

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ituxredi 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Ituxredi 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ituxredi 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull mL fih 10 mg ta' rituximab.

Kull kunjett ta' 10 mL fih 100 mg ta' rituximab.

Ituxredi 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 kimeriku magħmul permezz ta' inġinerija ġenetika mill-ġurdien u l-bniedem li jirrappreżenta immunoglobulina glikosilata b'sekwenzi ta' reġjuni kostanti ta' IgG1 uman, u ta' reġjun varjabbli ta' katina ħafifa u katina tqila tal-ġurdien. L-antikorp huwa magħmul permezz ta' kultura ta' suspensjoni ta' ċelluli mammiferi (ovarju tal-ħamster Ċiniż) u ppurifikat bi kromatografija tal-affinità u skambju tal-jon, inklużi inattivazzjoni virali speċifika u proċeduri tat-tneħħija.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kunjett ta' 10 mL fih 2.3 mmol (52.2 mg) ta' sodium.

Kull kunjett ta' 50 mL fih 11.4 mmol (261.2 mg) ta' sodium.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Likwidu ċar, mingħajr kulur b'pH ta' 6.3 – 6.7 u ożmolalità ta' 324 – 396 mOsmol/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ituxredi huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma follikulari ta' stadju III-IV li ma kinux ittrattati qabel flimkien ma' kimoterapija.

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

Monoterapija b'Ituxredi hija indikata għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma follikulari ta' stadju III-IV li huma kimoreżistenti jew li reġghet tfaċċat għat-tieni darba jew aktar wara l-kimoterapija.

Ituxredi huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma mhux ta' Hodgkin taċ-ċellula B kbira mifruxa pożittiva għal CD20 flimkien ma' kimoterapija CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone).

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

Lewkimja limfoċitika kronika (CLL - *Chronic lymphocytic leukaemia*)

Ituxredi flimkien ma' kimoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'CLL mhux ittrattata minn qabel jew li reġgħet tfaċċat/reżistenti. Hemm disponibbli *data* limitata biss dwar l-effikaċja u s-sigurtà għal pazjenti ttrattati minn qabel b'antikorpi monoklonali inkluż Rituximab jew pazjenti reżistenti għal trattament minn qabel ta' Ituxredi flimkien ma' kimoterapija.

Ara sezzjoni 5.1 għal aktar informazzjoni.

Artrite rewmatika

Ituxredi flimkien ma' methotrexate huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'artrite rewmatika attiva severa li kellhom rispons inadegwat jew intolleranza għal mediċini antirewmatiċi li jimmodifikaw il-marda (DMARD - *disease modifying anti-rheumatic drugs*) ohrajn fosthom terapija ta' inibizzjoni waħda jew aktar tal-fattur tan-nekrosi tat-tumuri (TNF - *tumour necrosis factor*).

Meta jingħata flimkien ma' methotrexate, Ituxredi ntweri li jnaqqas ir-rata ta' progressjoni ta' ħsara fil-ġogi kif imkejjel minn *X-ray* u li jtejjeb il-funzjoni fiżika.

Granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika

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

Ituxredi, flimkien ma' glukokortikoidi, huwa indikat għall-induzzjoni ta' remissjoni f'pazjenti pedjatriċi (b'età minn sentejn sa inqas minn 18-il sena) b'GPA (ta' Wegener) attiva u

severa u MPA. Pemphigus vulgaris

Ituxredi huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'pemphigus vulgaris (PV) moderat sa sever.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Ituxredi għandu jingħata taht superviżjoni mill-viċin ta' professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza, u f'ambjent fejn ikun hemm disponibbli b'mod immedjat faċilitajiet shaħ ta' risuxxitazzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Medikazzjoni minn qabel u medikazzjonijiet profilattiċi

L-indikazzjonijiet kollha

Medikazzjoni minn qabel li tikkonsisti minn mediċina kontra d-deni u sustanza antistaminika, eż. paracetamol u diphenhydramine, għandha dejjem tingħata qabel kull għoti ta' Rituximab.

Limfoma mhux ta' Hodgkin u lewkimja limfoċitika kronika

F'pazjenti adulti b'limfoma mhux ta' Hodgkin jew CLL, għandha tiġi kkunsidrata medikazzjoni minn qabel bi glukokortikoidi jekk Rituximab ma jingħatax flimkien ma' kimoterapija li fiha

glukokortikojdi.

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

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' rituximab. Barra dan, prednisone għandu jingħata kif indikat fit-Tabella 1.

Profilassi b'idratazzjoni adegwata u għoti ta' urikostatiċi b'bidu 48 siegħa qabel ma tinbeda t-terapija hija rakkomandata għal pazjenti b'CLL biex jitnaqqas ir-riskju ta' sindrome tal-lisi tat-tumur. Għall-pazjenti b'CLL li għandhom għadd ta' limfoċiti ta' $> 25 \times 10^9/L$ huwa rakkomandat li jingħata prednisone/prednisolone 100 mg fil-vini eżatt qabel l-infużjoni b'rituximab biex jitnaqqas r-rata u s-severità ta' reazzjonijiet akuti għall-infużjoni u/jew is-sindrome tar-reħa ta' ċitokina.

F'pazjenti b'artrite reumatika, GPA jew MPA jew pemphigus vulgaris, medikazzjoni minn qabel b'100 mg methylprednisolone fil-vini għandha tiġi kompluta 30 minuta qabel kull infużjoni ta' Rituximab biex titnaqqas l-inċidenza u s-severità ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs - *infusion related reactions*).

F'pazjenti adulti b'GPA jew MPA, methylprednisolone mogħti fil-vini għal 1 sa 3 ijiem b'doża ta' 1000 mg kuljum huwa rakkomandat qabel l-ewwel infużjoni ta' rituximab (l-aħħar doża ta' methylprednisolone tista' tingħata fl-istess jum bħall-ewwel infużjoni ta' Rituximab). Dan għandu jiġi segwit minn prednisone orali 1 mg/kg/jum (mhux aktar minn 80 mg/jum, li għandu jitnaqqas għax-xejn malajr kemm jista' jkun skont il-htieġa klinika) matul u wara l-kors ta' induzzjoni ta' 4 ġimgħat ta' trattament b'rituximab.

Profilassi ta' pnemonja kkawżata minn *Pneumocystis jirovecii* (PJP - *Pneumocystis jirovecii pneumonia*) hija rakkomandata għall-pazjenti adulti u pedjatriċi b'GPA/MPA u l-pazjenti adulti b' PV matul u wara trattament b'rituximab, kif xieraq skont il-linji gwida lokali dwar il-prattika klinika.

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

Wara li jitlesta l-għoti ta' methylprednisolone IV, il-pazjenti pedjatriċi 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-htieġa klinika (ara sezzjoni 5.1).

Požoloġija

Huwa importanti li tiċċekkja t-tikketti tal-prodott mediċinali biex jiġi żgurat li l-pazjent qed jingħata l-formulazzjoni x-xierqa (formulazzjoni fil-vini jew taħt il-ġilda), kif preskritt.

Agġustamenti fid-doża waqt it-trattament

Mhux rakkomandat tnaqqis fid-doża ta' rituximab. Meta rituximab jingħata flimkien ma' kimoterapija, għandu jsir tnaqqis fid-doża standard għall-prodotti mediċinali kimoterapewtiċi.

Limfoma mhux ta' Hodgkin

Limfoma follikulari mhux ta' Hodgkin

Terapija kkombinata

Id-doża rakkomandata ta' rituximab flimkien ma' kimoterapija għat-trattament ta' induzzjoni ta' pazjenti b'limfoma follikulari li ma kinux ittrattati minn qabel jew li l-marda tagħhom reġgħet tfaċċat/reżistenti hija ta': 375 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem kull ċiklu, sa 8 ċikli.

Rituximab għandu jingħata fil-Jum 1 ta' kull ċiklu ta' kimoterapija, wara l-ghoti fil-vini tal-komponent ta' glukokortikoidi tal-kimoterapija jekk japplika.

Terapija ta' manteniment

- Limfoma follikulari li ma kinitx ittrattata minn qabel

Id-doża rakkomandata ta' rituximab użata bħala trattament ta' manteniment għal pazjenti b'limfoma follikulari li ma kinitx ittrattata minn qabel li rrispondew għat-trattament ta' induzzjoni hija ta': 375 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem darba kull xahrejn (li tinbeda xahrejn wara l-aħħar doża tat-terapija ta' induzzjoni) sal-progressjoni tal-marda jew għall-perjodu massimu ta' sentejn (għadd totali ta' 12-il infużjoni).

- Limfoma follikulari li reġgħet tfaċċat/reżistenti

Id-doża rakkomandata ta' rituximab użata bħala trattament ta' manteniment għal pazjenti b'limfoma follikulari li reġgħet tfaċċat/reżistenti li rrispondew għat-trattament ta' induzzjoni hija ta': 375 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem darba kull 3 xhur (li tinbeda 3 xhur wara l-aħħar doża tat-terapija ta' induzzjoni) sal-progressjoni tal-marda jew għall-perjodu massimu ta' sentejn (għadd totali ta' 8 infużjonijiet).

Monoterapija

Limfoma follikulari li reġgħet tfaċċat/reżistenti

Id-doża rakkomandata ta' monoterapija b'rituximab użata bħala trattament ta' induzzjoni għall-pazjenti adulti b'limfoma follikulari ta' stadju III-IV li huma kimoreżistenti jew li qegħdin fit-tieni jew aktar episodju ta' rkadar wara kimoterapija hija ta': 375 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem, mogħtija bħala infużjoni fil-vini darba fil-ġimgħa għal erba' ġimgħat.

Għal trattament mill-ġdid b'rituximab bħala monoterapija għall-pazjenti li rrispondew għal trattament minn qabel b'rituximab bħala monoterapija għal limfoma follikulari li reġgħet tfaċċat/reżistenti, id-doża rakkomandata hija ta': 375 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem, mogħtija bħala infużjoni fil-vini darba fil-ġimgħa għal erba' ġimgħat (ara sezzjoni 5.1).

Limfoma mhux ta' Hodgkin taċ-ċellula B kbira mifruxa fl-adulti

Rituximab għandu jintuża flimkien ma' kimoterapija CHOP. Id-dożaġġ rakkomandat huwa ta' 375 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem, mogħti fil-Jum 1- ta' kull ċiklu ta' kimoterapija għal 8 ċikli wara l-infużjoni fil-vini tal-komponent ta' glukokortikoidi ta' CHOP. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rituximab ma ġewx determinati flimkien ma' kimoterapiji oħrajn f'limfoma mhux ta' Hodgkin taċ-ċellula B kbira mifruxa.

