressjoni tal-marda jew għal perjodu massimu ta' sentejn.

L-analiżi tal-effikaċja finali kienet tinkludi l-pazjenti kollha randomizzati għaż-żewġ partijiet tal-istudju. Wara żmien ta' osservazzjoni medjan ta' 31 xahar għal pazjenti randomizzati għall-fażi tal-induzzjoni, R-CHOP tejjeb b'mod sinifikanti r-riżultat tal-pazjenti b'limfoma follikulari rikaduta/refrattorja meta mqabbel ma' CHOP (ara Tabella 10).

Tabella 10 Fażi tal-induzzjoni: harsa ġenerali lejn ir-riżultati tal-effikaċja għal CHOP kontra R-CHOP (żmien ta' osservazzjoni medjan ta' 31 xahar)

	CHOP	R-CHOP	valur p	Tnaqqis fir-Riskju ¹⁾
Effikaċja primarja				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0.0003	Na
CR ²⁾	16 %	29 %	0.0005	Na
PR ²⁾	58 %	58 %	0.9449	Na

¹⁾ L-istimi ġew ikkalkulati permezz ta' proporzjonijiet ta' periklu

²⁾ L-aħhar rispons tat-tumur kif iġvalutat mill-investigatur. It-test statistiku "primarju" għal "rispons" kien it-test ta' xejra ta' CR kontra PR kontra nuqqas ta' rispons (p < 0.0001)

Abbrevjazzjonijiet: NA, mhux disponibbli; ORR: rata ta' rispons globali; CR: rispons shih; PR: rispons parzjali

Għal pazjenti randomizzati għall-fażi ta' manteniment tal-prova, iż-żmien ta' osservazzjoni medjan kien 28 xahar għar-randomizzazzjoni tal-manteniment. It-trattament ta' manteniment b'rituximab wassal għal titjib klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti fil-punt taż-żmien primarju, PFS (żmien mir-randomizzazzjoni tal-manteniment sar-rikaduta, progressjoni tal-marda jew mewt) meta mqabbel mal-osservazzjoni waħidha (p < 0.0001 test log-rank). Il-PFS medjana kienet 42.2 xhur fil-fergħa ta' manteniment b'rituximab meta mqabbel ma' 14.3 xhur fil-fergħa tal-osservazzjoni. Permezz ta' analiżi ta' rigressjoni cox, ir-riskju ta' esperjenza ta' marda progressiva jew mewt tnaqqas b'61 % bi trattament ta' manteniment b'rituximab meta mqabbel mal-osservazzjoni (95% CI; 45%-72%). Ir-rati stmati ta' Kaplan-Meier ta' mingħajr progressjoni wara 12-il xahar kienu 78 % fil-grupp ta' manteniment b'rituximab kontra 57 % fil-grupp ta' osservazzjoni. Analizi tas-sopravivenza globali kkonfermat il-benefiċċju sinifikanti ta' manteniment b'rituximab fuq l-osservazzjoni (p=0.0039 test log-rank). It-trattament ta' manteniment b'rituximab naqqas ir-riskju ta' mewt b'56 % (95% CI; 22%-75%).

Tabella 11 Fażi ta' manteniment: harsa ġenerali lejn ir-riżultati tal-effikaċja ta' rituximab kontra l-osservazzjoni (żmien ta' osservazzjoni medjan ta' 28 xahar)

Parametru tal-Effikaċja	Stima ta' Kaplan-Meier ta' Żmien Medjan għal Avveniment (Xhur)			Tnaqqis fir-Riskju	
	Osservazzjoni (N=167)	Rituximab (N=167)	Valur p Log-Rank		
Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS)	14.3	42.2	< 0.0001	61 %	
Sopravivenza globali	NR	NR	0.0039	56 %	
Żmien għal trattament ġdid għal-limfoma	20.1	38.8	< 0.0001	50 %	
Sopravivenza mingħajr mard ^a	16.5	53.7	0.0003	67 %	
Analiżi tas-sottogrupp PFS	CHOP	11.6	37.5	< 0.0001	71 %
	R-CHOP	22.1	51.9	0.0071	46 %
	CR	14.3	52.8	0.0008	64 %
	PR	14.3	37.8	< 0.0001	54 %
OS	CHOP	NR	NR	0.0348	55 %

Parametru tal-Effikaċja	Stima ta' Kaplan-Meier ta' Żmien Medjan għal Avveniment (Xhur)			Tnaqqis fir-Riskju
	Osservazzjoni (N=167)	Rituximab (N=167)	Valur p Log-Rank	
R-CHOP	NR	NR	0.0482	56 %

NR: ma ntlahaqx; ^a: applikabbli biss għal pazjenti li jiksbu CR

Il-benefiċċju ta' trattament ta' manteniment b'rituximab ġie kkonfermat fis-sottogruppi kollha analizzati, irrISPettivament mill-kors ta' induzzjoni (CHOP jew R-CHOP) jew il-kwalità tar-rispons għal trattament ta' induzzjoni (CR jew PR) (Tabella 11). It-trattament ta' manteniment b'rituximab tawwal b'mod sinifikanti l-PFS medjana f'pazjenti li rrispondew għal terapija ta' induzzjoni b'CHOP (PFS medjana 37.5 xhur kontra 11.6 xhur, $p < 0.0001$) kif ukoll f'dawk li rrispondew għal induzzjoni b'R-CHOP (PFS medjana 51.9 xhur kontra 22.1 xhur, $p=0.0071$). Għalkemm is-sottogruppi kienu żgħar, it-trattament ta' manteniment b'rituximab ipprova benefiċċju sinifikanti f'termini ta' sopravivenza globali kemm għal pazjenti li jirrispondu għal CHOP kif ukoll pazjenti li jirrispondu għal R-CHOP, għalkemm huwa meħtieġ segwitu itwal biex tiġi kkonfermata din l-osservazzjoni.

Limfoma mhux ta' Hodgkin ta' ċellola B kbira diffuza fl-adulti

Fi prova randomizzata, open-label, total ta' 339 pazjent anzjani li ma ġewx ittrattati preċedentement (età 60 sa 80 sena) b'limfoma ta' ċellola B kbira diffuza rċievew kimoterapija CHOP standard (cyclophosphamide 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², vincristine 1.4 mg/m² sa massimu ta' 2 mg f'jum 1, u prednisolone 40 mg/m²/jum f'jiem 1-5) kull 3 ġimghat għal tmien ċikli, jew rituximab 375 mg/m² u CHOP (R-CHOP). Rituximab ingħata fl-ewwel jum taċ-ċiklu tat-trattament.

L-analiżi tal-effikaċja finali kienet tinkludi l-pazjenti randomizzati kollha (197 CHOP, 202 R-CHOP), u kellha durata ta' segwitu medjan ta' madwar 31 xahar. Iż-żewġ gruppi tat-trattament kienu bbilanċjati tajjeb fir-rigward tal-karatteristiċi tal-linja bażi u l-istatus tal-marda. L-analiżi finali kkonfermat li trattament b'R-CHOP ġie assoċjat ma' titjib klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti fid-durata ta' sopravivenza mingħajr avveniment (il-parametru tal-effikaċja primarja, fejn l-avvenimenti kienu mewt, rikaduta jew progressjoni ta' limfoma, jew bidu ta' trattament ġdid kontra l-limfoma) ($p = 0.0001$). L-istimi ta' Kaplan-Meier tad-durata medjana ta' sopravivenza mingħajr avveniment kienu 35 xahar fil-fergħa ta' R-CHOP meta mqabbel ma' 13-il xahar fil-fergħa ta' CHOP, li jirrapprezentaw tnaqqis fir-riskju ta' 41 %. Wara 24 xahar, l-istimi għas-sopravivenza globali kienu 68.2 % fil-fergħa ta' R-CHOP meta mqabbel ma' 57.4 % fil-fergħa ta' CHOP. Analizi sussegwenti tad-durata ta' sopravivenza globali, li saret b'durata medjana ta' segwitu ta' 60 xahar, ikkonfermat il-benefiċċju ta' trattament b'R-CHOP fuq CHOP ($p=0.0071$), li jirrapprezenta tnaqqis fir-riskju ta' 32 %.

L-analiżi tal-parametri sekondarji kollha (rati ta' rispons, sopravivenza mingħajr progressjoni, sopravivenza mingħajr mard, durata ta' rispons) ivverifikat l-effett tat-trattament ta' R-CHOP meta mqabbel ma' CHOP. Ir-rata ta' rispons sħiħ wara ċiklu 8 kienet 76.2 % fil-grupp ta' R-CHOP u 62.4 % fil-grupp ta' CHOP ($p=0.0028$). Ir-riskju tal-progressjoni tal-marda tnaqqas b'46 % u r-riskju ta' rikaduta b'51 %. Fis-sottogruppi tal-pazjenti kollha (sess, età, IPI aġġustat skont l-età, stadju ta' Ann Arbor, ECOG, mikroglobulina β₂, LDH, albumina, sintomi B, marda ta' massa kbira, siti ekstranodali, involviment tal-mudullun), il-proporzjonijiet ta' riskju għal sopravivenza mingħajr avveniment u sopravivenza globali (R-CHOP imqabbel ma' CHOP) kienu inqas minn 0.83 u 0.95 rispettivament. R-CHOP kien assoċjat ma' titjib fir-riżultat kemm għal pazjenti b'riskju għoli kif ukoll b'riskju baxx skont l-IPI aġġustat skont l-età.

Sejbiet tal-laboratorju kliniċi

Minn 67 pazjent evalwati għal antirkop kontra l-ġurdien tal-bniedem (HAMA), ma ġie nnutat l-ebda rispons. Minn 356 pazjent evalwati għal antikorp kontra l-medicina (ADA), 1.1% (4 pazjenti) kienu pożittivi.

Lewkimja linfoċitika kronika

F'żewġ provi open-label randomizzati, total ta' 817-il pazjent li ma ġewx ittrattati preċedentement u 552 pazjent b'CLL rikaduta/refrattorja ġew randomizzati biex jirċievu jew kimoterapija FC (fludarabine 25 mg/m², cyclophosphamide 250 mg/m², jiem 1-3) kull 4 ġimghat għal 6 ċikli jew rituximab flimkien ma' FC (R-FC). Rituximab inġhata b'dożaġġ ta' 375 mg/m² matul l-ewwel ċiklu jum qabel il-kimoterapija u b'dożaġġ ta' 500 mg/m² f'jum 1 ta' kull ċiklu ta' trattament sussegwenti. Il-pazjenti ġew esklużi mill-istudju f'CLL rikaduta/refrattorja jekk kienu ġew ittrattati preċedentement b'antikorpi monoklonali jew jekk kienu refrattorji (definiti bhala nuqqas li tinkiseb remissjoni parzjali għal tal-inqas 6 xhur) għal fludarabine jew kwalukwe analogu nukleosid. Total ta' 810 pazjenti (403 R-FC, 407 FC) għall-istudju tal-ewwel linja (Tabella 12a u Tabella 12b) u 552 pazjent (276 R-FC, 276 FC) għall-istudju ta' rikaduta/refrattorja (Tabella 13) ġew analizzati għall-effikaċja.

Fl-istudju tal-ewwel linja, wara żmien ta' osservazzjoni medjan ta' 48.1 xhur, il-PFS medjana kienet 55 xhar fil-grupp ta' R-FC u 33 xhar fil-grupp ta' FC (p < 0.0001, test log-rank). L-analiżi tas-sopravivenza globali wriet benefiċċju sinifikanti ta' trattament b'R-FC fuq kimoterapija FC waħidha (p = 0.0319, test log-rank) (Tabella 12a). Il-benefiċċju f'termini ta' PFS ġie osservat b'mod konsistenti f'ħafna mis-sottogruppi tal-pazjenti analizzati skont ir-riskju tal-marda fil-linja bażi (jigifieri stadji Binet A-C) (Tabella 12b).

Tabella 12a Trattament tal-ewwel linja ta' lewkimja linfoċitika kronika
Harsa ġenerali lejn ir-riżultati tal-effikaċja għal rituximab u FC vs. FC
wahdu - żmien ta' osservazzjoni medjan ta' 48.1 xhur

Parametru tal-Effikaċja	Stima ta' Kaplan-Meier ta' Żmien Medjan għal Avveniment (Xhur)			Tnaqqis fir-Riskju
	FC (N=409)	R-FC (N=408)	Valur p LogRank	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS)	32.8	55.3	<0.0001	45 %
Sopravivenza globali	NR	NR	0.0319	27 %
Sopravivenza mingħajr avveniment	31.3	51.8	<0.0001	44 %
Rata ta' rispons (CR, nPR, jew PR)	72.6 %	85.8 %	<0.0001	mhux disponibbli mhux disponibbli
Rati ta' CR	16.9 %	36.0 %	<0.0001	
Durata tar-rispons*	36.2	57.3	<0.0001	44 %
Sopravivenza mingħajr mard (DFS)**	48.9	60.3	0.0520	31 %
Żmien għal trattament ġdid	47.2	69.7	<0.0001	42 %

Rata ta' rispons u rati ta' CR analizzati permezz tat-Test Chi-squared. NR: ma ntlahaqx; n.a.: mhux applikabbli

** : applikabbli biss għal pazjenti li jiksbu CR, nPR, PR

** : applikabbli biss għal pazjenti li jiksbu CR

Tabella 12b Trattament tal-ewwel linja ta' lewkimja linfoċitika kronika
Proporzjonijiet ta' periklu ta' sopravivenza mingħajr progressjoni skont l-istudju Binet (ITT) – żmien ta' osservazzjoni medjan ta' 48.1 xhur

Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS)	Numru ta' pazjenti		Proporzjon ta' Periklu (95% CI)	valur p (test ta' Wald, mhux aġġustat)
	FC	R-FC		
Binet stadju A	22	18	0.39 (0.15; 0.98)	0.0442
Binet stadju B	259	263	0.52 (0.41; 0.66)	<0.0001
Binet stadju C	126	126	0.68 (0.49; 0.95)	0.0224

CI: Intervall ta' Kunfidenza

Fl-istudju ta' rikaduta/refrattorja, is-sopravivenza mingħajr progressjoni medjana (punt tat-tmien primarju) kien 30.6 xhur fil-grupp ta' R-FC u 20.6 xhur fil-grupp ta' FC (p=0.0002, test log-rank). Il-benefiċċju f'termini tal-PFS kien osservat fi kważi s-sottogruppi tal-pazjent kollha analizzati skont ir-

riskju tal-marda fil-linja bażi. Gie rrapportat titjib żgħir iżda mhux sinifikanti fis-sopravivenza globali fil-fergħa ta' R-FC meta mqabbel ma' FC.

Tabella 13 Trattament ta' lewkimja linfoċitika kronika rikaduta/refrattorja - harsa ġenerali lejn ir-riżultati tal-effikaċja għal rituximab u FC kontra FC waħdu (żmien ta' osservazzjoni medjan ta' 25.3 xhur)

Parametru tal-Effikaċja	Stima ta' Kaplan-Meier ta' Żmien Medjan għal Avveniment (Xhur)			Tnaqqis fir-Riskju
	FC (N=276)	R-FC (N=276)	Valur p LogRank	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS)	20.6	30.6	0.0002	35 %
Sopravivenza globali	51.9	NR	0.2874	17 %
Sopravivenza mingħajr avveniment	19.3	28.7	0.0002	36 %
Rata ta' rispons (CR, nPR, jew PR)	58.0 %	69.9 %	0.0034	mhux disponibbli
Rati ta' CR	13.0%	24.3 %	0.0007	
Durata tar-rispons *	27.6	39.6	0.0252	mhux disponibbli
Sopravivenza mingħajr mard (DFS)** Żmien għal trattament ġdid għal CLL	42.2	39.6	0.8842	
	34.2	NR	0.0024	31 %
				-6%
				35%

Rata ta' rispons u rati ta' CR analizzati permezz tat-Test Chi-squared.

*: applikabbli biss għal pazjenti li jiksbu CR, nPR, PR; NR: ma ntlahaqx n.a. mhux applikabbli

**: applikabbli biss għal pazjenti li jiksbu CR;

Riżultati minn studji ta' sostenn oħra li użaw rituximab flimkien ma' korsijiet oħra tal-kimoterapija (inkluż CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustine u cladribine) għat-trattament ta' pazjenti b'CLL li ma ġietx ittrattata preċedentement u/jew rikaduta/refrattorja wrew ukoll rati ta' rispons globali għoljin b'benefiċċju f'termini ta' rati ta' PFS, għalkemm b'tossiċità oghla moderata (speċjalment mijelotossiċità). Dawn l-istudji jappoġġjaw l-użu ta' rituximab ma' kwalukwe kimoterapija.