Lewkimja limfoċitika kronika

Id-dożaġġ rakkomandat ta' rituximab flimkien ma' kimoterapija għall-pazjenti li ma kinux ittrattati minn qabel u pazjenti b'marda li reġgħet tfaċċat/reżistenti huwa ta' 375 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħti fil-Jum'0 tal-ewwel ċiklu ta' trattament segwit minn 500 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħti fil-Jum' ta' kull ċiklu sussegwenti għal total ta' 6 ċikli. Il-kimoterapija għandha tingħata wara infużjoni ta' rituximab.

Artrite rewmatika

Pazjenti ttrattati b'Ituxredi għandhom jingħataw il-kartuna ta' twissija għall-pazjent ma' kull infużjoni.

Kors ta' rituximab jikkonsisti minn żewġ infużjonijiet fil-vini ta' 1000 mg. Id-dożaġġ rakkomandat ta' rituximab huwa ta' 1000 mg permezz ta' infużjoni fil-vini segwit minn infużjoni fil-vini oħra ta' 1000 mg ġimagħtejn wara.

Il-htieġa ta' aktar korsijiet għandha tiġi evalwata 24 ġimgħa wara l-kors preċedenti. Trattament mill-ġdid għandu jingħata f'dak il-waqt jekk tibqa' l-attività residwa tal-marda, inkella trattament mill-ġdid għandu jiġi ttardjat sakemm tirritorna l-attività tal-marda.

Id-data disponibbli tissuġġerixxi li r-rispons kliniku normalment jintlaħaq fi żmien 16 - 24 ġimgħa wara kors ta' trattament inizjali. Terapija kontinwa għandha tiġi kkunsidrata mill-ġdid b'attenzjoni f'pazjenti li ma juru l-ebda evidenza ta' benefiċċju terapewtiku f'dan il-perjodu ta' żmien.

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

Pazjenti ttrattati b'Ituxredi għandhom jingħataw il-kartuna ta' twissija għall-pazjent ma' kull infużjoni.

Induzzjoni ta' remissjoni fl-adulti

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

Trattament ta' manteniment fl-adulti

Wara induzzjoni ta' remissjoni b'rituximab, trattament ta' manteniment f'pazjenti adulti b'GPA u MPA għandu jinbeda mhux aktar kmieni minn 16-il ġimgħa wara l-aħħar infużjoni ta' rituximab.

Wara induzzjoni ta' remissjoni b'immunosoppressanti oħra ta' kura standard, għandu jinbeda trattament ta' manteniment b'rituximab matul il-perjodu ta' 4 ġimgħat ta' wara r-remissjoni tal-marda.

Rituximab għandu jingħata bħala żewġ infużjonijiet IV ta' 500 mg ġimagħtejn bogħod minn xulxin, segwiti minn infużjoni IV ta' 500 mg kull 6 xhur wara dan. Il-pazjenti għandhom jirċievu rituximab għal mill-inqas 24 xahar wara l-kisba ta' remissjoni (nuqqas ta' sinjali u sintomi kliniċi). Għall-pazjenti li jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' rkadar, it-tobba għandhom jikkunsidraw tul ta' żmien itwal ta' terapija ta' manteniment b'rituximab, sa 5 snin.

Pemphigus vulgaris

Pazjenti ttrattati b'Rituximab għandhom jingħataw il-kartuna ta' twissija għall-pazjent ma' kull infużjoni.

Id-dożaġġ rakkomandat ta' rituximab għat-trattament ta' pemphigus vulgaris huwa ta' 1000 mg mogħti bħala infużjoni IV segwit ġimagħtejn wara mit-tieni infużjoni IV ta' 1000 mg flimkien ma' kors ta' glukokortikoidi li jitnaqqsu għax-xejn.

Trattament ta' manteniment

Infużjoni ta' manteniment ta' 500 mg IV għandha tingħata fix-xhur 12 u 18, u mbagħad kull 6 xhur wara dan jekk meħtieġ, abbażi ta' evalwazzjoni klinika.

Trattament ta' rkadar

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Linfoma mhux ta' Hodgkin

F'pazjent pedjatriċi b' età minn 6 xhur sa inqas minn 18-il sena b'DLBCL/BL/BAL/BLL pożittivi għal CD20 fi stadju avanzat li ma kinux ittrattati fil-passat, rituximab għandu jintuża flimkien ma' kimoterapija sistemika ta' Lymphome Malin B (LMB) (ara t-Tabelli 1 u 2). Id-dożaġġ rakkomandat ta' Rituximab huwa ta' 375 mg/m² BSA, mogħti bħala infużjoni IV. Mhumieq meħtieġa aġġustamenti fid-doża ta' Rituximab, minbarra skont il-BSA.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rituximab f'pazjenti pedjatriċi b' età minn 6 xhur sa inqas minn 18-il sena ma ġewx 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.

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

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

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

Pjan ta' trattament	Stadji tal-Pazjent	Dettalji tal-ghoti
Grupp B	Stadju III b'livell gholi ta' LDH (> N x 2), Stadju IV CNS negattiva	Fazi 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 pozittiva u CSF negattiv	Fazi 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 pozittiv, Stadju IV CSF pozittiv	
Korsijiet konsekuttivi għandhom jingħataw malli jippermettu dan l-irkupru tal-ghadd tad-demem 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-ċellula 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-dożaġġ rakkomandat ta' Rituximab 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 sentejn sa inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati f'indikazzjonijiet oħra li mhumx GPA jew MPA attivi u severi. Rituximab 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 b'età ta' 65 sena jew aktar.

Metodu ta' kif għandu jingħata

L-indikazzjonijiet kollha

Is-soluzzjoni ppreparata ta' Rituximab għandha tingħata bhala infużjoni fil-vina permezz ta' pajp separat. M'għandix tingħata bhala *push* jew *bolus* fil-vini.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għall-bidu tas-sindrome tar-reħa ta' ċitokina (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti li jiżviluppaw evidenza ta' reazzjonijiet severi, speċjalment qtugħ ta' nifs sever, bronkospazmu jew ipoxja għandu jkollhom l-infużjoni imwaqqfa immedjatament. Pazjenti b'limfoma mhux ta' Hodgkin imbagħad għandhom jiġu evalwati għall-evidenza tas-sindrome tal-lisi tat-tumur inkluz testijiet tal-laboratorju xierqa u, għal infiltrazzjoni pulmonari, b'*X-ray* tas-sider. Fil-pazjenti kollha, l-infużjoni m'għandhiex tissokta mill-ġdid qabel ma s-sintomi kollha jkunu għaddew għalkollox, u l-valuri tal-laboratorju u s-sejbiet tal-*X-ray* tas-sider jirritornaw għan-normal. F'dan iż-żmien l-infużjoni tista' tissokta mill-ġdid, inizjalment b'mhux aktar minn nofs ir-rata preċedenti. Jekk l-istess reazzjonijiet avversi severi jerġgħu jseħħu għat-tieni darba, għandha tiġi kkunsidrata serjament id-deċiżjoni li jitwaqqaf it-trattament, skont il-każ.

Reazzjonijiet hfiel jew moderati relatati mal-infużjoni (IRR - *infusion related reactions*) (sezzjoni 4.8) ġeneralment jirrispondu għal tnaqqis fir-rata tal-infużjoni. Kif jitjiebu s-sintomi, ir-rata tal-infużjoni tista' tiġi miżjuda.

Pazienti adulti b'limfoma mhux ta' Hodgkin, lewkimja limfoċitika kronika, artrite rewmatika, pemphigus vulgaris, pazienti adulti u pedjatriċi bi granulomatosi b'poliangite (GPA - granulomatosis with polyangiitis) u poliangite mikroskopika (MPA - microscopic polyangiitis)

L-ewwel infużjoni

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

Infużjonijiet sussegwenti

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

Limfoma mhux ta' Hodgkin - pazienti pedjatriċi

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 sensittività eċċessiva jew reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, sa massimu ta' 400 mg/siegħa.

Infużjonijiet sussegwenti

Dożi sussegwenti ta' Rituximab 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 rewmatika

Skeda ta' infużjonijiet sussegwenti, alternattivi, b'rata aktar mgħaġġla

Jekk pazienti ma kellhomx reazzjoni serja relatata mal-infużjoni bl-ewwel infużjoni jew b'infużjonijiet sussegwenti tagħhom ta' doża ta' 1000 mg Rituximab mogħtija skont l-iskeda standard tal-infużjoni, għat-tieni infużjoni u infużjonijiet sussegwenti tista' tingħata infużjoni aktar mgħaġġla bl-użu tal-istess konċentrazzjoni bħal f'infużjonijiet preċedenti (4 mg/mL f'volum ta' 250 mL). Ibda b'rata ta' 250 mg/siegħa għall-ewwel 30 minuta u wara 600 mg/siegħa għad-90 minuta ta' wara. Jekk tiġi ttollerata l-infużjoni aktar rapida, din l-iskeda ta' infużjoni tista' tintuża meta jingħataw infużjonijiet sussegwenti.

Pazienti li għandhom mard kardjovaskulari klinikament sinifikanti, inkluż aritmiji, jew reazzjonijiet għall-infużjoni serji preċedenti għal kwalunkwe terapija bijoloġika minn qabel jew għal rituximab, m'għandhomx jingħataw l-infużjoni aktar mgħaġġla.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Infekzzjonijiet attivi, severi (ara sezzjoni 4.4).

Pazienti fi stat immunokompromess sever.

Insuffiċjenza severa tal-qalb (New York Heart Association Klassi IV) jew mard tal-qalb sever, mhux ikkontrollat għall-użu f'artrite rewmatika, granulomatosi b'poliangite, poliangite mikroskopika u pemphigus vulgaris biss (ara sezzjoni 4.4, rigward mard kardjovaskulari ieħor).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

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

Lewkoencefalopatija multifokali progressiva

Il-pazjenti kollha ttrattati b'Rituximab għall-artrite rewmatika, GPA, MPA jew pemphigus vulgaris għandhom jingħataw kartuna ta' twissija għall-pazjent ma' kull infużjoni. Il-kartuna ta' twissija fiha tagħrif importanti dwar is-sigurtà għall-pazjenti dwar il-potenzjal ta' riskju akbar ta' infezzjonijiet, inkluż lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*).

Każijiet rari ħafna ta' PML fatali kienu rrapportati wara l-użu ta' Rituximab. għat-trattament ta' artrite rewmatika u mard awtoimmuni [inkluż Lupus Eritematosus Sistemika (SLE – *Systemic Lupus Erythematosus*) u vaskulite] u waqt l-użu wara t-tqeghid fis-suq ta' rituximab f'NHL u CLL (fejn il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rċevew rituximab flimkien ma' kimoterapija jew bħala parti minn trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici). Il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati f'intervalli regolari għal kull sinjal jew sintomu newroloġiku ġdid jew li jkun qed jaggrava, li jista' jissuġġerixxi PML. Jekk PML tkun issuspettata, aktar dożaġġ għandu jitwaqqaf sakemm PML tiġi eskluża. It-tabib għandu jivvaluta l-pazjent biex jiddetermina jekk is-sintomi humiex indikattivi ta' funzjoni newroloġika ħażina, u jekk ikun il-każ, jekk dawn is-sintomi humiex qed jissuġġerixxu possibbiltà ta' PML. Konsultazzjoni ma' Newrologu għandha tiġi kkunsidrata bħala klinikament indikata.

Jekk ikun hemm xi dubju, għandhom jiġu kkunsidrati aktar valutazzjonijiet, inkluż scan tal-MRI preferibbilment b'kuntrast, ittestjar tal-fluwidu ċerebrospinali (CSF - *cerebrospinal fluid*) għal DNA tal-virus JC u valutazzjonijiet newroloġiċi ripetuti.

It-tabib għandu joqgħod attent b'mod partikolari għal sintomi li jissuġġerixxu PML li l-pazjent jista' ma jinnutax (eż. sintomi konoxxittivi, newroloġiċi jew psikjatriċi). Il-pazjenti għandhom jiġu avżati wkoll biex jinfurmaw lis-sieheb/sieħba tagħhom jew lil daww li qed jiehdu ħsiebhom dwar it-trattament tagħhom, peress li dawn jistgħu jinnutaw sintomi li l-pazjent ma jkunx jaf bihom.

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

Wara rikostituzzjoni tas-sistema immuni f'pazjenti immunokompromessi b'PML, kienu osservati stabbilizzazzjoni jew titjib fir-riżultat. Għadu mhux magħruf jekk skoperta bikrija ta' PML u interruzzjoni ta' terapija b'Rituximab jistgħux iwasslu għal stabbilizzazzjoni jew titjib simili fir-riżultat.

Disturbi fil-qalb

Anġina pectoris, aritmiji kardjaċi bħal ritmu mhux normali u fibrillazzjoni atrijali, insuffiċjenza tal-qalb u/jew infart mijokardijaku seħħew f'pazjenti ttrattati b'rituximab. Għalhekk, pazjenti b'passat ta' mard tal-qalb u/jew kimoterapija kardjotossika għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib (ara reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni, hawn taħt).

Infezzjonijiet

Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' rituximab u l-għarfien li ċ-ċelluli B għandhom rwol importanti fiż-żamma ta' rispons immuni normali, il-pazjenti jkollhom riskju akbar ta' infezzjoni wara terapija b'rituximab (ara sezzjoni 5.1). Waqt terapija b'rituximab jistgħu jseħħu infezzjonijiet serji, inkluż fatalitajiet (ara sezzjoni 4.8). rituximab m'għandux jingħata lil pazjenti b'infezzjoni attiva, severa (eż. tuberkulożi, sepsis u infezzjonijiet opportunistiċi, ara sezzjoni 4.3) jew lil pazjenti immunokompromessi b'mod sever (eż. fejn il-livelli ta' CD4 jew CD8 ikunu baxxi ħafna). It-tobba għandhom jużaw kawtela meta jikkunsidraw l-użu ta' rituximab f'pazjenti bi storja ta' infezzjonijiet li jergħu jiffaċċaw jew kroniċi jew b'kondizzjonijiet sottostanti li jistgħu jippredisponu aktar lill-pazjenti għal infezzjoni serja, eż. ipogammaglobulinemija (ara sezzjoni 4.8). Huwa rakkomandat li l-livelli ta' immunoglobulina jiġu ddeterminati qabel ma jinbeda t-trattament b'rituximab.

Il-pazjenti li jirrapportaw sinjali u sintomi ta' infezzjoni wara terapija b' rituximab għandhom jiġu evalwati mill-ewwel u ttrattati b'mod xieraq. Qabel ma jingħataw kors suċċessiv ta' trattament b'rituximab, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati mill-ġdid għal kwalunkwe riskju potenzjali ta' infezzjonijiet.

Għal informazzjoni dwar lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*) jekk jogħġbok ara s-sezzjoni dwar PML t'hawn fuq.

Każijiet ta' meningoenċefalite enterovirali, inkluż fatalitajiet, kienu rrapportati wara l-użu ta' rituximab.

Infezzjonijiet tal-Epatite B

Każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B, inkluż dawk b'riżultat fatali, kienu rrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu rituximab. Il-maġġoranza ta' dawn il-pazjenti kienu esposti wkoll għal kimoterapija ċitotossika. Tagħrif limitat minn studju wieħed f'pazjenti b'CLL li reġgħet tfaċċat/reżistenti jissuġġerixxi li trattament b'rituximab jista' jaggrava wkoll l-effett ta' infezzjonijiet primarji tal-epatite B.

Ittestjar għall-virus tal-epatite B (HBV - *Hepatitis B virus*) għandu jsir fil-pazjenti kollha qabel ma jinbeda t-trattament b' rituximab. Tal-inqas dan għandu jinkludi l-istat ta' HBsAg u l-istat ta' HBcAb. Dawn jistgħu jiġu kkumpliementati b'markaturi xierqa oħra skont il-linji gwida lokali. Pazjenti b'marda attiva tal-epatite B m'għandhomx jiġu ttrattati b' rituximab. Pazjenti b'seroloġija pożittiva għall-epatite B (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 tiġi evitata attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B.

Ittestjar seroloġiku negattiv falz ta' infezzjonijiet

Minhabba r-riskju ta' ttestjar seroloġiku negattiv falz ta' infezzjonijiet, għandhom jiġu kkunsidrati għodod dijanjostiċi alternattivi f'każ ta' pazjenti li jkollhom sintomi li jindikaw marda infettiva rari, eż. virus tal-Punent tan-Nil u newroborreljożi.

Reazzjonijiet fil-ġilda

Kienu rrapportati reazzjonijiet severi fil-ġilda bħal Nekrolisi Tossika tal-Epidermide (sindrome ta' Lyell) u s-sindrome ta' Stevens-Johnson, uħud b'riżultat fatali (ara sezzjoni 4.8). F'każ ta' avveniment bħal dan, issuspettat li huwa relatat ma' rituximab, it-trattament għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Limfoma mhux ta' Hodgkin u lewkimja limfoċitika kronika

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni

Rituximab huwa assoċjat ma' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, li jistgħu jkunu relatati mar-reħa ta' ċitokini u/jew medjaturi kimiċi oħra. Sindrome tar-reħa ta' ċitokina jista' ma jingharafx klinikament minn reazzjonijiet akuti ta' sensittività eċċessiva.

Dan is-sett ta' reazzjonijiet li jinkludi sindrome tar-reħa ta' ċitokina, sindrome tal-lisi tat-tumur u reazzjonijiet anafilattiċi u ta' sensittività eċċessiva huma deskritti hawn taħt.

Reazzjonijiet severi relatati mal-infużjoni b'riżultat fatali kienu rrapportati waqt l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq tal-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' Rituximab, b'bidu li varja minn 30 minuta sa sagħtejn wara l-bidu tal-ewwel infużjoni ta' Rituximab fil-vini. Dawn kienu kkaratterizzati minn avvenimenti pulmonari u f'xi każijiet inkludew lisi rapida tat-tumur u karatteristiċi tas-sindrome tal-lisi tat-tumur flimkien ma' deni, tertir, roġħda, pressjoni baxxa, urtikarja, angjoedima u sintomi oħrajn (ara sezzjoni 4.8).

Sindrome severa tar-reħa ta' ċitokina huwa kkaratterizzat minn qtugħ ta' nifs sever, ħafna drabi akkumpanjat minn bronkospażmu u ipoxja, flimkien ma' deni, tertir, roġħda, urtikarja, u angjoedima. Dan is-sindrome jista' jiġi assoċjat ma' xi karatteristiċi tas-sindrome tal-lisi tat-tumur bħal iperuricimja, iperkalimja, ipokalcimja, iperfosfatimja, insuffiċjenza renali akuta, lactate dehydrogenase (LDH) elevat u jista' jkun assoċjat ma' insuffiċjenza respiratorja akuta u mewt. L-insuffiċjenza respiratorja akuta tista' tkun akkumpanjata minn avvenimenti bħal infiltrazzjoni fl-interstizju tal-pulmun jew edima, li jkunu jidhru fuq *X-ray* tas-sider. Is-sindrome spiss jidher fi żmien siegħa jew sagħtejn wara l-bidu tal-ewwel infużjoni. Pazjenti b'passat ta' insuffiċjenza pulmonari jew dawk b'infiltrazzjoni ta' tumur pulmonari jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' riżultat fqir u għandhom jiġu ttrattati b'aktar attenzjoni. Pazjenti li jiżviluppaw sindrome sever tar-reħa ta' ċitokina għandu jkollhom l-infużjoni tagħhom interrotta immedjatement (ara sezzjoni 4.2) u għandhom jingħataw trattament sintomatiku aggressiv. Peress li t-titjib inizzjali tas-sintomi kliniċi jista' jkun segwit minn deterjorament, dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sakemm is-sindrome tal-lisi tat-tumur u l-infiltrazzjoni pulmonari jkunu għaddew jew ġew esklużi. Aktar trattament tal-pazjenti wara li s-sinjali u s-sintomi jkunu għaddew għalkollox rari rriżulta f'sindrome tar-reħa ta' ċitokina sever ripetut.

Pazjenti b'piz ta' tumur għoli jew b'numru għoli ($\geq 25 \times 10^9/L$) ta' ċelluli malinni fiċ-ċirkolazzjoni bħal pazjenti b'CLL, li jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' sindrome tar-reħa ta' ċitokina sever ħafna, għandhom jiġu ttrattati b'attenzjoni estrema. Dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib ħafna matul l-ewwel infużjoni. Għall-ewwel infużjoni f'dawn il-pazjenti għandu jiġi kkunsidrat l-użu ta' rata ta' infużjoni mnaqqsa jew dożaġġ maqsum fuq jumejn waqt l-ewwel ċiklu u f'kull ċiklu sussegwenti jekk l-għadd ta' limfoċiti jkun għadu $>25 \times 10^9/L$.

Reazzjonijiet avversi ta' kull tip relatati mal-infużjoni kienu osservati f'77% tal-pazjenti ttrattati b'Rituximab (inkluż is-sindrome tar-reħa ta' ċitokina flimkien ma' pressjoni baxxa u bronkospażmu f'10% tal-pazjenti) ara sezzjoni 4.8. Dawn is-sintomi huma ġeneralment reversibbli bl-interruzzjoni tal-infużjoni ta' Rituximab u l-ghoti ta' medikina kontra d-deni, antistamina u, xi kultant, ossiġnu, soluzzjoni ta' melħ fil-vini jew bronkodilaturi, u glukokortikoidi jekk meħtieġ. Jekk jogħġbok ara s-sindrome tar-reħa ta' ċitokina hawn fuq għal reazzjonijiet severi.