Data f'madwar 180 pazjent ittrattati minn qabel b'rituximab uriet benefiċċju kliniku (inkluż CR) u tappoġġja trattament mill-ġdid b'rituximab.

Popolazzjoni pedjatrika

Studju b'aktar minn centru wiehed, *open-label* u *randomised* ta' kimoterapija ta' Lymphome Malin B (LMB) (kortikosteroidi, vincristine, cyclophosphamide, doża għolja ta' methotrexate, cytarabine, doxorubicin, etoposide u terapija ġot-teka b'medicina tripla [methotrexate/cytarabine/kortikosteroidi]) waħedha jew flimkien ma' rituximab twestaq f'pazjenti pedjatriki b'DLBCL/BL/BAL/BLL pożittivi għal CD20 fi stadju avanzat li ma kinux ittrattati fil-passat. Stadju avanzat huwa ddefinit bhala Stadju III b'livell għoli ta' LDH ("*B-high*"), [LDH > darbtejn iktar mil-limitu ta' fuq istituzzjonali tal-valuri normali tal-adulti (> Nx2)] jew kwalunkwe stadju IV jew BAL. Il-pazjenti kienu *randomised* biex jirċievu kimoterapija ta' LMB jew sitt infużjonijiet IV ta' rituximab b'doża ta' 375 mg/m² BSA flimkien ma' kimoterapija ta' LMB (tnejn matul kull wiehed miż-żewġ korsijiet ta' induzzjoni u wiehed matul kull wiehed miż-żewġ korsijiet ta' konsolidazzjoni) skont l-iskema ta' LMB. Total ta' 328 pazjent *randomised* kienu inklużi fl-analiżi tal-effikaċja, li minnhom pazjent wiehed b'età inqas minn 3 snin irċieva rituximab flimkien ma' kimoterapija ta' LMB.

Iż-żewġ gruppi ta' trattament, LMB (kimoterapija ta' LMB) u R-LMB (kimoterapija ta' LMB flimkien ma' rituximab), kienu bilanċjati tajjeb fir-rigward tal-karatteristiċi fil-linja bażi. Il-pazjenti kellhom età medjana ta' 7 u 8 snin fil-grupp ta' LMB u fil-grupp ta' R-LMB, rispettivament. Madwar nofs il-pazjenti kienu fil-Grupp B (50.6% fil-grupp ta' LMB u 49.4% fil-grupp ta' R-LMB), 39.6% fil-Grupp C1 fiż-żewġ gruppi, u 9.8% u 11.0% kienu fil-Grupp C3 fil-gruppi ta' LMB u R-LMB,

rispettivament. Abbażi tal-istadji ta' Murphy, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom BL ta' stadju III (45.7% fil-grupp ta' LMB u 43.3% fil-grupp ta' R-LMB) jew BAL, CNS negattiva (21.3% fil-grupp ta' LMB u 24.4% fil-grupp ta' R-LMB). Inqas minn nofs il-pazjenti (45.1% fiż-żewġ gruppi) kellhom involviment tal-mudullun, u l-biċċa l-kbira tal-pazjenti (72.6% fil-grupp ta' LMB u 73.2% fil-grupp ta' R-LMB) ma kellhomx involviment tas-CNS. Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien EFS, fejn avveniment kien iddefinit bħala okkorrenza ta' marda progressiva, irkadar, it-tieni tumur malinn, mewt minhabba kwalunkwe kawża, jew nuqqas ta' rispons kif muri minn osservazzjoni ta' ċelloli vijabbli fir-residwu wara t-tieni kors ta' CYVE, skont liema jseħh l-ewwel. Il-punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu OS u remissjoni kompluta.

Fl-analiżi *interim* speċifikata minn qabel b'madwar sena ta' segwitu medjan, ġie osservat titjib klinikament rilevanti fil-punt finali primarju ta' EFS, bi stimi tar-rata ta' sena ta' 94.2% (CI ta' 95%, 88.5% - 97.2%) fil-grupp ta' R-LMB vs. 81.5% (CI ta' 95%, 73.0% - 87.8%) fil-grupp ta' LMB, u HR ta' Cox aġġustat ta' 0.33 (CI ta' 95%, 0.14 - 0.79). Fuq rakkomandazzjoni tal-IDMC (*independent data monitoring committee*, kumitat indipendenti għall-monitoraġġ tad-*data*) abbażi ta' dan ir-riżultat, ir-*randomisation* twaqqfet u l-pazjenti fil-grupp ta' LMB thallew jaqilbu biex jirċievu rituximab.

Analiżi primarja tal-effikaċja twettqet fi 328 pazjent *randomised* b'segwitu medjan ta' 3.1 snin. Ir-riżultati huma deskritti fit-Tabella 14.

Tabella 14: Deskrizzjoni fil-qosor tar-riżultati primarji tal-effikaċja (popolazzjoni ITT)

Analizi	LMB (N=164)	R-LMB (N=164)
EFS	28 avveniment	10 avvenimenti
	Valur p tat-test log-rank ta' naħa waħda ta' 0.0006	
	HR ta' Cox aġġustat ta' 0.32 (CI ta' 90%: 0.17, 0.58)	
Rati ta' EFS ta' 3 snin	82.3% (CI ta' 95%: 75.7%, 87.5%)	93.9% (CI ta' 95%: 89.1%, 96.7%)
OS	20 mewta	8 imwiet
	Valur p tat-test log-rank ta' naħa waħda ta' 0.0061	
	HR tal-mudell ta' Cox aġġustat ta' 0.36 (CI ta' 95%: 0.16; 0.81)	
Rati ta' OS ta' 3 snin	87.3% (CI ta' 95%: 81.2%, 91.6%)	95.1% (CI ta' 95%: 90.5%, 97.5%)
Rata ta' CR	93.6% (CI ta' 95%: 88.2%; 97.0%)	94.0% (CI ta' 95%: 88.8%, 97.2%)

Abbrevjazzjonijiet: EFS: *event free survival* (sopravivenza mingħajr avveniment); OS: *overall survival* (sopravivenza globali); CR: *complete remission* (remissjoni kompluta)

L-analiżi primarja tal-effikaċja wriet benefiċċju ta' EFS taż-żieda ta' rituximab ma' kimoterapija ta' LMB meta mqabbel ma' kimoterapija ta' LMB waħedha, b'HR ta' EFS ta' 0.32 (CI ta' 90% 0.17 - 0.58) minn analiżi tar-rigressjoni ta' Cox aġġustata għal grupp nazzjonali, istoloġija, u grupp terapewtiku. Filwaqt li ma ġewx osservati differenzi kbar fin-numru ta' pazjenti li kisbu remissjoni kompluta bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament, il-benefiċċju taż-żieda ta' rituximab ma' kimoterapija ta' LMB intwera wkoll fil-punt finali sekondarju ta' OS, bl-HR ta' OS ta' 0.36 (CI ta' 95%, 0.16 - 0.81).

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'rituximab f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-limfoma follikulari u CLL, u fil-popolazzjoni pedjatrika mit-twelid sa età ta' < 6 xhur b'limfoma taċ-ċellola B kbira diffuza pozittiva għal CD20. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

Esperjenza klinika f'artrite rewmatika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' rituximab fis-solliev tas-sintomi u s-sinjali ta' artrite rewmatika f'pazjeti b'rispons inadegwat għal inibituri ta' TNF intweriet fi prova pivotali randomizzata, ikkontrollata, double-blind, multiċentrika (Prova 1).

Prova 1 evalwat 517-il pazjent li kienu esperjenzaw rispons inadegwat jew intolleranza għal terapija waħda jew aktar b'inibitur ta' TNF. Il-pazjenti eligibbli kellhom artrite rewmatika attiva, dijanjostikata skont il-kriterji tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatologija (ACR). Rituximab inħata bhala żewġ infużjonijiet IV isseparati b'intervall ta' 15-il jum. Il-pazjenti rċievew 2 x 1000 mg infużjonijiet għol-vini ta' rituximab jew placebo flimkien ma' MTX. Il-pazjenti kollha rċievew 60 mg prednisone orali konkomitanti f'jiem 2-7 u 30 mg f'jiem 8-14 wara l-ewwel infużjoni. Il-punt tat-tmiem primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ACR20 f'gimgha 24. Il-pazjenti ġew segwiti wara gimgha 24 għal punti tat-tmiem ta' terminu twil, inkluż valutazzjoni radjografika wara 56 gimgha u wara 104 gimghat. Matul dan iż-żmien, 81 % tal-pazjenti, mill-grupp tal-placebo originali rċievew rituximab bejn gimghat 24 u 56, skont protokoll ta' studju ta' estensjoni open-label.

Il-provi ta' rituximab f'pazjenti b'artrite bikrija (pazjenti mingħajr trattament b'methotrexate preċedenti u pazjenti b'rispons inadegwat għal methotrexate, iżda li għadhom ma ġewx ittrattati b'inibituri alfa TNF) issodisfaw il-punti tat-tmiem primarji tagħhom. Rituximab mhuwiex indikat għal dawn il-pazjenti, peress li d-data tas-sigurtà dwar trattament b'rituximab fit-tul mhijiex suffiċjenti, b'mod partikolari fir-rigward tar-riskju ta' żvilupp ta' malinn u PML.

Riżultati tal-attività tal-marda

Rituximab flimkien ma' methotrexate żied b'mod sinifikanti l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu titjib ta' tal-inqas 20 % fil-punteġġ ACR meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati b'methotrexate waħdu (Tabella 15). Fl-istudju tal-iżvilupp kollha, il-benefiċċju tat-trattament kien simili fil-pazjenti indipendenti mill-età, is-sess, l-erja tas-superfiċje tal-ġisem, ir-razza, in-numru ta' trattamenti preċedenti jew l-istatus tal-marda.

Ġie nnutat ukoll titjib klinikament u statistikament sinifikanti fuq il-komponenti individwali kollha tar-rispons ACR (għadd ta' ġogi sensitivi u minfuha, valutazzjoni globali tal-pazjent u tat-tabib, punteġġi tal-indiċi ta' diżabilità (HAQ), valutazzjoni tal-uġiġh u Proteini C Reattivi (mg/dL).

Table 15 Riżultati tar-rispons kliniku fil-punt tat-tmiem primarju fi Prova 1 (popolazzjoni ITT)

	Riżultat†	Placebo+MTX	Rituximab+MTX (2 x 1000 mg)
Prova 1		N=201	N=298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
	Rispons EULAR (Tajjeb/Moderat)	44 (22%)	193 (65%)***
	Bidla medja f'DAS	-0.34	-1.83***

† Riżultat wara 24 gimgha

Differenza sinifikanti minn placebo+MTX fil-punt taż-żmien primarju: ***p ≤ 0.0001

Pazjenti ttrattati b'rituximab flimkien ma' methotrexate kellhom tnaqqis akbar b'mod sinifikanti fil-punteġġ tal-attività tal-marda (DAS28) minn pazjenti ttrattati b'methotrexate waħdu (Tabella 15). B'mod simili, inkiseb rispons tajjeb sa moderat tal-Lega Ewropea Kontra r-Rewmatizmu (EULAR) minn għadd aktar sinifikanti ta' pazjenti ttrattati b'rituximab ittrattati b'rituximab u methotrexate meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati b'methotrexate waħdu (Tabella 15).

Rispons radjografiku

Il-*hsara* strutturali fil-*gog* giet ivvalutata b'*mod* radjografiku u espressa b'hala bidla fil-Puntegġ Sharp Totali modifikat (mTSS) u l-komponenti tiegħu, il-puntegġ ta' erożjoni u l-puntegġ ta' tidjiq tal-ispazju tal-*gog*.

Fi Prova 1, li saret f'*pazjenti* b'*rispons* inadegwat jew intolleranza għal terapija waħda jew aktar ta' inibitur ta' TNF, li rievew rituximab flimkien ma' methotrexate, uriet inqas progressjoni radjografika b'*mod* sinifikanti minn *pazjenti* li oriġinarjament irievew methotrexate waħdu wara 56 ġimġha. Mill-*pazjenti* li oriġinarjament irievew methotrexate waħdu, 81 % irievew rituximab jew b'hala salvatagġ bejn ġimġhat 16-24 jew fil-prova ta' estensjoni, qabel ġimġha 56. Proporzjon oġhla ta' *pazjenti* li rievew it-ttrattament oriġinali b'rituximab/MTX kellhom ukoll l-ebda progressjoni erożiva matul 56 ġimġha (Tabella 16).

Tabella 16 Riżultati radjografiċi wara sena (popolazzjoni mITT)

	Plaċebo+MTX	Rituximab+MTX 2 x 1000 mg
Prova 1	(n=184)	(n=273)
Bidla medja mil-linja bażi:		
Puntegġ sharp totali modifikat	2.30	1.01*
Puntegġ ta' erożjoni	1.32	0.60*
Puntegġ ta' tidjiq fl-ispazju tal- <i>gog</i>	0.98	0.41**
Proporzjon ta' <i>pazjenti</i> bl-ebda bidla radjografika	46 %	53 %, NS
Proporzjon ta' <i>pazjenti</i> bl-ebda bidla erożiva	52 %	60 %, NS

150 *pazjent* oriġinarjament randomizzati għal plaċebo+MTX fi Prova 1 irievew tal-inqas kors wiehed ta' RTX+MTX sa sena

* p < 0.05, ** p < 0.001. Abbrevjazzjoni: NS, mhux sinifikanti

Inibizzjoni tar-rata ta' *hsara* progressiva fil-*gog* giet osservata wkoll fit-tul. Analizi radjografika wara sentejn fi Prova 1 uriet progressjoni mnaqqsa b'*mod* sinifikanti tal-*hsara* strutturali fil-*gog* f'*pazjenti* li rievew rituximab flimkien ma' methotrexate meta mqabbel ma' methotrexate waħdu kif ukoll proporzjon oġhla b'*mod* sinifikanti ta' *pazjenti* bl-ebda progressjoni ta' *hsara* fil-*gog* matul il-perjodu ta' sentejn.

Riżultati tal-funzjoni fiżika u l-kwalità tal-*hajja*

Ġie osservat tnaqqis sinifikanti fil-puntegġi tal-indiċi ta' diżabilità (HAQ-DI) u għeja (FACIT-Fatigue) f'*pazjenti* ttrattati b'rituximab meta mqabbel ma' *pazjenti* ttrattati b'methotrexate waħdu. Il-proporzjonijiet ta' *pazjenti* ttrattati b'rituximab li juru differenza klinikament importanti minima (MCID, minimal clinically important difference) f'HAQ-DI (definita b'hala tnaqqis fil-puntegġ totali individwali ta' > 0.22) kienet ukoll oġhla fost *pazjenti* li rievew methotrexate waħdu (Tabella 17).

Intwera wkoll titjib sinifikanti fil-kwalità tal-*hajja* relatata mas-saħħa b'titjib sinifikanti kemm fil-puntegġ tas-saħħa fiżika (PHS, physical health score) kif ukoll fil-puntegġ tas-saħħa mentali (MHS, mental health score) tas-SF-36. Barra minn hekk, inkiseb proporzjon oġhla b'*mod* sinifikanti tal-*pazjenti* li kisbu MCIDs għal dawn il-puntegġi (Tabella 17).

Tabella 17 Riżultati tal-funzjoni fiżika u l-kwalità tal-*hajja* f'ġimġha 24 fi Prova 1

Riżultat†	Plaċebo+MTX	Rituximab+MTX (2 x 1000 mg)
Bidla medja f'HAQ-DI	n=201 0.1	n=298 -0.4***
% HAQ-DI MCID	20 %	51%
Bidla medja f'FACIT-T	-0.5	-9.1***
Bidla medja f'SF-36 PHS	n=197 0.9	n=294 5.8***
% SF-36 PHS MCID	13 %	48 %***

Bidla medja f' SF-36 MHS	1.3	4.7**
% SF-36 MHS MCID	20 %	38 %*

† Rizultat wara 24 ġimgha

Differenza sinifikanti mill-placebo fil-punt taż-żmien primarju: * p < 0.05, **p < 0.001 ***p ≤ 0.0001

MCID HAQ-DI ≥ 0.22, MCID SF-36 PHS > 5.42, MCID SF-36 MHS > 6.33

Effikaċja f' pazjenti seropożittivi għall-awtoantikorp (RF u jew anti-CCP)

Pazjenti seropożittivi għal Fattur Rewmatiku (RF, Rheumatoid Factor) u/jew Peptid anti-Ċikliku Ċitrullinizzat (anti-CCP, anti- Cyclic Citrullinated Peptide) li ġew ittrattati b'rituximab flimkien ma' methotrexate wrew rispons imtejjeb meta mqabbel ma' pazjenti negattivi għat-tnejn li huma.

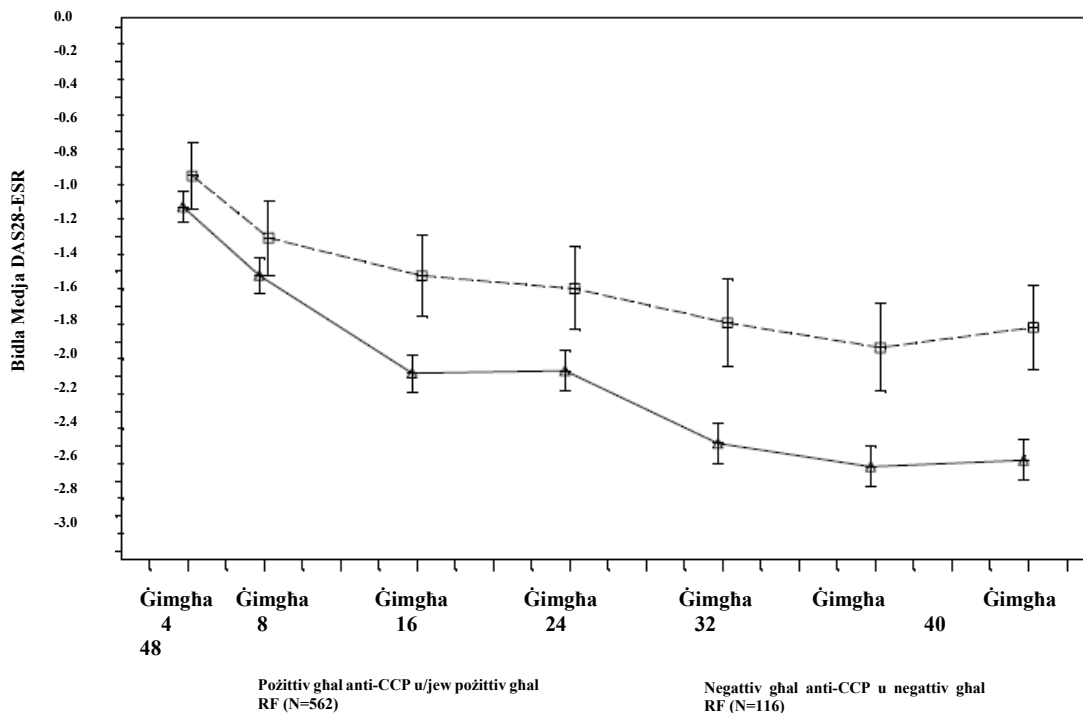
Ir-rizultati tal-effikaċja f' pazjenti ttrattati b'rituximab ġew analizzati abbażi tal-istatus tal-awtoantikorp qabel il-bidu tat-trattament. F' Ġimgha 24, il-pazjenti li kienu seropożittivi għal RF u/jew anti-CCP fil-linja bażi kellhom probabbiltà miżjuda konsiderevoli li jiksbu r-risponsi ta' ACR20 u 50 meta mqabbel ma' pazjenti seronegattivi (p=0.0312 u p=0.0096) (Tabella 18). Dawn is-sejbiet ġew replikati f' Ġimgha 48, fejn is-seropożittività tal-awtoantikorp żiedet ukoll b' mod sinifikanti l-probabbiltà li jinkiseb ACR70. F' Ġimgha 48, il-pazjenti seropożittivi kellhom probabbiltà ta' darbtejn sa 3 darbiet aktar li jiksbu risponsi ACR meta mqabbel ma' pazjenti seronegattivi. Il-pazjenti seropożittivi kellhom ukoll tnaqqis akbar konsiderevoli f' DAS28-ESR meta mqabbel ma' pazjenti seronegattivi (Figura 1).

Tabella 18 Sommarju tal-effikaċja skont l-istatus tal-awtoantikorp fil-linja bażi

	Ġimgha 24		Ġimgha 48	
	Seropożittiv (n=514)	Seronegattiv (n=106)	Seropożittiv (n=506)	Seronegattiv (n=101)
ACR20 (%)	62.3*	50.9	71.1*	51.5
ACR50 (%)	32.7*	19.8	44.9**	22.8
ACR70 (%)	12.1	5.7	20.9*	6.9
Rispons EULAR (%)	74.8*	62.9	84.3*	72.3
Bidla medja DAS28-ESR	-1.97**	-1.50	-2.48***	-1.72

Il-livelli ta' sinifikanza ġew definiti bhala * p < 0.05, **p < 0.001, ***p < 0.0001.

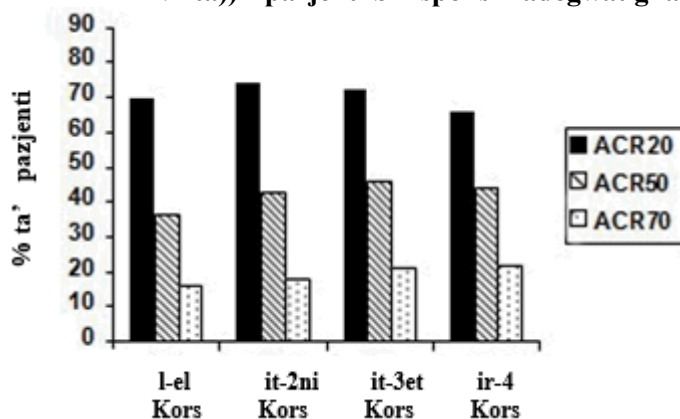
Figura 1: Bidla mil-linja bażi ta' DAS28-ESR skont l-istatus tal-awtoantikorp tal-linja bażi



Effikaċja fit-tul b' terapija ta' hafna korsijiet

It-trattament b'rituximab flimkien ma' methotrexate fuq hafna korsijiet irrizulta f'titjib sostnut fis-sinjali kliniċi u s-sintomi ta' RA, kif indikat mir-risponsi ACR, DAS28-ESR u EULAR li kien evidenti fil-popolazzjonijiet kollha tal-pazjenti li ġew studjati (Figura 2). Ġie osservat titjib sostnut fil-funzjoni fiżika kif indikat mill-punteġġ HAQ-DI u l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu MCID għal HAQ-DI.

Figura 2: Risponsi ACR għal 4 korsijiet ta' trattament (24 ġimgha wara kull kors (fil-pazjenti, fil-viżta)) f'pazjenti b'rispons inadegwat għal inibituri ta' TNF (n=146)



Sejbiet tal-laboratorju kliniċi

Total ta' 392/3095 (12.7%) pazjent b'artrite reumatika ttestjaw pożittivi għal ADA fl-istudji kliniċi wara terapija b'rituximab. L-emerġenza ta' ADA ma kinitx assoċjata ma' deterjorament kliniku jew ma' riskju miżjud ta' reazzjonijiet għal infużjonijiet sussegwenti fil-maġġoranza tal-pazjenti. Il-preżenza ta' ADA tista' tiġi assoċjata ma' aggravar ta' reazzjonijiet għall-infużjoni jew allergiċi wara t-tieni infużjoni ta' korsijiet sussegwenti.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-risultati tal-istudji b'rituximab f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-artrite awtoimmuni. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

Esperjenza klinika fi granulomatożi b'polianġite (GPA - *granulomatosis with polyangiitis*) u polianġite mikroskopika (MPA - *microscopic polyangiitis*)

Induzzjoni ta' remissjoni fl-adulti

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA, total ta' 197 pazjent li kellhom 15-il sena u aktar b'GPA attiva severa (75%) u MPA (24%) ġew irregistrati u ttrattati fi prova b'komparatur attiv, randomizzata, double-blind, multicentrika u ta' noninferjorità.

Il-pazjenti ġew randomizzati fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew cyclophosphamide orali kuljum (2 mg/kg/jum) għal 3-6 xhur jew rituximab (375 mg/m²) darba fil-ġimgha għal 4 ġimghat. Il-pazjenti kollha fil-fergħa ta' cyclophosphamide rċievew terapija ta' manteniment b'azathioprine waqt is-segwitu. Il-pazjenti fiż-żewġ fergħat irċievew 1000 mg ta' dozi kbar ta' methylprednisolone ġol-vini (IV) (jew glukokortikoid ieħor ta' doża ekwivalenti) kuljum għal 1 sa 3 ijiem, segwit minn prednisone orali (1 mg/kg/jum, li ma jaqbiżx 80 mg/jum). It-tnaqqis fid-doża ta' prednisone kellu jintemm sa 6 xhur mill-bidu tat-trattament tal-prova.

Il-miżura tar-risultat primarju kienet kisba ta' remissjoni shiħa wara 6 xhur definita bhala Punteġġ tal-Attività tal-Vaskulite ta' Birmingham għal granulomatożi ta' Wegener (BVAS/WG) ta' 0, u meta l-pazjent ma jkunx fuq terapija bil-glukokortikoidi. Il-margini ta' noninferjorità speċifikat minn qabel għad-differenza fit-trattament kien 20 %. Il-prova wriet noninferjorità ta' rituximab għal cyclophosphamide għal remissjoni shiħa wara 6 xhur (Tabella 19).

L-effikaċja giet osservata kemm għal pazjenti b'marda li għadha kif giet dijanjostikata kif ukoll għal pazjenti b'marda rikaduta (Tabella 20).

Tabella 19 Perċentwali ta' pazjenti adulti li kisbu remissjoni shiħa wara 6 xhur (Popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata*)

	Rituximab (n = 99)	Cyclophosphamide (n = 98)	Differenza fit-trattament (Rituximab- Cyclophosphamide)
Rata	63.6 %	53.1%	10.6% 95.1% ^b CI (-3.2%, 24.3%) ^a
– CI = intervall ta' kunfidenza. – * Imputazzjoni tal-agħar każ ^a In-noninferjorità ntweriet peress li l-limitu aktar baxx (- 3.2%) kien oghla mill-margini tal-inferjorità determinat minn qabel (- 20%). ^b Il-livell ta' kunfidenza ta' 95 % jirrifletti alfa 0.001 addizzjonali biex jikkumpensa għal analizi tal-effikaċja interim.			

Tabella 20 Remissjoni shiħa wara 6 xhur skont l-istatus tal-marda

	Rituximab	Cyclophosphamide	Differenza (CI 95%)
Il-pazjenti kollha	n=99	n=98	
Rikaduta li għadha kif giet dijanjostikata	n=48 n=51	n=48 n=50	
Remissjoni shiħa			
Il-pazjenti kollha	63.6 %	53.1 %	10.6 % (-3.2, 24.3)
Għadha kif giet dijanjostikata	60.4 %	64.6%	- 4.2 % (- 23.6, 15.3)
Rikaduta	66.7 %	42.0%	24.7 % (5.8, 43.6)

Imputazzjoni tal-agħar każ tiġi applikata għal pazjenti b'data nieqsa

Remissjoni shiħa wara 12 u 18-il xahar

Fil-grupp ta' rituximab, 48 % tal-pazjenti kisbu remissjoni shiħa wara 12-il xahar, u 39 % tal-pazjenti kisbu remissjoni shiħa wara 18-il xahar. Fil-pazjenti ttrattati b'cyclophosphamide (segwit minn azathioprine għall-manteniment tar-remissjoni shiħa), 39 % tal-pazjenti kisbu remissjoni shiħa wara 12-il xahar, u 33 % tal-pazjenti kisbu remissjoni shiħa wara 18-il xahar. Minn xahar 12 sa xahar 18, ġew osservati 8 rikaduti fil-grupp ta' rituximab meta mqabbel ma' erbgħa fil-grupp ta' cyclophosphamide.

Evalwazzjonijiet tal-laboratorju

Total ta' 23/99 (23%) pazjent ittrattati b'rituximab mill-prova tal-induzzjoni tar-remissjoni ttestjaw pożittivi għal ADA fi żmien 18-il xahar. L-ebda wiehed mid-99 pazjent ittrattati b'rituximab ma kienu pożittivi għal ADA fl-iskrinjar. Ma kien hemm l-ebda tendenza jew impatt negattiv apparenti tal-preżenza tal-ADA fuq is-sigurtà u l-effikaċja fil-prova tal-induzzjoni tar-remissjoni.

Trattament ta' manteniment fl-adulti

Total ta' 117-il pazjent (88 b'GPA, 24 b'MPA, u 5 b'vaskulite assoċjata ma' ANCA limitata mill-kliewi) f'remissjoni tal-marda ġew randomizzati biex jirċievu azathioprine (59 pazjent) jew rituximab (58 pazjent) fi studju prospettiv, multiċentriku, ikkontrollat, open-label. Il-pazjenti inklużi kellhom età ta' 21 sa 75 sena u kellhom marda li kienet għadha kif giet dijanjostikata jew rikaduta f'remissjoni shiħa wara trattament kombinat bil-glukokortikodji u cyclophosphamide f'dożi kbar intermittanti. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu pożittivi għal ANCA fid-dijanjożi jew matul il-marda tagħhom; kellhom vaskulite ta' vażi żgħar nekrotizzanti kkonfermata b'mod istoloġiku b'fenotip kliniku ta' GPA jew MPA, jew vaskulite assoċjata ma' ANCA limitata mill-kliewi; jew it-tnejn.

It-terapija ta' remissjoni-induzzjoni kienet tinkludi prednisone IV, mogħti skont id-diskrezzjoni tal-investigatur, f'xi pazjenti b'dożi kbar intermittanti ta' methylprednisolone qabel, u cyclophosphamide b'dożi kbar intermittanti sakemm inkisbet ir-remissjoni wara 4 sa 6 xhur. F'dak iż-żmien, u f'massimu

ta' xahar wara l-ahħar doħa kbira ta' cyclophosphamide, il-pazjenti ġew assenjati b'mod kaħwali biex jirċievu jew rituximab (żewġ infużjonijiet IV ta' 500 mg isseparati b'ġimagħtejn (f'Jum 1 u Jum 15) segwiti minn 500 mg IV kull 6 xhur ġħal 18-il xahar) jew azathioprine (mogħti mill-ħalq b'doħa ta' 2 mg/kg/jum ġħal 12-il xahar, imbagħħad 1.5 mg/kg/jum ġħal 6 xhur, u finalment 1 mg/kg/jum ġħal 4 xhur (twaqqif tat-trattament wara dawn it-22 xahar)). It-trattament bi prednisone ġie mnaqqas imbagħħad inżamm f'doħa baxxa (madwar 5 mg kuljum) ġħal tal-inqas 18-il xahar wara r-randomizzazzjoni. It-tnaqqis fid-doħa ta' prednisone u d-deċiżjoni li jitwaqqaf it-trattament ta' prednisone wara xahar 18 ħħallew ġħad-diskrezzjoni tal-investigatur.

Il-pazjenti kollħa ġew segwiti sa xahar 28 (10 jew 6 xhur, rispettivament, wara l-ahħar infużjoni ta' rituximab jew doħa ta' azathioprine). Kienet meħtieġa profilassi ta' pulmonite b'*pneumocystis jirovecii* ġħall-pazjenti kollħa b'ġħadd tal-linfoċiti T ta' CD4+ ta' inqas minn 250 ġħal kull millimetru kubiku.

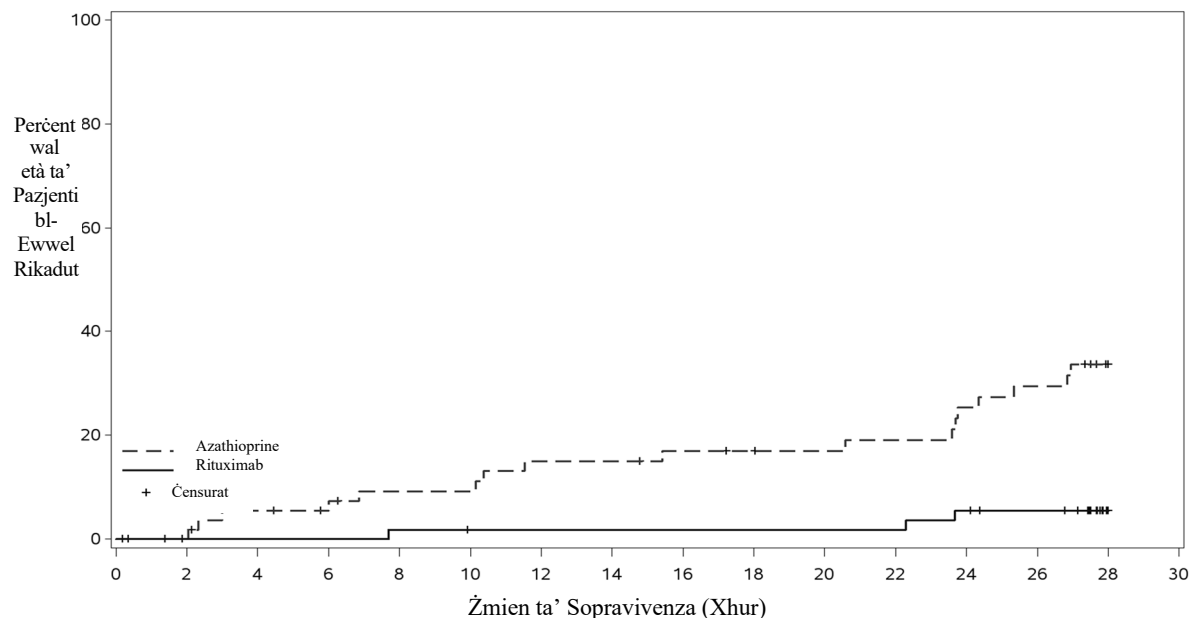
Il-miżura tar-riżultat primarju kienet ir-rata ta' rikaduta kbira f'xahar 28.