Wara l-ghoti fil-vini ta' proteini lill-pazjenti ġew irrappurtati reazzjonijiet anafilattiċi u reazzjonijiet oħrajn ta' sensittività eċċessiva. B'kuntrast mas-sindrome tar-reħa ta' ċitokina, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva veri tipikament isehħu f'temp ta' minuti wara l-bidu tal-infużjoni. Għandhom ikunu disponibbli għall-użu immedjat prodotti medikinali għat-trattament ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, eż. epinephrine (adrenalina), antistamini u glukokortikoidi, f'każ li jkun hemm reazzjoni allergika waqt l-ghoti ta' Rituximab. Manifestazzjonijiet kliniċi ta' anafilassi jistgħu jidhru simili għal manifestazzjonijiet kliniċi tas-sindrome tar-reħa ta' ċitokina (deskritt aktar 'il fuq).

Reazzjonijiet attribwiti għas-sensittività eċċessiva kienu rrapportati inqas spiss minn dawk attribwiti għar-reġa ta' ċitokina.

Reazzjonijiet oħra rrapportati f'xi każijiet kienu infart mijokardijaku, fibrillazzjoni atriġali, edima pulmonari u tromboċitopenija reversibbli akuta.

Peress li jista' jkun hemm pressjoni baxxa waqt l-għoti ta' Rituximab, għandha tiġi kkunsidrata l-possibbiltà li jitwaqqfu l-mediċini ta' kontra l-pressjoni għolja 12-il siegħa qabel l-infuzjoni ta' Rituximab.

Tossiċitajiet ematoloġiċi

Għalkemm Rituximab bħala monoterapija mhuwiex majelosoppressiv, għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat it-trattament ta' pazjenti b'għadd ta' newtrofili $< 1.5 \times 10^9/L$ u/jew għadd ta' plejtlits $< 75 \times 10^9/L$, peress li l-esperjenza klinika f'din il-popolazzjoni hija limitata. Rituximab ġie użat f'21 pazjent li kellhom trapjant awtologu tal-mudullun u gruppi f'riskju oħrajn bil-funzjoni tal-mudullun preżumibbilment imnaqqsqa mingħajr ma kkawża majelotossiċità.

Waqt terapija b'Rituximab għandu jsir għadd sħiħ tad-demem b'mod regolari, inkluż l-għadd tan-newtrofili u tal-plejtlits.

Tilqim

Is-sigurtà ta' tilqim b'vaċċini virali hajjin, wara terapija b'Rituximab ma ġietx studjata għall-pazjenti b'NHL u CLL u tilqim b'vaċċini virali hajjin mhuwiex rakkomandat. Pazjenti ttrattati b'Rituximab jistgħu jirċievu tilqim mhux haj; madankollu, ir-rati ta' rispons b'vaċċini mhux hajjin jistgħu jkunu mnaqqsqa. Fi studju mhux randomised, pazjenti adulti b'NHL ta' grad baxx li reġgħet tfaċċat li rċeview monoterapija ta' Rituximab meta mqabbel ma' kontrolli f'saħħithom mhux ittrattati kellhom rata aktar baxxa ta' rispons għal tilqim bl-antiġen *recall* tat-tetnu (16% kontra 81%) u n-neoantiġen ta' Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4% kontra 76% meta evalwati għal zieda ta' > darbtejn fit-titru tal-antikorp). Għall-pazjenti b'CLL, huma mistennija riżultati simili meta jiġu kkunsidrati similaritajiet bejn iż-żewġ mardiet iżda dan ma ġiex investigat fi provi kliniċi.

It-titri medji tal-antikorpi ta' qabel it-terapija kontra sensiela ta' antigens (*Streptococcus pneumoniae*, influwenza A, gattone, rubella, varicella) inżammu għal mill-inqas 6 xhur wara trattament b'Rituximab.

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Popolazzjonijiet b'artrite rewmatika li qatt ma ħadu methotrexate (MTX) qabel

L-użu ta' Rituximab mhux rakkomandat f'pazjenti li qatt ma ħadu MTX peress li ma ġietx stabbilita relazzjoni ta' benefiċċju u riskju favorevoli.

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni

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

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, f'pazjenti b'artrite rewmatika kienu rrapportati IRRs severi b'riżultat fatali. F'artrite rewmatika l-biċċa l-kbira tal-każijiet relatati mal-infuzjoni rrapportati fi provi kliniċi kienu ħfief sa moderati fis-severità. L-aktar sintomi komuni kienu reazzjonijiet allergiċi bħal uġiġħ ta' ras, ħakk, irritazzjoni fil-grizmejn, fwawar, raxx, urtikarja, pressjoni għolja, u deni. B'mod ġenerali, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom esperjenza ta' xi reazzjoni għall-infuzjoni kien oġġla

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 ġeneralment kienu reversibbli bi tnaqqis fir-rata, jew interruzzjoni, tal-infużjoni ta' Rituximab u l-ġhoti ta' medicina kontra d-deni, antistamina, u kultant, ossiġnu, soluzzjoni ta' melħ fil-vini jew bronkodilaturi, u glukokortikoidi jekk meħtieġ. Issorvelja b'attenzjoni pazjenti b'kondizzjonijiet tal-qalb eżistenti minn qabel u dawk li kellhom esperjenza qabel ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-qalb u l-pulmun. Skont is-severità tal-IRR u l-interventi meħtieġa, waqqaf Rituximab temporanjament jew b'mod permanenti. Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, l-infużjoni tista' titkompla bi tnaqqis ta' 50% fir-rata (eż. minn 100 mg/siegħa sa 50 mg/siegħa) meta s-sintomi jkunu għaddew għalkollox.

Għandhom ikunu disponibbli għall-użu immedjat prodotti mediċinali għat-trattament ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, eż. epinephrine (adrenalina), antistamini u glukokortikoidi, f'każ li jkun hemm reazzjoni allergika waqt l-ġhoti ta' Rituximab.

M'hemm l-ebda *data* dwar is-sigurtà ta' Rituximab f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb moderata (NYHA klassi III) jew mard kardjovaskulari sever, mhux ikkontrollat. Fil-pazjenti trattati b'Rituximab, l-okkorrenza ta' kondizzjonijiet tal-qalb iskemiċi diġà eżistenti li jsiru sintomatiċi, bħal angina pectoris, kienet osservata, l-istess bħal fibrillazzjoni atriġali u ritmu mhux normali. Għalhekk, f'pazjenti bi storja kardijaka magħrufa, u dawk li kellhom esperjenza qabel ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-qalb u l-pulmun, ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet kardjovaskulari li jirriżultaw mir-reazzjonijiet għall-infużjoni għandhom jiġu kkunsidrati qabel it-trattament b'Rituximab u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-viċin waqt l-għoti. Minhabba li jista' jkun hemm pressjoni baxxa waqt l-infużjoni ta' Rituximab, għandha tiġi kkunsidrata l-possibbiltà li jitwaqqfu l-medikazzjonijiet ta' kontra l-pressjoni għolja 12-il siegħa qabel l-infużjoni ta' Rituximab.

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

Newtropenija ttardjata

Kejjel in-newtrofili fid-demem qabel kull kors ta' Rituximab, u b'mod regolari għal perjodu sa 6 xhur wara l-waqfien tat-trattament, u meta jkun hemm sinjali jew sintomi ta' infezzjoni (ara sezzjoni 4.8).

Tilqim

It-tobba għandhom jeżaminaw mill-ġdid l-istat ta' tilqim tal-pazjent u l-pazjenti għandhom, jekk possibbli, jingħataw it-tilqim kollu li jkunu qabżu skont il-linji gwida attwali ta' tilqim qabel ma jibdwew terapija b'Rituximab. It-tilqim għandu jiġi komplut tal-inqas 4 ġimgħat qabel l-ewwel għoti ta' Rituximab.

Is-sigurtà ta' tilqim b'vaċċini virali ħajjin wara terapija b'Rituximab ma gietx studjata. Għalhekk tilqim b'vaċċini virali ħajjin mhuwiex rakkomandat waqt terapija b'Rituximab jew waqt tnaqqis ta' ċelluli B fil-periferiji.

Pazjenti trattati b'Rituximab jistgħu jirċievu tilqim mhux ħaj, madankollu, ir-rati ta' rispons għall-vaċċini mhux ħajjin jistgħu jkunu mnaqqsqa. Fi prova randomised, pazjenti b'artrite reumatika trattati b'Rituximab u methotrexate kellhom rati ta' rispons komparabbli għall-antiġen *recall* tat-tetnu (39% kontra 42%), u rati mnaqqsqa għall-vaċċin ta' polysaccharide pneumokokkali (43% kontra 82% għal tal-inqas żewġ serotipi ta' antikorpi pneumokokkali), u KLH neoantigen (47% kontra 93%), meta mogħtija 6 xhur wara Rituximab meta mqabbla ma' pazjenti li rċewew methotrexate biss. Jekk waqt terapija b'Rituximab jkun hemm il-ħtieġa ta' tilqim mhux ħaj, dan għandu jiġi komplut tal-inqas 4 ġimgħat qabel il-bidu tal-kors li jmiss ta' Rituximab.

Fl-esperjenza globali ta' trattament ripetut b'Rituximab fuq medda ta' sena f'artrite reumatika, il-proporzjonijiet ta' pazjenti b'titri ta' antikorpi pożittivi kontra *S. pneumoniae*, influwenza, gattone, rubella, varicella u tosojdi tat-tetanus ġeneralment kienu simili għall-proporzjonijiet fil-linja bażi.

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

L-użu konkomitanti ta' Rituximab u terapiji antirewmatiċi għajr dawk speċifikati taħt l-indikazzjoni u l-pożoloġija għall-artrite reumatika mhuwiex rakkomandat.

Hemm *data* limitata mill-provi kliniċi biex tkun evalwata b'mod sħiħ is-sigurtà tal-użu sekwenzjali ta' DMARDs oħra (inkluż inibituri ta' TNF u bijoloġiċi oħra) wara Rituximab (ara sezzjoni 4.5). Id-*data* disponibbli tindika li r-rata ta' infezzjoni ta' rilevanza klinika ma tinbidilx meta terapiji bħal dawn jintużaw f'pazjenti trattati minn qabel b'Rituximab, madankollu l-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal sinjali ta' infezzjoni jekk jintużaw sustanzi bijoloġiċi u/jew DMARDs wara terapija b'Rituximab.