Riżultati

F'xahar 28, seħħet rikaduta kbira (definita mid-dehra mill-ġdid ta' sinjali kliniċi u/jew laboratorji ta' attivitħa ta' vaskulite ([BVAS] > 0) li setġħet twassal ġħal insuffiċjenza ta' organu jew ħsara fl-organi jew li setġħet tkun ta' periklu ġħall-ħajja) fi 3 pazjenti (5%) fil-grupp ta' rituximab u 17-il pazjent (29%) fil-grupp ta' azathioprine (p=0.0007). Seħħew rikaduti żġħar (mhux ta' periklu ġħall-ħajja u li ma kinux jinvolvu ħsara kbira fl-organu) f'seba' pazjenti fil-grupp ta' rituximab (12%) u tmien pazjenti fil-grupp ta' azathioprine (14%).

Il-kurvi tar-rata ta' inċidenza kumulattiva wrew li ż-żmien ġħall-ewwel rikaduta kbira kien itwal f'pazjenti b'rituximab li beda minn xahar 2 u nżamm sa xahar 28 (Figura 3).

Figura 3: Inċidenza kumulattiva maħ-żmien tal-ewwel rikaduta kbira



Numru ta' Individwi b'Rikaduta Kbira															
Azathioprine	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rituximab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Numru ta' individwi f'riskju															
Azathioprine	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rituximab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Nota: Il-pazjenti ġew iċċensurati f'xahar 28 jekk ma kellhom l-ebda avveniment.

Evalwazzjonijiet tal-laboratorju

Total ta' 6/34 (18%) ta' pazjenti ttrattati b'rituximab mill-prova klinika ta' terapija ta' manteniment żviluppaw ADA. Ma kien hemm l-ebda tendenza jew impatt negattiv apparenti tal-preżenza ta' ADA fuq is-sigurtà u l-effikaċja fil-prova klinika ta' terapija ta' manteniment.

Popolazzjoni pedjatrika

Granulomatosi b'poliangite (GPA - granulomatosis with polyangiitis) u poliangite mikroskopika (MPA - microscopic polyangiitis)

L-istudju WA25615 (PePRS) kien studju b'aktar minn ċentru wieħed, *open-label*, bi grupp wieħed u mhux ikkontrollat f'25 pazjent pedjatriku (b'età ta' ≥ 2 sa < 18 -il sena) b'GPA jew MPA attivi u severi. L-età medjana tal-pazjenti fl-istudju kienet: 14-il sena (medda: 6-17-il sena) u l-maġġoranza tal-pazjenti (20/25 [80%]) kienu nisa. Total ta' 19-il pazjent (76%) kellhom GPA u 6 pazjenti (24%) kellhom MPA fil-linja bażi. Tmintax-il pazjent (72%) kellhom marda ddiġanjostikata għall-ewwel darba mad-dhul fl-istudju (13-il pazjent b'GPA u 5 pazjenti b'MPA) u 7 pazjenti kellhom marda li rkadiet (6 pazjenti b'GPA u pazjent wieħed b'MPA).

Id-disinn tal-istudju kien jikkonsisti f'fażi inizjali ta' induzzjoni tar-remissjoni ta' 6 xhur, b'segwitu ta' mill-inqas 18-il xahar, sa mhux aktar minn 54 xahar (4.5 snin) b'kollox. Il-pazjenti kellhom jirċievu minimu ta' 3 dożi ta' methylprednisolone IV (30 mg/kg/jum, sa mhux aktar minn 1 g/jum) qabel l-ewwel infużjoni IV ta' rituximab. Jekk klinikament indikat, setgħu jingħataw dożi addizzjonali ta' kuljum (sa tlieta) ta' methylprednisolone IV. Il-kors għall-induzzjoni tar-remissjoni kien jikkonsisti f'erba' infużjonijiet IV ta' rituximab darba fil-ġimgħa b'doża ta' 375 mg/m² tal-BSA, fil-jiem 1, 8, 15 u 22 tal-istudju flimkien ma' prednisolone jew prednisone orali b'doża ta' 1 mg/kg/jum (massimu 60 mg/jum) li tnaqqas bil-mod għal minimu ta' 0.2 mg/kg/jum (massimu 10 mg/jum) sax-Xahar 6. Wara l-faży ta' induzzjoni tar-remissjoni, il-pazjenti setgħu, skont id-diskrezzjoni tal-investigatur, jirċievu infużjonijiet sussegwenti ta' rituximab fix-Xahar 6 jew wara biex tinżamm ir-remissjoni skont PVAS u biex tiġi kkontrollata l-attività tal-marda (inklużi marda progressiva jew marda li tmur għall-aġħar) jew biex tinkiseb l-ewwel remissjoni.

Il-25 pazjent kollha lestew l-erba' infużjonijiet IV ta' darba fil-ġimgħa kollha għall-faży ta' induzzjoni tar-remissjoni ta' 6 xhur. Total ta' 24 mill-25 pazjent lestew mill-inqas 18-il xahar ta' segwitu.

L-għanijiet ta' dan l-istudju kienu li jiġu evalwati s-sigurtà, il-parametri tal-PK, u l-effikaċja ta' rituximab f'pazjenti pedjatriki b'GPA u MPA (b'età ta' ≥ 2 sa < 18 -il sena). L-għanijiet tal-effikaċja tal-istudju kienu esploratorji u ġew evalwati prinċipalment bl-użu tal-Punteġġ tal-Attività tal-Vaskulite Pedjatrika (PVAS - *Pediatric Vasculitis Activity Score*) (Tabella 21).

Doża kumulattiva ta' Glukokortikoidi (IV u Orali) sax-Xahar 6

Erbgħa u għoxrin mill-25 pazjent (96%) fl-Istudju WA25615 kisbu tnaqqis bil-mod ta' glukokortikoidi orali għal 0.2 mg/kg/jum (jew inqas minn jew daqs 10 mg/jum, skont liema kien l-aktar baxx) fi jew sax-Xahar 6 matul it-tnaqqis tal-isterojdi orali għax-xejn iddefinit mill-protokoll.

Ġie osservat tnaqqis fl-użu globali medjan ta' glukokortikoidi orali mill-Ġimgħa 1 (medjan = doża ekwivalenti għal 45 mg prednisone [IQR: 35 – 60]) sax-Xahar 6 (medjan = 7.5 mg [IQR: 4-10]), li sussegwentement inżamm sax-Xahar 12 (medjan = 5 mg [IQR: 2-10]) u x-Xahar 18 (medjan = 5 mg [IQR: 1-5]).

Trattament ta' Segwitu

Matul il-Perjodu Globali tal-Istudju, il-pazjenti rċeview bejn 4 u 28 infużjoni ta' rituximab (sa 4.5 snin [53.8 xhur]). Il-pazjenti rċeview sa 375 mg/m² x 4 ta' rituximab, madwar kull 6 xhur skont id-diskrezzjoni tal-investigatur. B'kollox, 17 mill-25 pazjent (68%) irċeview trattament b'rituximab addizzjonali fix-Xahar 6 jew wara sat-Tmiem Komuni tal-Istudju, 14 minn dawn is-17-il pazjent irċeview trattament b'rituximab addizzjonali bejn ix-Xahar 6 u x-Xahar 18.

Tabella 21: Studju WA25615 (PePRS) - Remissjoni skont PVAS fix-xahar 1, 2, 4, 6, 12 u 18

Vista tal-istudju	Numru ta' pazjenti li rrispondew f'remissjoni skont PVAS* (rata ta' rispons [%])	CI ta' 95% ^a
	n=25	
Xahar 1	0	0.0%, 13.7%
Xahar 2	1 (4.0%)	0.1%, 20.4%
Xahar 4	5 (20.0%)	6.8%, 40.7%
Xahar 6	13 (52.0%)	31.3%, 72.2%
Xahar 12	18 (72.0%)	50.6%, 87.9%
Xahar 18	18 (72.0%)	50.6%, 87.9%

* PVAS ta' 0 u kisba ta' tnaqqis bil-mod ta' glukokortikoidi għal 0.2 mg/kg/jum (jew 10 mg/jum, skont liema jkun l-aktar baxx) fil-punt taż-żmien tal-valutazzjoni.
^air-risultati tal-effikaċja huma esploratorji u ma twettaq l-ebda ttestjar statistiku formali għal dawn il-punti finali
 It-trattament b'rituximab (375 mg/m² x 4 infużjonijiet) sax-Xahar 6 kien identiku għall-pazjenti kollha. It-trattament ta' segwitu wara x-Xahar 6 kien skont id-diskrezzjoni tal-investigatur.

Valutazzjonijiet tal-laboratorju

Total ta' 4/25 pazjent (16%) żviluppaw ADA matul il-perjodu globali tal-istudju. *Data* limitata turi li ma gietx osservata tendenza fir-reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti pożittivi għal ADA.

Ma kienx hemm tendenza jew impatt negattiv evidenti tal-preżenza ta' ADA fuq is-sigurtà jew l-effikaċja fil-provi kliniċi dwar GPA u MPA f'pazjenti pedjatriċi.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-risultati tal-istudji b'rituximab fil-popolazzjoni pedjatrika b'età ta' < sentejn f'GPA jew MPA attivi u severi. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

Esperjenza klinika f'pempfigus vulgaris

L-Istudju 1 dwar PV (l-Istudju ML22196)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' rituximab flimkien ma' terapija ta' glukokortikoid (prednisone) għal perjodu qasir u b'doża baxxa ġew evalwati f'pazjenti li kienu għadhom kemm jiġu dijanjostikati b'pempfigus moderat sa sever (74 pempfigus vulgaris [PV] u 16 pempfigus foliaceus [PF]) f'dan l-istudju randomizzat, open-label, ikkontrollat, multicentriku. Il-pazjenti kienu ta' età bejn 19 u 79 sena u ma kinux irċiew terapiji preċedenti għal pempfigus. Fil-popolazzjoni PV, 5 (13%) pazjenti fil-grupp ta' rituximab u 3 (8%) pazjenti fil-grupp ta' prednisone standard kellhom marda moderata u 33 (87%) pazjent fil-grupp ta' rituximab u 33 (92%) pazjent fil-grupp ta' prednisone b'doża standard kellhom marda severa skont is-severità tal-marda definita mill-kriterji ta' Harman.

Il-pazjenti ġew stratifikati skont is-severità tal-marda fil-linja bażi (moderata jew severa) u randomizzati 1:1 biex jirċiewu jew rituximab u prednisone b'doża baxxa jew prednisone b'doża standard. Il-pazjenti li ġew randomizzati għall-grupp ta' rituximab irċiewu infużjoni ġol-vini inizjali ta' 1000 mg rituximab f'jum tal-Istudju 1 flimkien ma' 0.5 mg/kg/jum prednisone orali mnaqqas matul 3 xhur jekk kellhom marda moderata jew 1 mg/kg/jum prednisone orali mnaqqas matul 6 xhur jekk kellhom marda severa, u t-tieni infużjoni ġol-vini ta' 1000 mg f'jum tal-Istudju 15. L-infużjonijiet ta' manteniment ta' rituximab 500 mg ingħataw f'xhur 12 u 18. Il-pazjenti randomizzati għall-grupp ta' prednisone b'doża standard irċiewu prednisone orali inizjali ta' 1 mg/kg/jum imnaqqas matul 12-il xahar jekk kellhom marda moderata jew 1.5 mg/kg/jum prednisone orali mnaqqas matul 18-il xahar jekk kellhom marda severa. Il-pazjenti fil-grupp ta' rituximab li rkadew setgħu jirċiewu infużjoni addizzjonali ta' rituximab 1000 mg flimkien ma' doża ta' prednisone introdotta mill-ġdid jew miżjuda. L-infużjonijiet ta' manteniment u rikaduta ngħataw mhux qabel 16-il ġimġha wara l-infużjoni preċedenti.

L-objettiv primarju għall-istudju kien remissjoni shiħa (epiteljalizzazzjoni shiħa u nuqqas ta' leżjonijiet ġodda u/jew stabbiliti) f'xahar 24 mingħajr l-użu ta' terapija ta' prednisone għal xahrejn jew aktar (CROff għal \geq xahrejn).

Riżultati tal-Istudju I dwar PV

L-istudju wera riżultati statistikament sinifikanti ta' rituximab u prednisone b'doża baxxa fuq prednisone ta' doża standard fil-kisba ta' CROff \geq xahrejn f'xahar 24 f'pazjenti b'PV (ara Tabella 22).

Tabella 22 Perċentwal ta' pazjenti b'PV li kisbu remissjoni shiħa meta ma kinux fuq terapija bil-kortikosteroidi għal xahrejn jew aktar f'xahar 24 (Popolazzjoni ta' PV bl-Intenzjoni li tiġi Ttrattata)

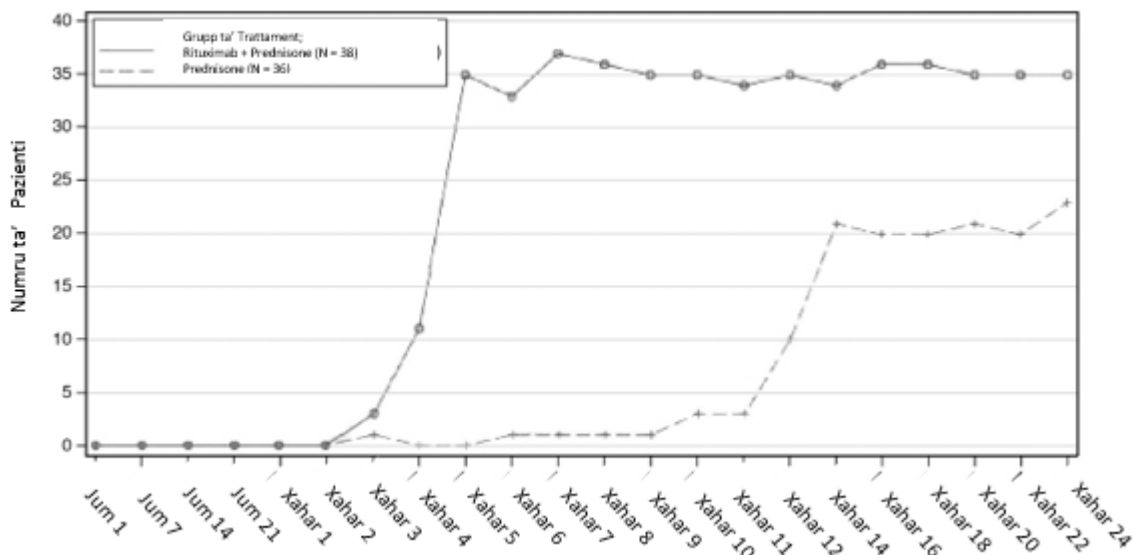
	Rituximab+Prednisone N=38	Prednisone N=36	valur p ^a	95% CI ^b
Numru ta' rispondenti (rata ta' rispons [%])	34 (89.5%)	10 (27.8%)	< 0.0001	61.7 % (38.4, 76.5)

^ail-valur p huwa mit-test ta' Fisher's exact b'korrezzjoni ta' nofs p

^bintervall ta' kunfidenza ta' 95 % huwa intervall Newcombe kkoreġut

In-numru ta' pazjenti ta' rituximab u prednisone b'doża baxxa meta ma kinux fuq terapijaj bi prednisone jew fuq terapija minima (doża ta' prednisone ta' 10 mg jew inqas kuljum) meta mqabbel ma' pazjenti ta' prednisone b'doża standard matul il-perjodu ta' trattament ta' 24 xahar juri effett ta' rituximab li jelimina l-isteroidi (Figura 4).

Figura 4: Numru ta' pazjenti li ma kinux fuq terapija jew fuq terapija b'kortikosteroidi minima (≤ 10 mg/jum) maż-żmien



Vista

Evalwazzjoni tal-laboratorju retrospettiva post-hoc

Total ta' 19/34 (56%) pazjent b'PV li ġew ittrattati b'rituximab, ittestjaw pożittivi għal antikorpi ta' ADA bi 18-il xahar. Ir-rilevanza klinika tal-formazzjoni tal-ADA f'pazjenti b'PV ittrattati b'rituximab mhijiex ċara.

L-Istudju 2 dwar PV (l-Istudju WA29330)

Fi studju randomised, double-blind, double-dummy, b'paragun attiv u b'aktar minn centru wiehed, l-effikaċja u s-sigurtà ta' rituximab meta mqabbel ma' mycophenolate mofetil (MMF) kienu evalwati f'pazjenti b'PV moderata sa severa li rċevew 60-120 mg/jum ta' prednisone orali jew ekwivalenti (1.0-1.5 mg/kg/jum) fid-dhul tal-istudju u li tnaqqas bil-mod biex jilhqu doża ta' 60 jew 80 mg/jum sal-Jum 1. Il-pazjenti kellhom dijanjosi kkonfermata ta' PV matul l-24 xahar ta' qabel u b'evidenza ta' marda moderata sa severa (iddefinita bhala puntegg tal-attività totali tal-Indiċi taż-Żona tal-Marda Pemphigus, PDAI (*Pemphigus Disease Area Index*), ta' ≥ 15).

Mija u hamsa u tletin pazjent kienu randomised għat-trattament b'rituximab 1000 mg mogħtija fil-Jum 1, il-Jum 15, il-Ġimgħa 24 u l-Ġimgħa 26 jew MMF orali bhala 2 g/jum għal 52 ġimgħa flimkien ma' 60 jew 80 mg ta' prednisone orali bl-għan li jitnaqqas bil-mod għal 0 mg/jum ta' prednisone sal-Ġimgħa 24.

L-għan tal-effikaċja primarja għal dan l-istudju kien li fil-ġimgħa 52 tiġi evalwata l-effikaċja ta' rituximab meta mqabbel ma' MMF fil-kisba ta' remissjoni sħiħa sostnuta ddefinita bhala l-kisba ta' fejqan tal-lezjonijiet mingħajr lezjonijiet attivi ġodda (jigifieri, puntegg tal-attività ta' PDAI ta' 0) waqt l-għoti ta' 0 mg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti, u ż-żamma ta' dan ir-rispons għal mill-inqas 16-il ġimgħa konsekuttiva, matul perjodu ta' trattament ta' 52 ġimgħa.

Riżultati tal-Istudju 2 dwar PV

L-istudju wera s-superjorità ta' rituximab fuq MMF flimkien ma' kors ta' kortikosteroidi orali li jitnaqqsu bil-mod għax-xejn fil-kisba ta' kortikosteroidi CROff ta' ≥ 16 -il ġimgħa fil-Ġimgħa 52 f'pazjenti b'PV (Tabella 23). Il-maġġoranza tal-pazjenti fil-popolazzjoni miTT kienu għadhom kif ġew iddijanjustikati għall-ewwel darba (74%) u 26% tal-pazjenti kellhom marda stabbilita (tul tal-marda ta' ≥ 6 xhur u kienu rċevew trattament minn qabel għal PV).

Tabella 23 Perċentwali ta' pazjenti b'PV li kisbu remissjoni kompluta sostnuta mingħajr terapija b'kortikosteroidi għal 16-il ġimgħa jew aktar fil-ġimgħa 52 (Popolazzjoni Mmodifikata b'Intenzjoni li Tiġi Ttrattata)

	Rituximab (N=62)	MMF (N=63)	Differenza (CI ta' 95%)	valur p
Numru ta' individwi li rrispondew (rata ta' rispons [%])	25 (40.3%)	6 (9.5%)	30.80% (14.70%, 45.15%)	< 0.0001
Pazjenti ddiyanjustikati għall-ewwel darba	19 (39.6%)	4 (9.1%)		
Pazjenti b'marda stabbilita	6 (42.9%)	2 (10.5%)		

MMF = Mycophenolate mofetil. CI = *Confidence Interval* (Intervall ta' Kunfidenza).

Pazjenti ddiyanjustikati għall-ewwel darba = tul tal-marda ta' < 6 xhur jew l-ebda trattament minn qabel għal PV.

Pazjenti b'marda stabbilita = tul tal-marda ta' ≥ 6 xhur u kienu rċevew trattament minn qabel għal PV.

Jintuża t-test ta' Cochran-Mantel-Haenszel għall-valur p.

L-analiżi tal-parametri sekondarji kollha (inklużi doża kumulattiva ta' kortikosteroidi orali, in-numru totali ta' marda li tmur għall-aġħar, u bidla fil-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa, kif imkejla mill-Indiċi Dermatologiku tal-Kwalità tal-ħajja) ivverifikat ir-riżultati statistikament sinifikanti ta' rituximab meta mqabbel ma' MMF. L-ittestjar tal-punti finali sekondarji kien ikkontrollat għal multipliċità.

Esponiment għal glukokortikoidi

Id-doża kumulattiva ta' kortikosteroidi orali kienet aktar baxxa b'mod sinifikanti f'pazjenti ttrattati b'rituximab. Id-doża kumulattiva medjana (min, mass) ta' prednisone fil-Ġimgħa 52 kienet ta' 2775 mg (450, 22180) fil-grupp ta' rituximab meta mqabbla ma' 4005 mg (900, 19920) fil-grupp ta' MMF (p=0.0005).

Marda li tmur għall-agħar

In-numru totali ta' marda li tmur għall-agħar kien aktar baxx b'mod sinifikanti f'pazjenti ttrattati b'rituximab meta mqabbel ma' MMF (6 vs. 44, $p < 0.0001$) u kien hemm inqas pazjenti li kellhom marda li marret għall-agħar mill-inqas darba (8.1% vs. 41.3%).

Valutazzjonijiet tal-laboratorju

Sal-ġimgħa 52, total ta' 20/63 (31.7%) pazjent b'PV ittrattati b'rituximab (19 indott mit-ttrattament u 1 imsaħħaħ mit-ttrattament) kellhom riżultat pożittiv għal ADA. Ma kienx hemm impatt negattiv evidenti tal-preżenza ta' ADA fuq is-sigurtà jew l-effikaċja fl-Istudju 2 dwar PV.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Limfoma mhux ta' Hodgkin fl-adulti

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'298 pazjent b'NHL li rievew infużjoni waħda jew hafna infużjonijiet ta' rituximab bħala aġent wiehed jew flimkien ma' terapija CHOP (id-dożi ta' rituximab li ġew applikati kienu jvarjaw minn 100 sa 500 mg/m²), l-istimi tal-popolazzjoni tipika ta' tneħħija mhux speċifika (CL₁), tneħħija speċifika (CL₂) aktarx ikkontribwita minn ċelloli B jew piż tat-tumur, u volum ta' distribuzzjoni (V₁) tal-kompartiment ċentrali kienu 0.14 L/jum, 0.59 L/jum, u 2.7 L, rispettivament. In-nofs haġja ta' eliminazzjoni terminali medjana stmata ta' rituximab kienet 22 jum (medda, 6.1 sa 52 jum). L-għadd ta' ċelloli pożittivi għal CD19 fil-linja bażi u d-daqs ta' leżjonijiet tat-tumur li jistgħu jitkejlu kkontribwixxew għal xi ftit mill-varjabbiltà f'CL₂ ta' rituximab f'*data* minn 161 pazjent li nġhataw 375 mg/m² bħala infużjoni ġol-vini għal 4 dożi ta' kull ġimgħa. Pazjenti b'għadd oghla ta' ċelloli pożittivi għal CD19 jew leżjonijiet tat-tumur kellhom CL₂ oghla. Madankollu, komponent kbir ta' varjabbiltà interindividwali baqa' għal CL₂ wara korrezzjoni għal għadd ta' ċelloli pożittivi għal CD19 u daqs tal-leżjoni tat-tumur. V₁ varja skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) u terapija CHOP. Din il-varjabbiltà f'V₁ (27.1% u 19.0%) ikkontribwita mill-medda f'BSA (1.53 sa 2.32 m²) u terapija CHOP konkurrenti, rispettivament, kienu relattivament żgħar. L-età, is-sess u l-istatus tal-prestazzjoni ta' WHO ma kellhom l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' rituximab. Din l-analiżi tissuġġerixxi li aġġustament fid-doża ta' rituximab bi kwalunkwe wiehed tal-kovarjati ttestjati mhix mistennija li tirriżulta fi tnaqqis sinifikanti fil-varjabbiltà farmakokinetika tiegħu.

Rituximab, mogħti bħala infużjoni ġol-vini b'doża ta' 375 mg/m² f'intervalli ta' kull ġimgħa għal 4 dożi lil 203 pazjent b'NHL li qatt ma ħadu rituximab, irriżulta f'*C*_{max} medja wara r-raba' infużjoni ta' 486 µg/mL (medda, 77.5 sa 996.6 µg/mL). Rituximab seta' jiġi identifikat fis-seru ta' pazjenti 3 – 6 xhur wara t-tmien tal-aħħar trattament.

Mal-għoti ta' rituximab b'doża ta' 375 mg/m² bħala infużjoni ġol-vini f'intervalli ta' kull ġimgħa għal 8 dożi lil 37 pazjent b'NHL, is-*C*_{max} medja żdiedet ma' kull infużjoni suċċessiva, li tvarja minn medja ta' 243 µg/mL (medda, 16 – 582 µg/mL) wara l-ewwel infużjoni sa 550 µg/mL (medda, 171 – 1177 µg/mL) wara t-tmien infużjoni.

Il-profil farmakokinetiku ta' rituximab meta jingħata bħala 6 infużjonijiet ta' 375 mg/m² flimkien ma' 6 ċikli ta' kimoterapija CHOP kien simili għal dak li deher b'rituximab waħdu.

DLBCL/BL/BAL/BLL f'pazjenti pedjatriċi

Fil-prova klinika li tistudja DLBCL/BL/BAL/BLL f'pazjenti pedjatriċi, il-PK ġiet studjata f'subsett ta' 35 pazjent b'età ta' 3 snin jew aktar. Il-PK kienet komparabbli bejn iż-żewġ gruppi ta' età (≥ 3 sa < 12 -il sena vs. ≥ 12 sa < 18 -il sena). Wara żewġ infużjonijiet IV ta' rituximab ta' 375 mg/m² f'kull wiehed miż-żewġ ċikli ta' induzzjoni (ċiklu 1 u 2) segwiti minn infużjoni IV waħda ta' rituximab ta' 375 mg/m² f'kull wiehed miċ-ċikli ta' konsolidazzjoni (ċiklu 3 u 4), il-konċentrazzjoni massima laqgħet l-oghla livell wara r-raba' infużjoni (ċiklu 2) b'medja ġeometrika ta' 347 µg/mL segwita minn konċentrazzjonijiet massimi b'medja ġeometrika aktar baxxa wara dan (Ċiklu 4: 247 µg/mL). B'dan il-kors tad-doża, inżammu l-aktar livelli baxxi (medji ġeometriċi: 41.8 µg/mL (qabel id-doża taċ-

Ċiklu 2; wara ċiklu wiehed), 67.7 µg/mL (qabel id-doża taċ-Ċiklu 3, wara 2 ċikli) u 58.5 µg/mL (qabel id-doża taċ-Ċiklu 4, wara 3 ċikli). Il-*half-life* medjana tal-eliminazzjoni f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' 3 snin jew aktar kienet ta' 26 jum.

Il-karatteristiċi tal-PK ta' rituximab f'pazjenti pedjatriċi b'DLBCL/BL/BAL/BLL kienu simili għal dak li ġie osservat f'pazjenti adulti b'NHL.

M'hemmx *data* disponibbli dwar il-PK fil-grupp ta' età minn ≥ 6 xhur sa < 3 snin, madankollu, it-tbassir tal-PK tal-popolazzjoni jappoġġja esponimenti sistemici komparabbli (AUC, C_{trough}) f'dan il-grupp ta' età meta mqabbel ma' ≥ 3 snin (Tabella 24). Daqs tat-tumur iżgħar fil-linja bażi huwa relatat ma' esponiment oghla minhabba tneħħija dipendenti miż-żmien aktar baxxa, madankollu, esponimenti sistemici affettwati minn daqsijiet differenti tat-tumur jibqgħu fil-medda ta' esponiment li kien effettiv u li kellu profil tas-sigurtà aċċettabbli.

Tabella 24: Parametri mbassra tal-PK wara l-kors ta' dożaġġ ta' Rituximab f'pazjenti pedjatriċi b'DLBCL/BL/BAL/BLL

Grupp tal-età	≥ 6 xhur sa < 3 snin	≥ 3 sa < 12 -il sena	≥ 12 sa < 18 -il sena
C_{trough} (µg/mL)	47.5 (0.01-179)	51.4 (0.00-182)	44.1 (0.00-149)
AUC ₁₋₄ ċikli (µg*jum/mL)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Ir-riżultati huma pprezentati bhala medjan (min – mass); C_{trough} hija qabel id-doża taċ-Ċiklu 4.

Lewkimja linfoċitika kronika

Rituximab ingħata bhala infużjoni ġol-vini b'doża tal-ewwel ċiklu ta' 375 mg/m² miżjuda għal 500 mg/m² kull ċiklu għal 5 dozi flimkien ma' fludarabine u cyclophosphamide f'pazjenti b'CLL. Is- C_{max} medja (N=15) kienet 408 µg/mL (medda, 97 – 764 µg/mL) wara l-hames infużjoni ta' 500 mg/m² u n-nofs ħajja terminali medja kienet 32 jum (medda, 14 – 62 jum).

Artrite rewmatika

Wara żewġ infużjonijiet ġol-vini ta' rituximab b'doża ta' 1000 mg, ġimagħtejn minn xulxin, in-nofs ħajja terminali medja kienet 20.8 jiem (medda, 8.58 sa 35.9 jiem), it-tneħħija sistemika medja kienet 0.23 L/jum (medda, 0.091 sa 0.67 L/jum), u l-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss kien 4.6 l (medda, 1.7 sa 7.51 L). L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tal-istess *data* tat valuri medji simili għat-tneħħija sistemika u n-nofs ħajja, 0.26 L/jum u 20.4 jiem, rispettivament. L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li l-BSA u s-sess kienu l-aktar kovarjati sinifikanti biex jispjegaw il-varjabbiltà interindividwali fil-parametri farmakokinetiċi. Wara l-aġġustament għal BSA, l-individwi rġiel kellhom volum ta' distribuzzjoni ikbar u tneħħija aktar mgħaġġla minn individwi nisa. Id-differenzi farmakokinetiċi relatati mas-sess mhumiex meqjusa bhala klinikament rilevanti u mhux meħtieġ aġġustament fid-doża. M'hemmx *data* farmakokinetika disponibbli f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi.

Il-farmakokinetika ta' rituximab ġiet ivvalutata wara żewġ dozi ġol-vini (IV) ta' 500 mg u 1000 mg f'Jiem 1 u 15 f'erba' studji. F'dawn l-istudji kollha, il-farmakokinetika ta' rituximab kienet proporzjonali għad-doża fil-medda tad-doża limitata li ġiet studjata. Is- C_{max} medja għal rituximab fis-seru wara l-ewwel infużjoni varjat minn 157 sa 171 µg/mL għal doża ta' 2 x 500 mg u varjat minn 298 sa 341 µg/mL għal doża ta' 2 x 1000 mg. Wara t-tieni infużjoni, is- C_{max} medja varjat minn 183 sa 198 µg/mL għad-doża ta' 2 x 500 mg u varjat minn 355 sa 404 µg/mL għad-doża ta' 2 x 1000 mg. In-nofs ħajja ta' eliminazzjoni terminali medja varjat minn 15 sa 16-il jum għall-grupp tad-doża ta' 2 x 500 mg u 17 sa 21 jum għall-grupp tad-doża ta' 2 x 1000 mg. Is- C_{max} medja kienet 16 sa 19 % oghla wara t-tieni infużjoni meta mqabbel mal-ewwel infużjoni għaž-żewġ dozi.

Il-farmakokinetika ta' rituximab ġiet ivvalutata wara żewġ dożi IV ta' 500 mg u 1000 mg ma' trattament mill-ġdid fit-tieni kors. Is- C_{max} medja ta' rituximab fis-seru wara l-ewwel infużjoni kienet 170 sa 175 $\mu\text{g/mL}$ għad-doża ta' 2 x 500 mg u 317 sa 370 $\mu\text{g/mL}$ għad-doża ta' 2 x 1000 mg. Is- C_{max} wara t-tieni infużjoni, kienet 207 $\mu\text{g/mL}$ għad-doża ta' 2 x 500 mg u varjat minn 377 sa 386 $\mu\text{g/mL}$ għad-doża ta' 2 x 1000 mg. In-nofs ħajja ta' eliminazzjoni terminali medja wara t-tieni infużjoni, wara t-tieni kors, kienet 19-il jum għad-doża ta' 2 x 500 mg u varjat minn 21 sa 22 jum għad-doża ta' 2 x 1000 mg. Il-parametri PK għal rituximab kienu komparabbli matul iż-żewġ korsijiet ta' trattament.