Tumuri malinni

Il-mediċini immunomodulatorji jistgħu jżidu r-riskju ta' tumuri malinni. 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 2.3 mmol (jew 52.2 mg) sodium f'kull kunjett ta' 10 mL u 11.4 mmol (jew 261.2 mg) ta' sodium f'kull kunjett ta' 50 mL, ekwivalenti għal 2.6% (għall-kunjett ta' 10 ml) u

13.2% (għall-kunjett ta' 50 ml) tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

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

Attwalment, hemm *data* limitata dwar interazzjonijiet possibbli ta' mediċini ohra ma' Rituximab.

F'pazjenti b'CLL, l-għoti flimkien ma' Rituximab ma jidhirx li għandu effett fuq il-farmakokinetika ta' fludarabine jew ta' cyclophosphamide. Barra dan, ma kien hemm l-ebda effett evidenti 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 reumatika.

Pazjenti b'titri ta' antikorpi umani kontra l-ġrieden (HAMA - *human anti-mouse antibody*) jew antikorp kontra l-mediċina (ADA - *anti-drug antibody*) jista' jkollhom reazzjonijiet allergiċi jew ta' sensittività eċċessiva meta ttrattati b'antikorpi monoklonali dijanjostiċi jew terapewtiċi oħrajn.

F'pazjenti b'artrite reumatika, 283 pazjent irċewew terapija sussegwenti b'DMARD bijoloġika wara Rituximab. F'dawn il-pazjenti r-rata ta' infezzjoni ta' rilevanza klinika waqt terapija b'Rituximab kienet ta' 6.01 għal kull 100 sena ta' pazjent meta mqabbla ma' 4.97 għal kull 100 sena ta' pazjent wara trattament b'DMARD bijoloġika.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Minhabba ż-żmien twil li matulu rituximab jinżamm f'pazjenti li għandhom nuqqas ta' ċelluli B, nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament u għal 12-il xahar wara trattament b'Rituximab.

Tqala

Immunoglobulini IgG huma magħrufa li jgħaddu mill-barriera tal-plaċenta.

Il-livelli taċ-ċellula B fi trabi tat-twelid umani wara esponiment tal-omm għal Rituximab ma ġewx studjati fi provi kliniċi. M'hemmx *data* adegwata u kkontrollata tajjeb minn studji f'nisa tqal, iżda ġew irrappurtati tnaqqis temporanju taċ-ċelluli B u limfoċitopenija f'xi trabi li twieldu lill-ommijiet esposti għal Rituximab waqt it-tqala. Effetti simili kienu osservati fi studji fuq l-annimali (ara sezzjoni 5.3). Għal dawn ir-raġunijiet Rituximab m'għandux jingħata lil nisa tqal sakemm il-benefiċċju possibbli ma jkunx aktar mir-riskju potenzjali.

Treddigh

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

Fertilità

Studji fuq l-annimali ma żvelaw l-ebda effett ta' ħsara ta' rituximab fuq l-organi riproduttivi.

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 rrapportati sal-lum jissuġġerixxu li Rituximab m'għandu l-ebda effett jew ftit 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 limfoċitika kronika fl-adulti

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-profil ta' 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 kienu ttrattati b'Rituximab bħala monoterapija (bħala trattament ta' induzzjoni jew trattament ta' manteniment wara trattament ta' induzzjoni) jew flimkien ma' kimoterapija.

L-aktar reazzjonijiet avversi osservati b'mod frekwenti f'pazjenti li kienu qed jirċievu Rituximab kienu IRRs li waqt l-ewwel infużjoni sehhew fil-maġġoranza tal-pazjenti. L-inċidenza ta' sintomi relatati mal-infużjoni naqset b'mod sostanzjali waqt l-infużjonijiet ta' wara u hija inqas minn 1% wara tmien dożi ta' Rituximab.

Avvenimenti infettivi (fil-biċċa l-kbira kkawżati minn batterja jew virusis) sehhew f'madwar 30-55% tal-pazjenti waqt provi kliniċi f'pazjenti b'NHL u fi 30-50% tal-pazjenti waqt provi kliniċi f'pazjenti b'CLL.

L-aktar reazzjonijiet avversi serji rrapportati jew osservati b'mod frekwenti kienu:

- IRRs (inkluż sindrome tar-reha ta' ċitokina, sindrome tal-lisi tat-tumur), ara sezzjoni 4.4.
- Infezzjonijiet, ara sezzjoni 4.4.
- Avvenimenti kardjovaskulari, ara sezzjoni 4.4.

Rreazzjonijiet avversi serji oħra rrapportati jinkludu attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B u PML (ara sezzjoni 4.4.).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi irrappurtati b'Rituximab waħdu jew flimkien ma' kimoterapija huma miġbura

fil-qosor fit-Tabella 3. Il-frekwenzi huma ddefiniti 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 sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji mnizzla l-ewwel.

Ir-reazzjonijiet avversi identifikati biss waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq, u li għalihom il-frekwenza ma tistax tiġi stmata, huma mnizzla taħt "mhux magħrufa", ara n-noti ta' qiegħ il-paġna.

5. Tabella 3 Reazzjonijiet avversi rrappurtati fil-provi kliniċi jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq f'pazjenti li għandhom il-marda NHL u CLL ittrattati b'Rituximab bħala monoterapija/manteniment jew flimkien ma' kimoterapija

Klassi tas-Sistemi u tal-Organ MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux Maghrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	infezzjonijiet ikkawżati minn batterja, infezzjonijiet ikkawżati minn virus, +bronkite	sepsis, +pnewmonja, +infezzjoni bid-deni, +herpes zoster, +infezzjoni fl-apparat respiratorju, infezzjoni kkawżata minn fungus, infezzjonijiet b'etjoloġija mhux maghrufa, +bronkite akuta, +sinožite, epatite B ¹		infezzjoni serja kkawżata minn virus ² Pneumocystis jirovecii	PML	meningoencefalite enterovirali ^{2, 3}
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	newtropenija, lewkopenija, +newtropenija bid-deni, +tromboċitopenija	anemija, +panċitopenija, +granuloċitopenija	disturbi fil-koagulazzjoni, anemija aplastika, anemija emolitika, limfadenopatiġa		żieda temporanja fil-livelli ta' IgM fis-serum ⁴	newtropenija ttardjata ⁴
Disturbi fis-sistema immuni	reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ⁵ , anġjoedima	sensittività eċċessiva		anafilassi	sindrome tal-lisi tat-tumur, sindrome tar-reġa ta' ċitokina ⁵ , marda tas-serum	tromboċitopenija akuta reversibbli relatata mal-infużjoni ⁵
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		ipergliċemija, tnaqqis fil-piż, edima periferali, edima fil-wiċċ, żieda fl-LDH, ipokalcimja				
Disturbi psikjatriċi			depressjoni, nervi			
Disturbi fis-sistema nervuża		parestesija, ipoestesija, aġitazzjoni, nuqqas ta' rqaq, vażodilatazzjoni, sturdament, ansjetà	disġewsja		newropatija periferali, paralisi tan-nerv tal-wiċċ ⁶	newropatija fil-kranju, telf ta' sensi oħra ⁶
Disturbi fl-għajnejn		disturb fid-dmugh, konguntivite			telf sever tal-vista ⁶	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		żanżin fil-widnejn, uġigh fil-widnejn				telf tas-smigh ⁶

Klassi tas-Sistemi u tal-Organ MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux Maghrufa
Disturbi fil-qalb		⁺ infart mijokardijaku ^{5, 7} , aritmija, ⁺ fibrillazzjoni atrijali, takikardija, ⁺ disturb fil-qalb	⁺ insuffiċjenza ventrikulari tax-xellug, ⁺ takikardija supraventrikulari, ⁺ takikardija ventrikulari, ⁺ angina, ⁺ iskemija mijokardijaka, bradikardja	disturbi kardijaċi severi ^{5, 7}	insuffiċjenza tal-qalb ^{5, 7}	
Disturbi vaskulari		pressjoni gholja, pressjoni ortostatika baxxa, pressjoni baxxa			vaskulite (primarjament fil-ġilda), vaskulite lewkoċitoklastika	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		bronkospazmu ⁵ , marda respiratorja, uġiġ fis-sider, qtugħ ta' nifs, żieda fis-sogħla, rinite	ażżma, bronkolite oblitterans, disturb fil-pulmun, ipoxja	marda tal-interstizzju tal-pulmun ⁸	insuffiċjenza respiratorja ⁵	infiltrazzjoni fil-pulmun
Disturbi gastrointestinali	tqalligh	rimettar, dijarea, uġiġ addominali, disfaġja, stomatite, stitikezza, dispepsja, anoressija, irritazzjoni fil-ġriżmejn	tkabbir tal-addome		perforazzjoni gastrointestinali ⁸	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	ħakk, raxx, ⁺ alopecja	urtikarja, ġharaq, ġharaq billejl, ⁺ disturb fil-ġilda			reazzjonijiet bl-imsejmer severi fil-ġilda, sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi tossika tal-epidermi (sindrome ta' Lyell) ⁸	
Disturbi muskuloskelettriċi, tat-tessuti konnettivi u tal-ghadam		ipertonja, mijalġja, artralġja, uġiġ fid-dahar, uġiġ fl-ġhonq, uġiġ				
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja					insuffiċjenza tal-kliewi ⁵	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	deni, dehxa ta' bard, astenja, uġiġ ta' ras	uġiġ tat-tumur, fwawar, thossok ma tiflahx, sindrome ta' rih, ⁺ gheja, ⁺ rogħda, ⁺ insuffiċjenza ta' ħafna organi ⁵	uġiġ fis-sit tal-infuzzjoni			

Klassi tas-Sistemi u tal-Organ MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux Maghrufa
Investigazzjonijiet	livelli mnaqqsa ta' IgG					
Għal kull terminu, l-għadd tal-frekwenza kien ibbażat fuq reazzjonijiet ta' kull grad (minn hief sa severi), hief għat-termini mmarkati b'“+” fejn l-għadd tal-frekwenza kien ibbażat biss fuq reazzjonijiet severi (kriterji komuni tat-tossicità ta' NCI $\geq$ grad 3). Hija rrapportata biss l-ogħla frekwenza osservata fil-provi ¹ tinkludi attivazzjoni mill-ġdid u infezzjonijiet primarji; frekwenza bbażata fuq kors ta' R-FC f'CLL li reġghet tfaċċat/reżistenti ² ara wkoll is-sezzjoni infezzjoni hawn taht ³ osservata waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq ⁴ ara wkoll is-sezzjoni reazzjonijiet ematoloġiċi avversi hawn taht ⁵ ara wkoll is-sezzjoni reazzjonijiet relatati mal-infużjoni hawn taht. Każijiet fatali rrapportati b'mod rari ⁶ sinjali u sintomi ta' newropatija fil-kranju. Sehew fi żminijiet differenti sa diversi xhur wara t-tmiem tat-terapija b'Rituximab ⁷ osservati l-aktar f'pazjenti b'kondizzjoni tal-qalb eżistenti minn qabel u/jew kimoterapija kardjotossika preċedenti u kienu assoċjati l-aktar ma' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ⁸ inkludjati każijiet fatali						

It-termini li ġejjin kienu rrapportati bħala avvenimenti avversi waqt provi kliniċi, iżda kienu rrapportati b'incidenza simili jew aktar baxxa fil-gruppi b'Rituximab meta mqabbla mal-gruppi ta' kontroll: ematotossicità, infezzjoni newtopenika, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, disturb fis-sensi, deni.