Il-parametri tal-farmakokinetika (PK, pharmacokinetic) fil-popolazzjoni rispondenti inadegwata kontra TNF, li segwiet l-istess kors ta' dożaġġ (2 x 1000 mg, IV, ġimagħtejn minn xulxin), kienu simili b'koncentrazzjoni fis-seru massima medja ta' 369 $\mu\text{g/mL}$ u nofs ħajja terminali medja ta' 19.2 jiem.

Granulomatożi b'poliangite (GPA - *granulomatosis with polyangiitis*) u poliangite mikroskopika (MPA - *microscopic polyangiitis*)

Popolazzjoni Adulta

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' data f'97 pazjent bi granulomatożi b'poliangite u poliangite mikroskopika li rċewew 375 mg/m^2 rituximab darba fil-ġimgħa għal erba' dożi, in-nofs ħajja ta' eliminazzjoni terminali medja stmata kienet 23 jum (medda, 9 sa 49 jum). It-tneħħija medja ta' rituximab u l-volum ta' distribuzzjoni kienu 0.313 L/jum (medda, 0.116 sa 0.726 L/jum) u 4.50 L (medda 2.25 sa 7.39 L) rispettivament. Il-koncentrazzjoni massima matul l-ewwel 180 jum (C_{max}), il-koncentrazzjoni minima fil-Jum 180 (C180) u l-Erja kumulattiva taht il-kurva matul 180 jum (AUC180) kienu (medjan [medda]) 372.6 (252.3-533.5) $\mu\text{g/mL}$, 2.1 (0-29.3) $\mu\text{g/mL}$ u 10302 (3653-21874) $\mu\text{g/mL}^*\text{jum}$, rispettivament. Il-parametri PK ta' rituximab f'pazjenti adulti b'GPA u MPA jidhru simili għal dak li ġie osservat f'pazjenti b'artrite rewmatika.

Popolazzjoni Pedjatrika

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni minn 25 tifel u tifla (6-17-il sena) b'GPA u MPA li rċewew 375 mg/m^2 ta' rituximab darba fil-ġimgħa għal erba' dożi, il-*half-life* medjana tal-eliminazzjoni terminali stmata kienet ta' 22 jum (medda, 11 sa 42 jum). It-tneħħija u l-volum ta' distribuzzjoni medji ta' rituximab kienu ta' 0.221 L/jum (medda, 0.0996 sa 0.381 L/jum) u 2.27 L (medda, 1.43 sa 3.17 L) rispettivament. Il-koncentrazzjoni massima matul l-ewwel 180 jum (C_{max}), il-koncentrazzjoni minima fil-Jum 180 (C180) u l-Erja kumulattiva taht il-kurva matul 180 jum (AUC180) kienu (medjan [medda]) 382.8 (270.6-513.6) $\mu\text{g/mL}$, 0.9 (0-17.7) $\mu\text{g/mL}$ u 9787 (4838-20446) $\mu\text{g/mL}^*\text{jum}$, rispettivament. Il-parametri tal-PK ta' rituximab f'pazjenti pedjatriki b'GPA jew MPA kienu simili għal dawk fl-adulti b'GPA jew MPA, ladarba jitqies l-effett tal-BSA fuq il-parametri tat-tneħħija u tal-volum ta' distribuzzjoni.

Pemphigus vulgaris

Il-parametri PK f'pazjenti adulti b'PV li kienu qed jirċievu rituximab 1000 mg fil-Jiem 1, 15, 168, u 182 huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 25.

Tabella 25 PK tal-popolazzjoni f'pazjenti adulti b'PV mill-Istudju 2 dwar PV

Parametru	Ċiklu tal-infużjoni	
	L-1 ^{el} ċiklu ta' 1000 mg Jum 1 u Jum 15 N=67	It-2 ⁿⁱ ċiklu ta' 1000 mg Jum 168 u Jum 182 N=67
Half-life Terminali (jiem) Medjan (Medda)	21.0 (9.3-36.2)	26.5 (16.4-42.8)
Tneħħija (L/jum) Medja (Medda)	391 (159-1510)	247 (128-454)
Volum ta' Distribuzzjoni Ċentrali (L) Medja (Medda)	3.52 (2.48-5.22)	3.52 (2.48-5.22)

Wara l-ewwel żewġ għoti ta' rituximab (fil-jum 1 u 15, li jikkorrispondu għaċ-ċiklu 1), il-parametri PK ta' rituximab f'pazjenti b'PV kienu simili għal dawk f'pazjenti b'GPA/MPA u pazjenti b'RA. Wara l-aħħar żewġ għoti (fil-jum 168 u 182, li jikkorrispondu għaċ-ċiklu 2), it-tneħħija ta' rituximab tnaqqset filwaqt li l-volum ta' distribuzzjoni ċentrali baqa' ma nbidilx.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Rituximab intwera li huwa speċifiku ħafna għall-antigen CD20 fuq ċelloli B. Studji ta' tossiċità f'xadini cynomolgus ma wrew l-ebda effett iehor minbarra t-tnaqqis farmakoloġiku mistenni taċ-ċelloli B fid-demem periferali u fit-tessut linfatiku.

Studji ta' tossiċità fl-iżvilupp saru f'xadini cynomolgus b'dozi sa 100 mg/kg (trattament f'jiem ta' ġestazzjoni 20-50) u ma wrew l-ebda evidenza ta' tossiċità għall-fetu minhabba rituximab. Madankollu, gie osservat tnaqqis farmakoloġiku dipendenti fuq id-doża taċ-ċelloli B fl-organi limfojde tal-feti, li ppersista wara t-twelid u kien akkumpanjat minn tnaqqis fil-livell ta' IgG fl-annimali li kienu għadhom kif twieldu affettwati. L-għadd ta' ċelloli B irritorna għan-normal f'dawn l-annimali fi żmien 6 xhur mit-twelid u ma kkompromettix fuq ir-reazzjoni għall-immunizzazzjoni.

Ma sarux testijiet standard biex jinvestigaw il-mutageniċità, peress li testijiet bħal dawn mhumiex rilevanti għal din il-molekula. Ma sarux studji f'annimali fit-tul biex jiddeterminaw il-potenzjal karċinogeniku ta' rituximab.

Ma sarux studji speċifiċi biex jiddeterminaw l-effetti ta' rituximab fuq il-fertilità. Fi studji ta' tossiċità ġenerali f'xadini cynomolgus ma gie osservat l-ebda effett detrimenti fuq l-organi tar-riproduzzjoni fl-irġiel jew fin-nisa.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-histidine
L-histidine hydrochloride monohydrate
Disodium edetate
Polysorbate 80 (E433)
Sucrose
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompattibiltajiet

Ma gēwx osservati inkompattibiltajiet bejn Ruxience u boroż jew settijiet tal-infużjoni ta' klorur tal-polivinil jew polietilen.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

24 xahar

Prodott mediċinali dilwit

- Wara dilwizzjoni asettika f' soluzzjoni ta' sodium chloride
Is-soluzzjoni tal-infużjoni ppreparata ta' Ruxience f' soluzzjoni ta' 0.9% sodium chloride hija fiżikament u kimikament stabbli għal 35 jum f' 2 °C – 8 °C u 24 siegħa addizzjonali f' ≤ 30 °C.

- Wara dilwizzjoni asettika f' soluzzjoni ta' D-glucose
Is-soluzzjoni tal-infużjoni ppreparata ta' Ruxience f' soluzzjoni ta' 5% D-glucose hija fiżikament u kimikament stabbli għal 24 siegħa f' 2 °C – 8 °C u 24 siegħa addizzjonali f' ≤ 30 °C.

Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni tal-infużjoni ppreparata għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, il-hinjiet u l-kundizzjonijiet tal-hżin qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f' 2 °C – 8 °C, ħlief jekk id-dilwizzjoni tkun saret f' kundizzjonijiet asettiki kkontrollati u validati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigg (2 °C – 8 °C). Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Ruxience 100 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjetti tal-ħgieg ċar tat-Tip 1 b'tapp tal-gomma tal-klorobutil li fihom 100 mg ta' rituximab f' 10 mL. Pakkett ta' kunjett 1.

Ruxience 500 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjetti tal-ħgieg ċar tat-Tip 1 b'tapp tal-gomma tal-klorobutil li fihom 500 mg ta' rituximab f' 50 mL. Pakkett ta' kunjett 1.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Ruxience huwa pprovdut f' kunjetti sterili, mingħajr preservattivi, mhux piroġeniċi, li jintużaw darba.

Uża labra u siringa sterili biex tipprepara Ruxience. Iġbed b'mod asettiku l-ammont meħtieġ ta' Ruxience u ddilwixxi għal koncentrazzjoni kkalkulata ta' 1 sa 4 mg/mL rituximab f' borża tal-infużjoni li fiha sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni sterili, mingħajr piroġenu jew 5% D-Glucose fl-ilma. Biex tħallat is-soluzzjoni, aqleb il-borża bil-mod sabiex tevita r-ragħwa. Għandek toqgħod attent biex tiżgura l-isterilità tas-soluzzjonijiet ippreparati. Peress li l-prodott mediċinali ma fihx preservattivi antimikrobiċi jew aġenti batterjostatiċi, għandha tiġi osservata t-teknika asettika. Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal materja partikolata u skulurament qabel l-ġħoti.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligġiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Ruxience 100 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni

EU/1/20/1431/001

Ruxience 500 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni

EU/1/20/1431/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 01 ta' April 2020

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza bijoloġika attiva

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
Il-Ġermanja

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin, Dublin 22
L-Irlanda

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Il-Belġju

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
 - Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Indikazzjonijiet mhux tal-onkologija:

L-MAH għandu jiżgura li t-tobba kollha li huma mistennija jippreskrivu Ruxience jiġu pprovduti b'li ġej:

Informazzjoni dwar il-prodott
Informazzjoni għat-tabib
Informazzjoni għall-pazjent
Kard ta' Twissija tal-Pazjent

L-informazzjoni għat-Tabib dwar Ruxience għandha tinkludi l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Il-htieġa għal superviżjoni mill-qrib waqt l-ghoti f'ambjent fejn hemm faċilitajiet ta' risuxxittazzjoni shaħ disponibbli immedjatament
- Il-htieġa li jiċċekkja, qabel it-trattament b'Ruxience, għal infezzjonijiet, għal immunosoppressjoni, għal medikazzjoni preċedenti/attwali li taffettwa s-sistema immuni u storja riċenti ta' tilqim jew tilqim ippjanat
- Il-htieġa li jimmonitorja l-pazjenti għal infezzjonijiet, speċjalment PML, waqt u wara t-trattament b'Ruxience.
- Informazzjoni dettaljata dwar ir-riskju ta' PML, il-htieġa għal dijanjozi fil-hin ta' PML, u miżuri xierqa biex tiġi dijanjostikata PML
- Il-htieġa li l-pazjenti jiġu infurmati dwar ir-riskju ta' infezzjonijiet u PML, inkluż is-sintomi li għandhom joqogħdu attenti għalihom u l-htieġa li jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatament jekk jesperjenzaw xi wiehed minnhom.
- Il-htieġa li jipprovdu lill-pazjenti bil-Kard ta' Twissija tal-Pazjent ma' kull infużjoni

L-informazzjoni għall-Pazjent dwar Ruxience għandha tinkludi l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Informazzjoni dettaljata dwar ir-riskju ta' infezzjonijiet u PML
- Informazzjoni dwar is-sinjali u s-sintomi ta' infezzjonijiet, speċjalment PML, u l-htieġa li jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatament jekk jesperjenzaw xi wiehed minnhom
- L-importanza li jaqsmu din l-informazzjoni mas-sieheb tagħhom jew il-persuna li tieġu hsiebhom
- Informazzjoni fuq il-Kard ta' Twissija tal-Pazjent

Il-Kard ta' Twissija tal-Pazjent għal Ruxience f'indikazzjonijiet mhux tal-onkologija għandha tinkludi l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Il-htieġa li jgħorru l-kard magħhom il-hin kollu u li juru l-kard lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa kollha li jittrattawhom
- Twissija dwar ir-riskju ta' infezzjonijiet u PML, inkluż is-sintomi
- Il-htieġa għall-pazjenti biex jikkuntattjaw lill-professionist tal-kura tas-saħħa tagħhom jekk isehhu s-sintomi

Indikazzjonijiet tal-onkologija:

L-MAH għandu jiżgura li t-tobba kollha li mistennija jippreskrivu Ruxience jinghataw li ġej:
Informazzjoni dwar il-prodott
Informazzjoni għat-tabib

L-informazzjoni għat-Tabib dwar Ruxience għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Informazzjoni li l-prodott għandu jinghata bhala IV biss sabiex jiġu evitati żbalji fir-rotta tal-ghoti.

L-informazzjoni għat-Tabib, l-informazzjoni għall-Pazjent u l-Kard ta' Twissija tal-Pazjent għandha tkun fi qbil mal-Awtortajiet Nazzjonali Kompetenti qabel id-distribuzzjoni.

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ruxience 100 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
rituximab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunjett 1 fih 10 mg/mL rituximab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, disodium edetate, polysorbate 80, sucrose, ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
100 mg / 10 mL
Kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ. Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra, sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1431/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ruxience 100 mg koncentrat sterili
rituximab

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

I.V. wara d-dilwizzjoni

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

100 mg / 10 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ruxience 500 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
rituximab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunjett 1 fih 10 mg/mL rituximab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, disodium edetate, polysorbate 80, sucrose, ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
500 mg / 50 mL
Kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6 TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ. Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra, sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1431/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ruxience 500 mg koncentrat sterili
rituximab

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Għal użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

500 mg / 50 mL

6. OHRAJN

TEST TAL-KARD TA' TWISSIJA TAL-PAZJENT GHAL INDIKAZZJONIJIET MHUX TAL-ONKOLOGIJA

<p><u>Kard ta' Twissija ta' Ruxience għal pazjenti b'mard mhux tal-onkoloġija</u></p> <p>Għaliex ingħatajt din il-kard?</p> <p>Din il-medicina tista' tagħmlek aktar probabbli li tiegħu infezzjonijiet. Din il-kard tgħidlek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Ruxience • X'inhuma s-sinjali ta' infezzjoni • X'għandek tagħmel jekk taħseb li ser tiegħu infezzjoni. <p>Din tinkludi wkoll ismek u l-isem u n-numru tat-telefon tat-tabib fuq wara.</p> <p>X'għandi nagħmel b'din il-kard?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Żomm din il-kard miegħek il-ħin kollu bħal fil-kartiera jew fil-portmoni. • Uri din il-kard lil kwalunkwe tabib, infermier jew dentist li tara mhux biss l-ispeċjalista li jippreskrivilek Ruxience. <p>Żomm din il-kard miegħek għal sentejn wara l-aħħar doża tiegħek ta' Ruxience. Dan minhabba li jistgħu jżviluppaw effetti sekondarji diversi xhur wara li tkun hadt it-trattament.</p> <p>Meta m'għandix niegħu Ruxience?</p> <p>Tiħux Ruxience jekk għandek infezzjoni attiva jew problema serja bis-sistema immuni tiegħek.</p> <p>Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiegħu jew hadt dan l-aħħar medicini li jistgħu jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek din tinkludi kimoterapja.</p> <p>X'inhuma s-sinjali li hadt infezzjoni?</p> <p>Oqgħod attent għas-sinjali possibbli ta' infezzjoni li ġejjin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deni jew sogħla l-ħin kollu • Telf fil-piż • Ugiġh mingħajr ma twegġa' • Thossok ġeneralment ma tiflahx jew bla enerġija. <p>Jekk ikollok xi wiehed minn dawn, għid lil</p>	<p>X'għandi bżonn inkun naf aktar?</p> <p>F'kazijiet rari, Ruxience jista' jikkawża infezzjoni tal-moħħ serja, li tissejjaħ "Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva" jew PML. Din tista' tkun fatali.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sinjali ta' PML jinkludu: <ul style="list-style-type: none"> - Konfużjoni, telf tal-memorja jew problemi biex taħseb - Telf tal-bilanċ jew bidla fil-mod kif timxi jew titkellem - Saħħa mnaqqsa jew dgħufija fuq naħa waħda tal-ġisem - Vista mċajpra jew telf tal-vista. <p>Jekk ikollok xi wiehed minn dawn, għid tabib jew infermier minnufih. Għandek tgħidilhom ukoll dwar it-trattament tiegħek b'Ruxience.</p> <p>Minn fejn nista' nikseb aktar informazzjoni?</p> <p>Ara l-fuljett ta' tagħrif ta' Ruxience għal aktar informazzjoni.</p> <p>Data tal-bidu tat-trattament u dettalji ta' kuntatt</p> <p>Data tal-aktar infużjoni riċenti: _____</p> <p>Data tal-ewwel infużjoni: _____</p> <p>Isem il-Pazjent: _____</p> <p>Isem it-Tabib: _____</p> <p>Dettalji ta' kuntatt tat-tabib: _____</p> <p>Kun ċert li jkollok lista tal-medicini kollha tiegħek meta tara professjonist tal-kura tas-saħħa.</p> <p>Jekk jogħġbok kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok xi mistoqsijiet dwar l-informazzjoni f'din il-kard.</p>
--	--

tabib jew infermier minnufih. Ghandek tghidilhom ukoll dwar it- trattament tieghek b'Ruxience.	
---	--

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent
Ruxience 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Ruxience 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
rituximab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tghin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Ruxience u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Ruxience
3. Kif għandek tuża Ruxience
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Ruxience
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Ruxience u għal xiex jintuża

X'inhu Ruxience

Ruxience fih is-sustanza attiva "rituximab". Din hija tip ta' proteina msejha "antikorp monoklonali". Din tehel mal-wiċċ ta' tip ta' ċellola bajda tad-demmi msejha "Linfocita B". Meta rituximab jehel mal-wiċċ ta' din iċ-ċellola, iċ-ċellola tmut.

Għalxiex jintuża Ruxience

Ruxience jista' jintuża għat-trattament ta' diversi kondizzjonijiet differenti fl-adulti u fit-tfal. It-tabib tiegħek jista' jagħti Ruxience b'riċetta għat-trattament ta':

a) Limfoma mhux ta' Hodgkin

Din hija marda tat-tessut linfaticu (parti mis-sistema immuni) li taffettwa tip ta' ċellola bajda tad-demmi li tissejjaħ Linfociti B.

Fl-adulti, Ruxience jista' jingħata waħdu jew ma' mediċini oħra li jissejju "kimoterapija".

F'pazjenti adulti fejn it-trattament qed jaħdem, Ruxience jista' jintuża bħala trattament ta' manteniment għal sentejn wara t-tlestija tat-trattament inizjali.

Fit-tfal u fl-adolexxenti, Ruxience jingħata flimkien ma' "kimoterapija".

b) Lewkimja linfocitika kronika

Lewkimja linfocitika kronika (CLL) hija l-aktar forma komuni ta' lewkimja tal-adulti. CLL taffettwa linfocita partikolari, iċ-ċellola B, li toriġina mill-mudullun u tiżviluppa fil-limfonodi. Pazjenti b'CLL għandhom wisq linfociti anormali, li jakkumulaw l-aktar fil-mudullun u fid-demmi. Il-proliferazzjoni ta' dawn il-linfociti B anormali hija l-kawża tas-sintomi li jista' jkollok. Ruxience flimkien mal-kimoterapija jeqred dawn iċ-ċelloli li jitnehhew bil-mod mill-ġisem permezz ta' proċessi bijoloġiċi.

ċ) Artrite reumatika

Ruxience jintuża għat-trattament ta' artrite reumatika. Artrite reumatika hija marda tal-ġogi. Il-linfociti B huma involuti fil-kawża ta' xi wħud mis-sintomi li għandek. Ruxience jintuża biex jittratta artrite reumatika f'persuni li diġà ppruvaw xi mediċini oħra li jew waqfu jaħdmu, ma ħadmu tajjeb

bizżejjed jew ikkawżaw effetti sekondarji. Ruxience normalment jittiehed flimkien ma' mediċina oħra li jisimha methotrexate.

Ruxience jnaqqas ir-rata tal-ħsara fil-ġogi tiegħek ikkawżata mill-artrite reumatika u jtejjeb il-ħila tiegħek li tagħmel attivitajiet ta' kuljum normali.

L-aħjar rispons għal Ruxience jidher f'dawk li jkollhom test tad-demem pożittiv għal fattur reumatiku (RF, rheumatoid factor) u/jew Peptid anti-Ċikliku Ċitrullinizzat (anti-CCP, anti-Cyclic Citrullinated Peptide). Iż-żewġ testijiet spiss ikunu pożittivi fl-artrite reumatika u jgħinu fil-konferma tad-dijanjozi.

d) Granulomatozi b'poliangite jew poliangite mikroskopika

Ruxience jintuża għat-trattament ta' adulti u tfal b'età minn sentejn 'il fuq bi granulomatozi b'poliangite (li qabel kienet tissejjaħ granulomatozi ta' Wegener) jew poliangite mikroskopika, li jittiehed flimkien mal-kortikosteroidi.

Granulomatozi b'poliangite jew poliangite mikroskopika huma żewġ forom ta' infjamazzjoni tal-važi li l-aktar taffettwa l-pulmun u l-kliwi, iżda tista' taffettwa wkoll organi oħra. Il-linfoċiti B huma involuti fil-kawża ta' dawn il-kondizzjonijiet.

e) Pemphigus vulgaris

Ruxience jintuża għat-trattament ta' pazjenti b'pemphigus vulgaris moderata sa severa. Pemphigus vulgaris hija kondizzjoni awtoimmuni li tikkawża nfafet b'uġiġh fuq il-ġilda u l-kisja tal-ħalq, imnieher, gerżuma u ġenitali.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Ruxience

Tiħux Ruxience

- jekk inti allergiku għal rituximab, proteini oħra li huma bħal rituximab, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6)
- jekk bħalissa għandek infezzjoni severa u attiva
- jekk għandek sistema immuni dgħajfa.
- jekk għandek insuffiċjenza tal-qalb severa jew marda tal-qalb mhux ikkontrollata severa u għandek artrite reumatika, granulomatozi b'poliangite, poliangite mikroskopika jew pemphigus vulgaris.

Tiħux Ruxience jekk xi waħda minn ta' hawn fuq tapplika għalik. Jekk ikollok xi dubju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata Ruxience.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Huwa importanti li inti u t-tabib tiegħek tniżżlu l-isem tad-ditta u n-numru tal-lott tal-medikazzjoni tiegħek.

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata Ruxience jekk:

- qatt kellek jew bħalissa jista' jkollok infezzjoni tal-epatite. Dan minħabba li fi ftit każijiet, Ruxience jista' jikkawża li l-epatite B terġa' ssir attiva, li tista' tkun fatali f'każijiet rari hafna. Pazjenti li xi darba kellhom infezzjoni tal-epatite B ser jiġu ċèkkjati bl-attenzjoni mit-tabib tagħhom għal sinjali ta' din l-infezzjoni
- qatt kellek problemi tal-qalb (bħal anġina, palpitazzjonijiet jew insuffiċjenza tal-qalb) jew problemi biex tieħu n-nifs.

Jekk xi waħda minn ta' hawn fuq tapplika għalik (jew jekk ikollok xi dubju) kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata Ruxience. It-tabib jaf ikollu bżonn jieħu ħsiebek aktar waqt it-trattament tiegħek b'Ruxience.

Barra minn hekk kellem lit-tabib tiegħek jekk taħseb li għandek bżonn xi tilqim fil-futur qarib, inkluż tilqim mehtieg biex tivvjaġġa lejn pajjiżi oħra. Xi vaċċini m'għandhomx jingħataw fl-istess hin bħal Ruxience jew fix-xhur wara li tirċievi Ruxience. It-tabib tiegħek ser jiċċekkja jekk għandekx tiegħu xi vaċċini qabel tirċievi Ruxience.

Jekk għandek artrite rewmatika, granulomatozi b'poliangite, poliangite mikroskopika jew pemphigus vulgaris għid lit-tabib tiegħek ukoll

- jekk taħseb li għandek infezzjoni, anki waħda hafifa bħal riħ. Iċ-ċelloli li jiġu affettwati minn Ruxience jgħinu biex jiġġieldu l-infezzjoni u għandek tistenna sakemm l-infezzjoni tkun għaddiet qabel tingħata Ruxience. Barra minn hekk, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk kellek hafna infezzjonijiet fil-passat jew tbat minn infezzjonijiet severi.

Tfal u adolexxenti

Limfoma mhux ta' Hodgkin

Ruxience jista' jintuża għat-trattament ta' tfal u adolexxenti, b'età ta' 6 xhur jew aktar, b'limfoma mhux ta' Hodgkin, b'mod speċifiku limfoma taċ-ċellola B kbira diffuza (DLBCL - *diffuse large B-cell lymphoma*), limfoma ta' Burkitt (BL - *Burkitt lymphoma*)/lewkimja ta' Burkitt (lewkimja akuta taċ-ċellola B matura) (BAL - *Burkitt leukaemia*) jew limfoma tixbah lil ta' Burkitt (BLL - *Burkitt-like lymphoma*) pożittivi għal CD20.

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata din il-medicina, jekk inti, jew it-tifel/tifla tiegħek, għandkom inqas minn 18-il sena.

Granulomatosi b'poliangite jew poliangite mikroskopika

Ruxience jista' jintuża għat-trattament ta' tfal u adolexxenti, b'età minn sentejn 'il fuq, bi granulomatosi b'poliangite (li qabel kienet tissejjaħ granulomatosi ta' Wegener) jew poliangite mikroskopika. M'hemm hafna tagħrif dwar l-użu ta' Ruxience fi tfal u adolexxenti b'mard ieħor.

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata din il-medicina jekk inti, jew il-wild tiegħek, għandkom inqas minn 18-il sena.

Mediċini oħra u Ruxience

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiegħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta u mediċini erbali. Dan minhabba li Ruxience jista' jaffettwa l-mod ta' kif jaħdmu xi mediċini oħra. Barra minn hekk xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Ruxience.

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek:

- jekk qed tiegħu mediċini għal pressjoni tad-demem għolja. Tista' tintalab biex ma tiħux dawn il-mediċini l-oħra 12-il siegħa qabel tingħata Ruxience. Dan minhabba li xi persuni tinzillhom il-pessjoni tad-demem waqt li jkunu qed jingħataw Ruxience.
- jekk qatt haċt mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek – bħal kimoterapija jew mediċini immunosoppressivi.

Jekk xi waħda minn ta' hawn fuq tapplika għalik (jew jekk ikollok xi dubju) kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata Ruxience.

Tqala u treddigh

Għandek tgħid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Dan minhabba li Ruxience jista' jgħaddi mill-plaċenta u jista' jaffettwa t-tarbija tiegħek.

Jekk tista' toħroġ tqila, inti u s-sieheb tiegħek għandkom tużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt li tkun qed tuża Ruxience. Għandek tagħmel dan ukoll għal 12-il xahar wara l-aħħar trattament tiegħek b'Ruxience.

Ruxience jgħaddi fil-halib tas-sider f'ammonti żgħar hafna. Peress li l-effetti fit-tul fuq it-trabi mreddgħa mhumiex magħrufa, għal raġunijiet ta' prekawzjoni, it-treddigh mhuwiex rakkomandat matul it-trattament b'Ruxience u għal 6 xhur wara t-trattament.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhux maghruf jekk rituximab ghandux effett fuq il-hila tieghek li ssuq jew tuza xi ghodda jew thaddem magni.

Kontenut tas-sodium ta' Ruxience

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doza, jigifieri hija essenzjalment "hielsa mis-sodium".

3. Kif jinghata Ruxience

Kif jinghata

Ruxience ser jinghatalek minn tabib jew infermier li ghandu esperjenza fl-użu ta' dan it-trattament. Dan ser josservak mill-qrib waqt li tkun qed tinghata din il-medicina. Dan isir f'kaz li jkollok xi effett sekondarju.

Inti dejjem ser tinghata Ruxience bhala dripp (infuzjoni gol-vini).

Medicini moghtija qabel kull ghoti ta' Ruxience

Qabel tinghata Ruxience, inti ser tinghata medicini ohra (premedikazzjoni) biex jipprevjenu jew inaqqsu effetti sekondarji possibbli.

Kemm u kemm ta' spiss ser tircievi t-trattament tieghek

a) Jekk qed tigi ttrattat ghal limfoma mhux ta' Hodgkin

- *Jekk qed tiehu Ruxience wahdu*
Ruxience ser jinghatalek darba fil-gimgha ghal 4 gimghat. Huma possibbli korsijiet ta' trattament ripetuti b'Ruxience.
- *Jekk qed tiehu Ruxience mal-kimoterapija*
Ruxience ser jinghatalek fl-istess jum tal-kimoterapija tieghek. Normalment din tinghata kull 3 gimghat sa 8 darbiet.
- Jekk tirrispondi tajjeb ghat-trattament, tista' tinghata Ruxience bhala trattament ta' manteniment kull xahrejn jew 3 xhur ghal sentejn. It-tabib tieghek jista' jibdel dan, skont kif tirrispondi ghall-medicina.
- Jekk ghandek inqas minn 18-il sena, se tinghata Ruxience flimkien ma' kimoterapija. Inti ser tircievi Ruxience sa 6 darbiet fuq perjodu ta' 3.5 – 5.5 xhur.

b) Jekk qed tigi ttrattat ghal lewkimja linfoçitika kronika

Meta tigi ttrattat b'Ruxience flimkien mal-kimoterapija, ser tircievi infuzjonijiet ta' Ruxience f'jum 0 ta' ciklu 1 mbaghad jum 1 ta' kull ciklu ghal 6 cikli b'kollox. Kull ciklu jdum 28 jum. Il-kimoterapija ghandha tinghata wara l-infuzjoni ta' Ruxience. It-tabib tieghek ser jiddeciedi jekk ghandekx tircievi terapija ta' sostenn konkomitanti.

c) Jekk qed tigi ttrattat ghal artrite reumatika

Kull kors ta' trattament huwa maghmul minn zewg infuzjonijiet separati li jinghataw gimaghtejn minn xulxin. Huma possibbli korsijiet ta' trattament ripetuti b'Ruxience. Skont is-sinjali u s-sintomi tal-marda tieghek, it-tabib tieghek ser jiddeciedi meta ghandek tircievi aktar Ruxience. Dan jista' jkun xhur minn issa.

d) Jekk qed tigi ttrattat ghal granulomatozi b'poliangite jew poliangite mikroskopika

It-trattament b'Ruxience juience juninfuence junt separati li jinghataw f'intervalli ta' kull gimgha. Il-kortikosterodji normalment ser jinghataw permezz ta' injezzjoni qabel il-bidu ta' trattament b'Ruxience. Il-kortikosterodji li jinghataw mill-halq jistghu jinbdew fi kwalukwe hin mit-tabib tieghek biex jittrattaw il-kondizzjoni tieghek.

Jekk ghandek 18-il sena jew aktar u tirrispondi tajjeb ghat-trattament, tista' tinghata Ruxience bhala trattament ta' manteniment. Dan ser jinghata bhala 2 infuzjonijiet separati li jinghataw gimaghtejn

minn xulxin, segwiti minn infużjoni 1 kull 6 xhur għal tal-inqas sentejn. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jittrattat għal żmien itwal b'Ruxience (sa 5 snin), skont kif tirispondi għall-mediċina.

e) **Jekk qed tiġi ttrattat għal pemphigus vulgaris**

Kull kors ta' trattament huwa magħmul minn żewġ infużjonijiet separati li jingħataw ġimagħtejn minn xulxin. Jekk tirispondi tajjeb għat-trattament, tista' tingħata Ruxience bħala trattament ta' manteniment. Dan ser jingħata sena u 18-il xahar wara t-trattament inizjali mbagħad kull 6 xhur kif meħtieġ jew it-tabib tiegħek jista' jibdlu, skont kif tirispondi għall-mediċina.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ħafna mill-effetti sekondarji huma ħfief sa moderati iżda xi ftit jistgħu jkunu serji u jeħtieġu trattament. F'każijiet rari, xi ftit minn dawn ir-reazzjonijiet kienu fatali.