Sinjali u sintomi li jissuġġerixxu reazzjonijiet relatati mal-infużjoni kienu rrapportati f'aktar minn 50% tal-pazjenti fi provi kliniċi, u fil-biċċa l-kbira kienu osservati waqt l-ewwel infużjoni, generalment fl-ewwel siegħa sa sagħtejn. Dawn is-sintomi fil-biċċa l-kbira kienu jinkludu deni, dehxa ta' bard u tertir. Sintomi oħra kienu jinkludu fwawar, anġjoedima, bronkospazmu, rimettar, tqalligh, urtikarja/raxx, gheja, uġigh ta' ras, irritazzjoni fil-grizmejn, rinite, ħakk, uġigh, takikardija, pressjoni għolja, pressjoni baxxa, qtugħ ta' nifs, dispepsja, astenja u karatteristiċi tas-sindrome tal-lisi tat-tumur. Reazzjonijiet severi relatati mal-infużjoni (bħal bronkospazmu, pressjoni baxxa) sehew f'mhux aktar minn 12% tal-każijiet.

Reazzjonijiet oħra rrapportati f'xi każijiet kienu infart mijokardijaku, fibrillazzjoni atriġali, edima pulmonari u tromboċitopenija reversibbli akuta. Aggravar ta' kondizzjonijiet tal-qalb eżistenti minn qabel bħal anġina pectoris jew insuffiċjenza kongestiva tal-qalb jew disturbi kardijaċi severi (insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardijaku, fibrillazzjoni atriġali), edima pulmonari, insuffiċjenza ta' hafna organi, sindrome tal-lisi tat-tumur, sindrome tar-reha ta' ċitokina, insuffiċjenza tal-kliwi, u insuffiċjenza respiratorja kienu rrapportati bi frekwenza aktar baxxa jew bi frekwenza mhux maghrufa. L-incidenza ta' sintomi relatati mal-infużjoni naqset b'mod sostanzjali b'infużjonijiet ta' wara u sehew f'<1% tal-pazjenti mat-tmien ċiklu ta' trattament bi (li fih) Rituximab.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Infezzjonijiet

Rituximab jikkaguna tnaqqis taċ-ċellula B f'madwar 70-80% tal-pazjenti, iżda kien assoċjat ma' tnaqqis fl-immunoglobulini fis-serum f'minoranza ta' pazjenti biss.

Infezzjonijiet lokalizzati kkawżati minn kandida kif ukoll Herpes zoster kienu rrapportati f'incidenza oghla fil-grupp li kien fih Rituximab tal-istudji randomised. Infezzjonijiet severi kienu rrapportati f'madwar 4% tal-pazjenti ttrattati b'Rituximab bħala monoterapija. Frekwenzi globalment oghla ta' infezzjonijiet, inkludjati infezzjonijiet ta' grad 3 jew 4, kienu osservati waqt trattament ta' manteniment b'Rituximab sa sentejn meta mqabbla ma' osservazzjoni. Ma kienx hemm tossicità kumulattiva f'termini ta' infezzjonijiet irrappurtati fuq perjodu ta' trattament ta' sentejn. Barra dan, infezzjonijiet virali serji oħra, ġodda, b'attivazzjoni mill-ġdid jew b'aggravar, li wħud minnhom kienu fatali, kienu rrapportati bi trattament b'Rituximab. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rċevew Rituximab flimkien ma' kimoterapija jew bħala parti minn trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici. Eżempji ta' dawn l-infezzjonijiet virali serji huma infezzjonijiet ikkawżati mill-virus tal-herpes (Cytomegalovirus,

Virus tal-Varicella Zoster u Virus tal-Herpes Simplex), virus JC (lewkoeñċefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*)), enterovirus (meningoñċefalite) u virus tal-epatite Ċ (ara sezzjoni 4.4). Fi provi kliniċi kienu rrapportati wkoll każijiet ta' PML fatali li sehhew wara l-progressjoni tal-marda u trattament mill-ġdid. Kienu rrapportati każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B, li l-maġġoranza tagħhom sehhew f'pazjenti li rċevew Rituximab flimkien ma' kimoterapija ċitotossika. F'pazjenti b'CLL li reġġet tfaċċat/reżistenti, l-inċidenza ta' infezzjoni ta' epatite B ta' grad 3/4 (attivazzjoni mill-ġdid u infezzjoni primarja) kienet ta' 2% f'R-FC kontra 0% FC. Progressjoni tas-sarkoma ta' Kaposi kienet osservata f'pazjenti esposti għal Rituximab b'sarkoma ta' Kaposi eżistenti minn qabel. Dawn il-każijiet sehhew f'indikazzjonijiet mhux approvati u l-maġġoranza tal-pazjenti kienu pożittivi għall-HIV.

Reazzjonijiet ematoloġiċi avversi

Fi provi kliniċi b'monoterapija b'Rituximab mogħtija għal 4 ġimġhat, anormalitajiet ematoloġiċi sehhew f'minoranza ta' pazjenti u ġeneralment kienu hfief u reversibbli. Newtrogenija severa (grad 3/4) kienet irrappurtata f'4.2%, anemija f'1.1% u tromboċitopenija f'1.7% tal-pazjenti. Matul trattament ta' manteniment b'Rituximab għal perġodu sa sentejn, lewkopenija (5% kontra 2%, grad 3/4) u newtrogenija (10% kontra 4%, grad 3/4) kienu rrapportati b'inċidenza oġġla meta mqabbel mal-osservazzjoni. L-inċidenza ta' tromboċitopenija kienet baxxa (<1%, grad 3/4) u ma kinitx differenti bejn il-gruppi ta' trattament. Matul il-kors ta' trattament fi studji b'Rituximab flimkien ma' kimoterapija, lewkopenija ta' grad 3/4 (R-CHOP 88% kontra CHOP 79%, R-FC 23% kontra FC 12%), newtrogenija (R-CVP 24% kontra CVP 14%; R-CHOP 97% kontra CHOP 88%, R-FC 30% kontra FC 19% f'CLL mhux ittrattata minn qabel), panċitopenija (R-FC 3% kontra FC 1% f'CLL mhux ittrattata minn qabel) ġeneralment kienu rrapportati bi frekwenza oġġla meta mqabbel ma' kimoterapija waħedha. Madankollu, l-inċidenza oġġla ta' newtrogenija f'pazjenti ttrattati b'Rituximab u kimoterapija ma kinitx assoċjata ma' inċidenza oġġla ta' infezzjonijiet u infestazzjonijiet meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati b'kimoterapija biss. Studji dwar CLL mhux ittrattata minn qabel u li reġġet tfaċċat/reżistenti stabbilixxew li f'sa 25% tal-pazjenti ttrattati b'R-FC in-newtrogenija kienet imtawla (iddefinita bħala għadd ta' newtrofili li baqa' taħt $1 \times 10^9/L$ bejn il-jum 24 u l-jum 42 wara l-aħħar doża) jew seħhet b'bidu ttardjat (iddefinita bħala għadd ta' newtrofili taħt $1 \times 10^9/L$ aktar tard minn 42 ġurnata wara l-aħħar doża f'pazjenti bl-ebda newtrogenija mtawla minn qabel jew li rkupraw qabel il-jum 42) wara trattament b'Rituximab flimkien ma' FC. Ma kienx hemm differenzi rrapportati fl-inċidenza ta' anemija. Kienu rrapportati xi każijiet ta' newtrogenija ttardjata li sehhew aktar minn erba' ġimġhat wara l-aħħar infużjoni ta' Rituximab. Fl-istudju primarju dwar CCL, pazjenti fl-istadju Binet Ċ kellhom aktar avvenimenti avversi fil-grupp R-FC meta mqabbel mal-grupp FC (R-FC 83% kontra FC 71%). Fl-istudju dwar CLL li reġġet tfaċċat/reżistenti, kienet irrappurtata tromboċitopenija ta' grad 3/4 fi 11% tal-pazjenti fil-grupp ta' R-FC meta mqabbla ma' 9% tal-pazjenti fil-grupp ta' FC.

Fi studji ta' Rituximab f'pazjenti b'makroglobulinimja ta' Waldenstrom, ġew osservati żidiet temporanji fil-livelli ta' IgM fis-serum wara l-bidu tat-trattament, li jistgħu jkunu assoċjati ma' viskożità eċċessiva u sintomi relatati. Iż-żieda temporanja fl-IgM ġeneralment irritornat mill-inqas għal-livell fil-linja bażi fi żmien 4 xhur.

Reazzjonijiet kardjovaskulari avversi

Reazzjonijiet kardjovaskulari waqt provi kliniċi b'monoterapija ta' Rituximab kienu rrapportati fi 18.8% tal-pazjenti u l-aktar avvenimenti rrapportati b'mod frekwenti kienu pressjoni baxxa u pressjoni għolja. Waqt l-infużjoni kienu rrapportati każijiet ta' aritmija ta' grad 3 jew 4 (inkluż takikardija ventrikulari u supraventrikulari) u angina pectoris. Waqt trattament ta' manteniment, l-inċidenza ta' disturbi kardijaċi ta' grad 3/4 kienet komparabbli bejn pazjenti ttrattati b'Rituximab u l-osservazzjoni. Avvenimenti kardijaċi kienu rrapportati bħala reazzjonijiet avversi srji (inkluż fibrillazzjoni atrijali, infart mijokardijaku, insuffiċjenza tal-ventrikl tax-xellug, iskemija mijokardijaka) fi 3% tal-pazjenti ttrattati b'Rituximab meta mqabbla ma' <1% b'osservazzjoni. Fi studji li vvalutaw Rituximab flimkien ma' kimoterapija, l-inċidenza ta' aritmiji kardijaċi ta' grad 3 u 4, l-aktar aritmiji supraventrikolari bħal takikardija u ritmu mhux normali/fibrillazzjoni atrijali, kienu oġġla fil-grupp ta' R-CHOP (14-il pazjent, 6.9%) meta mqabbel mal-grupp ta' CHOP (3 pazjenti, 1.5%). Dawn l-aritmiji kollha sehhew fil-kuntest ta' infużjoni ta' Rituximab jew kienu assoċjati ma' kondizzjonijiet li jippredisponu bħal deni, infezzjoni, infart mijokardijaku akut jew mard respiratorju u kardjovaskulari eżistenti minn qabel. Ma kienet osservata l-ebda differenza bejn il-grupp ta' R-CHOP u dak ta' CHOP fl-inċidenza

ta' avvenimenti kardijaċi oħra ta' grad 3 u 4 inkluż insuffiċjenza tal-qalb, mard mijokardijaku u manifestazzjonijiet tal-marda tal-arterji koronarji. F'CLL, l-inċidenza globali ta' disturbi tal-qalb ta' grad 3 jew 4 kienet baxxa kemm fl-istudju primarju (4% R-FC, 3% FC) kif ukoll fl-istudju dwar CLL li reġgħet tfaċċat/reżistenti (4% R-FC, 4% FC).

Sistema respiratorja

Kienu rrapportati każijiet ta' mard tal-interstizju tal-pulmun, uħud b'riżultat fatali.

Disturbi newroloġiċi

Waq t il-perjodu ta' trattament (fażi ta' trattament ta' induzzjoni li tinkludi R-CHOP għal mhux aktar minn tmien ċikli), erba' pazjenti (2%) ittrattati b'R-CHOP, kollha b'fatturi ta' riskju kardjovaskulari, kellhom inċidenti ċerebrovaskulari tromboemboliċi waqt l-ewwel ċiklu ta' trattament. Ma kienx hemm differenza bejn il-gruppi ta' trattament fl-inċidenza ta' avvenimenti tromboemboliċi oħra. B'kuntrast, tliet pazjenti (1.5%) fil-grupp ta' CHOP kellhom avvenimenti ċerebrovaskulari li kollha seħħew waqt il-perjodu ta' segwitu. F'CLL, l-inċidenza globali ta' disturbi fis-sistema nervuża ta' grad 3 jew 4 kienet baxxa kemm fl-istudju primarju (4% R-FC, 4% FC) kif ukoll fl-istudju dwar CLL li reġgħet tfaċċat/reżistenti (3% R-FC, 3% FC).

Kienu rrapportati każijiet ta' sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*) / sindrome ta' lewkoenċefalopatija posterjuri reversibbli (RPLS - *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*). Sinjali u sintomi kienu jinkludu disturbi fil-vista, uġiġħ ta' ras, aċċessjonijiet u bidla fl-istat mentali, bi jew mingħajr pressjoni għolja assoċjata. Dijanjosi ta' PRES/RPLS teħtieġ konferma permezz ta' immaġini tal-moħħ. Il-każijiet irrapportati kellhom fatturi ta' riskju rikonoxxuti għal PRES/RPLS, inkluż il-marda sottostanti tal-pazjent, pressjoni għolja, terapija immunosoppressiva u/jew kimoterapija.

Disturbi gastrointestinali

Perforazzjoni gastrointestinali li f'xi każijiet wasslet għall-mewt kienet osservata f'pazjenti li rċevew Rituximab għat-trattament ta' limfoma mhux ta' Hodgkin. Fil-maġġoranza ta' dawn il-każijiet, Rituximab ngħata flimkien ma' kimoterapija.

Livelli ta' IgG

Fil-prova klinika li vvalutat trattament ta' manteniment b'Rituximab f'limfoma follikulari li reġgħet tfaċċat/reżistenti, livelli medjana ta' IgG kien taħt il-limitu ta' taħt tan-normal (LLN - *lower limit of normal*) (< 7 g/L) wara t-trattament ta' induzzjoni kemm fil-grupp ta' osservazzjoni kif ukoll f'dak ta' Rituximab. Fil-grupp ta' osservazzjoni, il-livell medjan ta' IgG sussegwentement żdied sa 'l fuq mil-LLN, iżda baqa' kostanti fil-grupp ta' Rituximab. Il-proporzjon ta' pazjenti b'livelli ta' IgG taħt l-LLN kien madwar 60% fil-grupp ta' Rituximab tul il-perjodu ta' trattament ta' sentejn, filwaqt li naqas fil-grupp ta' osservazzjoni (36% wara sentejn).

Numru żgħir ta' każijiet spontaġni u fil-letteratura ta' ipogammaglobulinemija kienu osservati f'pazjenti pedjatriċi ttrattati b'Rituximab, f'xi każijiet severi u li jeħtieġu terapija fit-tul ta' sostituzzjoni tal-immunoglobulina. Il-konsegwenzi ta' tnaqqis fit-tul ta' taħ-ċellula B f'pazjenti pedjatriċi mhumix magħrufa.

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

Nekrolisi Tossika tal-Epidermide (sindrome ta' Lyell) u s-sindrome ta' Stevens-Johnson, uħud b'riżultat fatali, kien rrapportati b'mod rari ħafna.

Sottopopolazzjonijiet ta' pazjenti - monoterapija ta' Rituximab

Anzjani (≥ 65 sena):

L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' kull grad u ta' reazzjonijiet avversi ta' grad 3/4 kienet simili f'pazjenti anzjani meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar (< 65 sena).

Bulky disease

Kien hemm inċidenza oġġla ta' reazzjonijiet avversi ta' grad 3/4 f'pazjenti b'*bulky disease* meta mqabbla ma' pazjenti mingħajr *bulky disease* (25.6% kontra 15.4%). L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' kwalunkwe grad kienet simili f'dawn iż-żewġ gruppi.

Trattamento mill-ġdid

Il-perċentwali ta' pazjenti li rrapportaw reazzjonijiet avversi wara trattamento mill-ġdid b'aktar korsijiet ta' Rituximab kien simili għall-perċentwali ta' pazjenti li rrapportaw reazzjonijiet avversi s wara li kienu esposti fil-bidu (reazzjonijiet avversi ta' kwalunkwe grad u ta' grad 3/4).

Sottopopolazzjonijiet ta' pazjenti - Rituximab bħala terapija kkombinata

Anzjani (≥ 65 sena):

L-inċidenza ta' avvenimenti avversi tad-demem u tal-limfa ta' grad 3/4 kienet oġġla f'pazjenti anzjani meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar (< 65 sena) b'CLL li reġgħet tfaċċat/reżistenti jew li ma kinitx ittrattata minn qabel.

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

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Twettaq studju b'aktar minn ċentru wieħed, *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 rċewew 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 wieħed tal-istudju, ingħataw Rituximab b'doża ta' 375 mg/m² BSA u rċewew total ta' sitt infużjonijiet IV ta' Rituximab (tnejn matul kull wieħed miż-żewġ korsijiet ta' induzzjoni u wieħed matul kull wieħed 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-żieda ta' Rituximab ma' kimoterapija ma wasslitx għal żieda fir-riskju ta' xi avvenimenti li jinkludu infezzjonijiet (inkluz sepsis) meta mqabbla ma' kimoterapija waħedha.

Esperjenza minn artrite rewmatika

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

Il-profil ta' sigurtà ta' Rituximab f'pazjenti b'artrite rewmatika (RA - *rheumatoid arthritis*) moderata sa severa huwa miġbur fil-qosor fis-sezzjonijiet hawn taħt. Fi provi kliniċi aktar minn 3100 pazjent irċewew mill-anqas kors wieħed ta' trattamento u kienu segwiti għal perjodi li varjaw minn 6 xhur għal aktar minn 5 snin; madwar 2400 pazjent irċewew żewġ korsijiet jew aktar ta' trattamento, b'aktar minn 1000 pazjent li rċewew 5 korsijiet jew aktar. L-informazzjoni ta' sigurtà miġbura matul l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq tirrifletti l-profil ta' reazzjonijiet avversi mistenni kif deher fi provi kliniċi ta' Rituximab (ara sezzjoni 4.4).

Il-pazjenti rċewew 2 x 1000 mg ta' Rituximab separati b'intervall ta' ġimagħtejn; flimkien ma' methotrexate (10-25 mg/ġimgħa). L-infużjonijiet ta' Rituximab ngħataw wara infużjoni fil-vini ta' 100 mg methylprednisolone; il-pazjenti rċewew ukoll trattamento bi prednisone orali għal 15-il jum.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Reazzjonijiet avversi huma mniżżla fit-Tabella 4. Il-frekwenzi huma ddefiniti 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 $< 1/1000$), rari hafna ($< 1/10,000$) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji mniżżla l-ewwel.

Ir-reazzjonijiet avversi identifikati biss waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq, u li għalihom il-frekwenza ma tistax tiġi stmata, huma mniżżla taħt “mhux magħrufa”, ara n-noti ta' qiegħ il-paġna.

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti kkunsidrati bħala dovuti għar-riċeviment ta' Rituximab kienu IRRs. Fi provi kliniċi l-inċidenza globali ta' IRRs kienet ta' 23% bl-ewwel infużjoni u naqset b'infużjonijiet sussegwenti. IRRs serji seħħew b'rata mhux komuni (0.5% tal-pazjenti) u kienu osservati l-aktar matul il-kors tal-bidu. Barra r-reazzjonijiet avversi osservati fil-provi kliniċi b'RA għal Rituximab, waqt l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq kienu rrappurtati lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*) (ara sezzjoni 4.4) u reazzjoni li tixbah lill-marda tas-serum.

6. Tabella 4 Sommarju ta' reazzjonijiet avversi rrappurtati fi provi kliniċi jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq li seħħew f'pazjenti b'artrite reumatika li kienu qed jirċievu Rituximab

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux Magħrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina	bronkite, sinożite, gastroenterite, tinea pedis			PML, attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B	infezzjoni serja kkawżata minn virus ¹ , meningoenċefalite enterovirali ²
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		newtropenija ³		newtropenija ttardjata ⁴	reazzjoni li tixbah lill-marda tas-serum	
Disturbi fis-sistema immuni	⁵ reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (pressjoni għolja, tqalligh, raxx, deni, ħakk, urtikarja, irritazzjoni fil-grizmejn, fwawar, pressjoni baxxa, rinite, tertir, takikardija, gheja, uġiġħ orofaringali, edima periferali, eritema)		⁵ reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (edima ġeneralizzata, bronkospazmu, tharħir, edima fil-laringi, edima anġjonewrotik a, ħakk ġeneralizzat, anafilassi, reazzjoni anafilattojda)			
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata						
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		iperkolesterolimja				
Disturbi psikjatriċi		depressjoni, ansjetà				

Disturbi fis-sistema nervuża	uġigh ta' ras	parasteżija, emigranja, sturdament, xjatika				
-------------------------------------	---------------	---	--	--	--	--

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux Maghrufa
Disturbi fil-qalb				anġina pektoris, fibrillazzjoni atrijali, insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardijaku	tahbit rapidu hafna tal-qalb li ġej mill-atrju	
Disturbi gastrointestinali		dispepsja, dijarea, rifluss gastroesofagali, ulċeri fil-halq, uġigh fil-parti ta' fuq tal-addome				
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		alopecija			nekrolisi tossika tal-epidermide (sindrome ta' Lyell), sindrome ta' Stevens-Johnson ⁷	
Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi		artralġja / uġigh muskuluskelettriku, osteoartrite, bursite				
Investigazzjonijiet	livelli mnaqqs ta' IgM ⁶	livelli mnaqqs ta' IgG ⁶				

¹ Ara wkoll is-sezzjoni infezzjonijiet hawn taht.

² Osservata waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq

³ Kategorija ta' frekwenza dderivata minn valuri tal-laboratorju miġbura bhala parti minn sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju fi provi kliniċi

⁴ Kategorija ta' frekwenza dderivata minn *data* ta' wara t-tqeghid fis-suq.

⁵ Reazzjonijiet li jsehhu waqt jew sa 24 siegħa wara l-infużjoni. Ara wkoll reazzjonijiet relatati mal-infużjoni hawn taht. IRRs jistghu jsehhu bhala riżultat ta' sensitività eċċessiva u/jew tal-mekkaniżmu ta' azzjoni.

⁶ Inkluz osservazzjonijiet miġbura bhala parti minn sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju.

⁷ Inkluz każijiet fatali

Korsijiet multipli

Korsijiet multipli ta' trattament huma assoċjati ma' profil simili ta' reazzjonijiet avversi għal dak osservat wara l-ewwel esponiment. Wara l-ewwel esponiment għal Rituximab, ir-rata tal- reazzjonijiet avversi kollha kienet l-ogħla matul l-ewwel 6 xhur u naqset minn hemm 'il quddiem. Fil-biċċa l-kbira dawn huma magħmula minn IRRs (l-aktar frekwenti matul l-ewwel kors ta' trattament), aggravar ta' RA u infezzjonijiet, li kollha kienu aktar frekwenti fl-ewwel 6 xhur ta' trattament.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Fi studji kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi s frekwenti wara t-tehid ta' Rituximab kienu IRRs (irreferi għat- Tabella 4). Fost 3189 pazjent ittrattati b'Rituximab, 1135 (36%) kellhom mill-inqas IRR waħda b'733/3189 (23%) tal-pazjenti li kellhom IRR wara l-ewwel infużjoni tal-ewwel esponiment għal Rituximab. L-inċidenza tal-IRR naqset b'infużjonijiet sussegwenti. Fi provi kliniċi inqas minn 1% (17/3189) tal-pazjenti kellhom IRR serja. Fi provi kliniċi ma kien hemm l-ebda IRR

ta' CTC ta' Grad 4 u l-ebda mewt minhabba IRRs. Il-proporzjon ta' avvenimenti ta' CTC ta' Grad 3 u ta' IRRs li wasslu għal waqfien naqsu matul il-korsijiet u kienu rari mit-3 kors 'il quddiem. Medikazzjoni minn qabel bi glukokortikoidi fil-vina naqqset b'mod sinifikanti l-inċidenza u s-severità tal-IRRs (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq kienu rappurtati IRRs severi b'riżultat fatali.

Fi prova maħsuba biex tiġi evalwata s-sigurtà ta' infużjoni aktar mgħaġġla ta' Rituximab f'pazjenti b'artrite rewmatika, pazjenti b'RA attiva b'mod moderat sa sever li ma kellhomx IRR serja waqt jew fi żmien 24 siegħa wara l-ewwel infużjoni studjata tagħhom thallew jirċievu infużjoni fil-vini ta' Rituximab fuq sagħtejn. Pazjenti bi storja ta' reazzjoni għall-infużjoni serja għal terapija bijoloġika

għal RA ma thallewx jiehdu sehem. L-inċidenza, it-tipi u s-severità ta' IRRs kienu konsistenti ma' dak osservat storikament. Ma kinux osservati IRRs serji.

Infezzjonijiet

Ir-rata globali ta' infezzjoni rrappurtata minn provi kliniċi kienet bejn wieħed u ieħor 94 għal kull 100 sena ta' pazjent fil-pazjenti ttrattati b'Rituximab. L-infezzjonijiet kienu fil-biċċa l-kbira ħfief sa moderati u kienu jikkonsistu prinċipalment minn infezzjonijiet tal-apparat respiratorju ta' fuq u infezzjonijiet tal-apparat tal-awrina. L-inċidenza ta' infezzjonijiet, li kienu serji jew li kienu jeħtieġu antibijotiċi IV kienet madwar 4 għal kull 100 sena ta' pazjent. Ir-rata ta' infezzjonijiet serji ma turi l-ebda żieda sinifikanti wara korsijiet multipli ta' Rituximab. Waqt provi kliniċi, infezzjonijiet fil-parti t'isfel tal-apparat respiratorju (inkluż pnemonja) kienu rrappurtati b'inċidenza simili fil-gruppi ta' Rituximab meta mqabbla mal-gruppi ta' kontroll.

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

Wara l-użu ta' Rituximab għat-trattament ta' mard awtoimmuni kienu rrappurtati każijiet ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva b'riżultat fatali. Dan jinkludi artrite rewmatika u mard awtoimmuni *off-label* ieħor, inkluż Lupus Eritematosus Sistemika (SLE - *Systemic Lupus Erythematosus*) u vaskulite.

F'pazjenti b'limfoma mhux ta' Hodgkin li kienu qed jirċievu Rituximab flimkien ma' kimoterapija ċitotossika, kienu rrappurtati każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B (ara limfoma mhux ta' Hodgkin). Attivazzjoni mill-ġdid ta' infezzjoni tal-epatite B kienet irrappurtata wkoll b'mod rari ħafna f'pazjenti b'RA li kienu qed jirċievu Rituximab (ara Sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet kardjovaskulari avversi

Reazzjonijiet kardijaċi serji kienu rrappurtati b'rata ta' 1.3 għal kull 100 sena ta' pazjent fil-pazjenti ttrattati b'Rituximab meta mqabbla ma' 1.3 għal kull 100 sena ta' pazjent f'pazjenti ttrattati bil-plaċebo. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti li kellhom reazzjonijiet kardijaċi (kollha jew serji) ma żdidux matul korsijiet multipli.

Avvenimenti newroloġiċi

Kienu rrappurtati każijiet ta' sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*)/sindrome ta' lewkoenċefalopatija reversibbli posterjuri (RPLS - *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*). Sinjali u sintomi kienu jinkludu disturbi fil-vista, uġiġħ ta' ras, aċċessjonijiet u bidla fl-istat mentali, bi jew mingħajr pressjoni għolja assoċjata. Dijanjosi ta' PRES/RPLS teħtieġ konferma permezz ta' immaġini tal-moħħ. Il-każijiet irrappurtati kellhom fatturi ta' riskju rikonoxxuti għal PRES/RPLS, inkluż il-marda sottostanti tal-pazjenti, pressjoni għolja, terapija immunosoppressiva u/jew kimoterapija.

Newtropsenja

Avvenimenti ta' newtropsenja li l-maġġoranza tagħhom kienu temporanji u ħfief jew moderati fis-severità kienu osservati bi trattament b'Rituximab. Newtropsenja tista' sseħħ diversi xhur wara l-ġħoti ta' Rituximab (ara sezzjoni 4.4).

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

Avvenimenti newtropseniċi, inkluż newtropsenja severa, ittardjata u persistenti, ġew irrappurtati b'mod rari fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, li whud minnhom kienu assoċjati ma' infezzjonijiet fatali.

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

Nekrolisi Tossika tal-Epidermide (sindrome ta' Lyell) u s-sindrome ta' Stevens-Johnson, uħud b'riżultat fatali, kienu rrappurtati b'mod rari ħafna.

Anormalitajiet tal-laboratorju

Ipgammaglobulinemija (IgG jew IgM taht il-limitu ta' taht tan-normal) giet osservata f'pazjenti b'RA ttrattati b'Rituximab. Ma kien hemm l-ebda rata miżjuda ta' infezzjonijiet globali jew infezzjonijiet serji wara l-iżvilupp ta' livell baxx ta' IgG jew IgM (ara sezzjoni 4.4).

Numru żgħir ta' każijiet spontanji u fil-letteratura ta' ipogammaglobulinemija kienu osservati f'pazjenti pedjatriċi ttrattati b'Rituximab, f'xi każijiet severi u li jehtiegu terapija fit-tul ta' sostituzzjoni tal-immunoglobulina. Il-konsegwenzi ta' tnaqqis fit-tul ta' ċellula B f'pazjenti pedjatriċi mhumiex magħrufa.

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

Il-profil ta' sigurtà globali ta' rituximab f'pazjenti adulti u pedjatriċi b'GPA/MPA huwa bbażat fuq *data* minn pazjenti minn 3 provi kliniċi u minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

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

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA, 99 pazjent adult kienu ttrattati għall-induzzjoni ta' remissjoni ta' GPA u MPA b'Rituximab (375 mg/m², darba fil-gimgha għal 4 gimghat) u glukokortikoidi (ara sezzjoni 5.1).

L-ADRs elenkati fit-Tabella 5 kienu l-avvenimenti avversi kollha li sehhew b'incidenza ta' $\geq 5\%$ fil-grupp ta' Rituximab u bi frekwenza oghla mill-grupp ta' paragon.

Ir-reazzjonijiet avversi mill-Istudju 1 dwar GPA/MPA elenkati fit-Tabella 5 b'kategorizzazzjoni tal-frekwenza ta' "komuni" jew "komuni hafna" kienu l-avvenimenti avversi kollha li sehhew b'incidenza ta' $\geq 5\%$ fil-grupp ta' rituximab u bi frekwenza oghla mill-grupp ta' paragon.

Ir-reazzjonijiet avversi identifikati biss waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq, u li għalihom il-frekwenza ma tistax tiġi stmata, huma mniżżla taht "mhux magħrufa", ara n-noti ta' qiegħ il-pagna.

Tabella 5 Reazzjonijiet avversi li sehhew wara 6 xhur f' $\geq 5\%$ tal-pazjenti adulti li rċeew Rituximab fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA (Rituximab n=99, bi frekwenza oghla mill-grupp ta' paragon), jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Klassi tas-Sistemi u tal- Organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux magħrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		infezzjoni fl-apparat tal- awrina, bronkite, herpes zoster, nażofaringite	infezzjoni