Reazzjonijiet għall-infużjoni

Matul jew fl-ewwel 24 siegħa tal-infużjoni tista' tiżviluppa deni, sirdat u roġħda. B'mod inqas frekwenti, xi pazjenti jistgħu jesperjenzaw uġiġħ fis-sit tal-infużjoni, infafet, ħakk, tħossok ma tiflaħx (nawsja), gheja, uġiġħ ta' ras, diffikultajiet fit-tehid tan-nifs, żieda fil-pressjoni tad-demem, tħarhir, skumdità fil-grizmejn, nefha tal-ilsien jew tal-grizmejn, ħakk fl-immieher jew imnieher iqattar, fwawar jew palpitazzjonijiet, attakk tal-qalb jew numru baxx ta' pjastrini. Jekk għandek mard tal-qalb jew angina, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jiggravaw. **Għid lill-persuna li tagħtik l-infużjoni immedjatement** jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tiżviluppaw xi wiehed minn dawn is-sintomi, peress li l-infużjoni jaf ikollha bżonn tkun aktar bil-mod jew titwaqqaf. Jista' jkollok bżonn trattament addizzjonali bħak antiistamina jew paracetamol. Meta dawn is-sintomi jitolqu, jew jitjiebu, l-infużjoni tista' titkompla. Dawn ir-reazzjonijiet għandhom inqas probabbiltà li jseħħu wara t-tieni infużjoni. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament tiegħek b'Ruxience jekk dawn ir-reazzjonijiet ikunu serji.

Infezzjonijiet

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek ikollkom sinjali ta' infezzjoni inkluz:

- deni, sogħla, uġiġħ fil-grizmejn, uġiġħ ta' hruq meta tgħaddi l-awrina jew tħossok dgħajjef jew ma tiflaħx b'mod ġenerali
- telf tal-memorja, diffikultà biex taħseb, diffikultà biex timxi jew telf tal-vista – dawn jistgħu jkunu minhabba infezzjoni tal-moħħ serja u rari ħafna, li kienet fatali (Lewkoenċefalopatija Multifokali Progressiva jew PML).

Tista' tieħu l-infezzjonijiet aktar faċilment waqt it-trattament tiegħek b'Ruxience.

Dawn spiss ikunu rjiħat, iżda kien hemm każijiet ta' pulmonite, infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina u infezzjonijiet serji kkawżati minn virus. Dawn huma elenkati hawn isfel taħt "Effetti sekondarji oħra".

Jekk qed tiġi ttrattat għal artrite reumatika, granulomatozi b'poliangite, poliangite mikroskopika jew pemphigus vulgaris, ser issib din l-informazzjoni wkoll fil-Kard ta' Twissija tal-Pazjent li ngħatajt mit-tabib tiegħek. Huwa importanti li żżomm din il-Kard ta' Twissija u turiha lis-sieħeb tiegħek jew lill-persuna li tieħu ħsiebek.

Reazzjonijiet tal-Ġilda

F'każijiet rari ħafna, jistgħu jseħħu kondizzjonijiet tal-ġilda bi nfafet severi li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Tista' tidher ħmura, ħafna drabi assoċjata mal-infafet, fuq il-ġilda jew fuq il-membrani

mukuži, bħal ġol-ħalq, il-partijiet ġenitali jew il-kappell tal-ġhajn, u jista' jkun preżenti deni. **Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tesperjenza xi wiehed minn dawn is-sintomi.**

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

a) Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qed tiġu ttrattati għal linfoma mhux ta' Hodgkin jew lewkimja linfoċitika kronika

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- infezzjonijiet batteriċi jew virali, bronkite
- numru baxx ta' ċelloli bojod tad-demmm, bi jew mingħajr deni jew ċelloli tad-demmm imsejha "pjastrini"
- tħossok ma tiflaħx (dardir)
- partijiet fil-basla mingħajr xagħar, sirdat, uġiġħ ta' ras
- immunità aktar baxxa – minħabba livelli aktar baxxi ta' antikorpi msejha "immunoglobulini" (IgG) fid-demmm li jgħinu biex jiproteġu kontra l-infezzjoni.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- infezzjonijiet tad-demmm (sepsi), pulmonite, hruq ta' Sant' Antnin, riħ, infezzjonijiet fit-tubu bronkjali, infezzjonijiet fungali, infezzjonijiet ta' orijini mhux magħrufa, infjammazzjoni tas-sinus, epatite B
- numru baxx ta' ċelloli ħomor tad-demmm (anemija), numru baxx ta' ċelloli kollha tad-demmm
- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- livell għoli ta' zokkor fid-demmm, telf fil-piż, nefha fil-wiċċ u fil-ġisem, livelli għoljin tal-enzima "LDH" fid-demmm, livelli baxxi ta' calcium fid-demmm
- sensazzjonijiet mhux tas-soltu tal-ġilda – bħal tmemnim, tingiż, sensazzjoni ta' xewk, hruq, sensazzjoni ta' nemel mixjin taħt il-ġilda, sens imnaqqas tal-mess
- tħossok bla kwiet, problemi biex torqod
- wiċċek u partijiet oħra tal-ġilda jsiru ħomor ħafna bħala konsegwenza ta' dilatazzjoni tal-vażi
- tħossok sturdut jew anzjuż
- tipproduċi aktar dmugħ, problemi fil-kanal tad-dmugħ, ġhajn infjammata (konguntivite)
- żarżir fil-widnejn, uġiġħ fil-widnejn
- problemi tal-qalb – bħal attack tal-qalb, rata tal-qalb mhux kostanti jew mgħaġġla
- pressjoni tad-demmm għolja jew baxxa (pressjoni tad-demmm baxxa speċjalment meta tqum bilwieqfa)
- issikkar tal-muskoli fil-pajpijiet tan-nifs li jikkawża tħarħir (bronkospazmu), infjammazzjoni, irritazzjoni fil-pulmun, gerżuma jew sinusis, tħossok b' nifsek maqtugħ, imnieher iqattar
- tħossok ma tiflaħx (rimettar), dijarea, uġiġħ fl-istonku, irritazzjoni jew ulċeri fil-gerżuma u l-ħalq, problemi biex tibla', stitikezza, indigestjoni
- disturbi tal-ikel, ma tikolx biżżejjed, li jwassal għal telf fil-piż
- ħorriqija, zieda fl-għaraq, għaraq billejl
- problemi tal-muskolu – bħal ebusija fil-muskoli, uġiġħ fil-ġogi jew muskoli, uġiġħ fid-dahar u fl-għonq
- uġiġħ ikkawżat minn tumur
- skumdità ġenerali jew tħossok skomdu jew għajjen, roġħda, sinjali ta' influwenza
- insuffiċjenza ta' ħafna organi.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- problemi tal-koagulazzjoni tad-demmm, tnaqqis tal-produzzjoni ta' ċelloli ħomor tad-demmm u zieda tal-qerda ta' ċelloli ħomor tad-demmm (anemija emolitika aplastika), limfonodi minfuha jew imkabbra
- burdata ħażina jew telf ta' interess jew pjaċir biex tagħmel xi ħaġa, tħossok nervuż
- problemi fit-toġħma – bħal bidliet fil-mod kif ittiegħem l-affarijiet
- problemi tal-qalb – bħal rata tal-qalb imnaqqsa jew uġiġħ fis-sider (angina)
- azma, ftit wisq ossiġenu li jilħaq l-organi tal-ġisem
- nefha tal-istonku.

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000):

- żieda għal perjodu qasir fl-ammont ta' xi tipi ta' antikorpi fid-demmm (imsejha immunoglobulini – IgM), disturbi kimiċi fid-demmm ikkawżati mit-tkissir ta' ċelloli tal-kanċer li qed imutu
- ħsara fin-nervituri fid-dirgħajn u fir-riglejn, wiċċ paralizzat
- insuffiċjenza tal-qalb
- infjammazzjoni tal-važi inkluz dawk li jwasslu għal sintomi tal-ġilda
- insuffiċjenza respiratorja
- ħsara fil-ħajt intestinali (perforazzjoni)
- problemi tal-ġilda severi li jikkawżaw infafet li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Tista' tidher ħmura, ħafna drabi assoċjata mal-inafzet, fuq il-ġilda jew fuq il-membrani mukużi, bħal ġol-ħalq, il-partijiet ġenitali jew il-kappell tal-ġhajjn, u jista' jkun preżenti deni.
- insuffiċjenza tal-kliewi
- telf tal-vista sever.

Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli):

- tnaqqis fiċ-ċelloli bojod tad-demmm li ma jseħħ mill-ewwel
- tnaqqis fin-numru ta' pjastrini eżatt wara l-infuzjoni – dan jista' jitreġġa' lura, iżda jista' jkun fatali f'każijiet rari
- telf tas-smiġħ, telf ta' sensi oħra.

Tfal u adolexxenti b'limfoma mhux ta' Hodgkin: B'mod ġenerali, l-effetti sekondarji fit-tfal u fl-adolexxenti b'limfoma mhux ta' Hodgkin kienu simili għal dawk fl-adulti b'limfoma mhux ta' Hodgkin jew lewkimja linfoċitika kronika. L-aktar effetti sekondarji komuni osservati kienu deni assoċjat ma' livelli baxxi ta' tip ta' ċelloli bojod fid-demmm (newtrofili), infjammazzjoni jew ulċeri fil-kisja tal-ħalq, u reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva).

b) Jekk qed tiġi ttrattat għal artrite rewmatika

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- infezzjonijiet bħal pulmonite (batterici)
- uġiġħ meta tgħaddi l-awrina (infezzjoni fl-apparat tal-awrina)
- reazzjonijiet allergiċi li aktarx isehħu waqt infuzjoni, iżda jistgħu jsehħu sa 24 siegħa wara l-infuzjoni
- bidliet fil-pressjoni tad-demmm, nawsjja, raxx, deni, ikollok il-ħakk, imnieher iqattar jew imblokkat u għatis, roġħda, taħbit tal-qalb mgħaġġel u għeja
- uġiġħ ta' ras
- bidliet fit-testijiet tal-laboratorju li jsiru mit-tabib tiegħek. Dawn jinkludu tnaqqis fl-ammont ta' xi proteini speċifiċi fid-demmm (immunoglobulini) li jgħinu biex jipproteġu kontra l-infezzjoni.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- infezzjonijiet bħal infjamazzjoni tat-tubu bronkjali (bronkite)
- tħossok mimli jew uġiġħ itektek wara l-imnieher, il-ħaddejn u l-ġhajnejn (sinusite), uġiġħ fl-addome, rimettar u dijarea, problemi biex tiehu n-nifs
- infezzjoni fungali tas-sieq (athlete's foot)
- livelli ta' kolesterol għoljin fid-demmm
- sensazzjonijiet anormali tal-ġilda, bħal tneimm, tingiż, sensazzjoni ta' xewk jew ħruq, xjatika, migranja, sturdament
- telf tax-xagħar
- ansjetà, depressjoni
- indigestjoni, dijarea, rifluss tal-aċidu, irritazzjoni u/jew ulċerazzjoni tal-gerżuma u l-ħalq
- uġiġħ fiż-żaqq, fid-dahar, fil-muskoli u/jew ġogi.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- żamma ta' fluwidu eċċessiv fil-wiċċ u l-ġisem

- infjammazzjoni, irritazzjoni u / jew għafis tal-pulmun, u l-gerżuma, sogħla
- reazzjonijiet tal-ġilda inkluż horriqija, ħakk u raxx
- reazzjonijiet allergiċi inkluż tharhir jew qtugh ta' nifs, nefha tal-wiċċ u l-ilsien, kollass.

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000):

- kumpless ta' sintomi li jseħħu fi ftit ġimgħat minn infużjoni ta' rituximab inkluż reazzjonijiet bħal dawk allergiċi bħal raxx, ħakk, uġiġħ fil-ġogi, glandoli limfatiċi minfuħin u deni
- kondizzjonijiet tal-ġilda bi nfaft severi li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Tista' tidher ħmura, ħafna drabi assoċjata mal-infafet, fuq il-ġilda jew fuq il-membrani mukużi, bħal goll-ħalq, il-partijiet genitali jew il-kappell tal-ġhajj, u jista' jkun preżenti deni.

Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli):

- infezzjoni serja kkawżata minn virus

Effetti sekondarji oħrajn li jiġu rrapportati f'kazijiet rari minħabba rituximab jinkludu tnaqqis tan-numru taċ-ċelloli bojod tad-demem (newtrofil) li jgħinu biex jiġġieldu kontra l-infezzjoni. Xi infezzjonijiet jistgħu jkunu severi (jekk jogħbok ara l-informazzjoni dwar **Infezzjonijiet** f' din is-sezzjoni).

c) Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qed tiġu ttrattati għal granulomatozi b'poliangite jew poliangite mikroskopika

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- infezzjonijiet, bħal infezzjonijiet tas-sider, infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (uġiġħ meta tghaddi l-awrina), irjihat u infezzjonijiet tal-herpes
- reazzjonijiet allergiċi li aktarx iseħħu waqt infużjoni, iżda jistgħu jseħħu sa 24 siegħa wara l-infużjoni
- dijarea
- sogħla jew qtugh ta' nifs
- tinfaraġ
- togħla l-pressjoni tad-demem
- uġiġħ fil-ġogi jew fid-dahar
- movimenti involontarji jew roġħda tal-muskoli
- thossok sturdut
- roġħda (roġħda, ħafna drabi fl-idejn)
- diffikultà biex torqod (insomnja)
- nefha tal-idejn jew l-għekiesi.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- indiġestjoni
- stitikezza
- raxxijiet tal-ġilda, inkluż akne jew ponot
- fwawar jew ħmura tal-ġilda
- deni
- imnieher imblokkat jew iqattar
- ebusija jew uġiġħ fil-muskoli
- uġiġħ fil-muskoli jew fl-idejn jew fis-saqajn
- numru baxx ta' ċelloli ħomor tad-demem (anemija)
- numri baxxi ta' pjastrini fid-demem
- zieda fl-ammont ta' potassium fid-demem
- bidliet fir-ritmu tal-qalb, jew il-qalb thabbat aktar mgħaġġel min-normal.

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000):

- kondizzjonijiet tal-ġilda bi nfafet severi li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Tista' tidher ħmura, ħafna drabi assoċjata mal-infafet, fuq il-ġilda jew fuq il-membrani mukużi, bħal ġol-ħalq, il-partijiet ġenitali jew il-kappell tal-ġhajn, u jista' jkun preżenti deni.
- rikorrenza ta' infezzjoni tal-Epatite B preċedenti.

Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli):

- infezzjoni serja kkawżata minn virus

Tfal u adolexxenti bi granulomatosi b'polianġite jew polianġite mikroskopika

B'mod ġenerali, l-effetti sekondarji fit-tfal u fl-adolexxenti bi granulomatosi b'polianġite jew polianġite mikroskopika kienu ta' tip simili għal dawk fl-adulti bi granulomatosi b'polianġite jew polianġite mikroskopika. L-aktar effetti sekondarji komuni osservati kienu infezzjonijiet, reazzjonijiet allergiċi u dardir (nawsja).

d) Jekk qed tiġi ttrattat għal pemphigus vulgaris

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- reazzjonijiet allergiċi li aktarx isehħu waqt infużjoni, iżda jistgħu jsehħu sa 24 siegħa wara l-infużjoni
- uġiġħ ta' ras
- infezzjonijiet bħal infezzjonijiet fis-sider
- depressjoni li ddum
- telf tax-xagħar.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- infezzjonijiet bħal rih komuni, infezzjonijiet tal-herpes, infezzjoni fl-ġhajnejn, infezzjoni kkawżata mill-moffa osservata bħala tbajja' bojod fil-ħalq u infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (uġiġħ meta tgħaddi l-awrina)
- disturbi fil-burdata bħal irritabbiltà u depressjoni
- disturbi tal-ġilda bħal ħakk, ħorriqija u boċċi beninni
- tħossok ġhajjen jew sturdut
- deni
- uġiġħ fil-ġogi jew fid-dahar
- uġiġħ fiż-żaqq
- uġiġħ fil-muskoli
- il-qalb tħabbat aktar mgħaġġel min-normal.

Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli):

- infezzjoni serja kkawżata minn virus

Ruxience jista' jikkawża wkoll bidliet fit-testijiet tal-laboratorju li jsiru mit-tabib tiegħek.

Jekk qed tieħu Ruxience ma' medicini oħra, xi wħud mill-effetti sekondarji li jista' jkollok jistgħu jkunu minħabba l-medicini l-oħra.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Ruxience

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Ruxience

- Is-sustanza attiva f'Ruxience tissejjaħ rituximab.
Il-kunjett ta' 10 mL fih 100 mg ta' rituximab (10 mg/mL).
Il-kunjett ta' 50 mL fih 500 mg ta' rituximab (10 mg/mL).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, disodium edetate, polysorbate 80, sucrose, ilma għall-injezzjoni.

Kif jidher Ruxience u l-kontenut tal-pakkett

Ruxience huwa soluzzjoni ċara għal ftit opalexenti, bla kulur għal safra tagħti fil-kannella ċar, fornuta bħala konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni [konċentrat sterili].

Kunjett ta' 10 mL – Pakkett ta' kunjett 1

Kunjett ta' 50 mL – Pakkett ta' kunjett 1

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

Manifattur

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

Pfizer PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' <{XX/SSSS}><{xahar SSSS}>.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini.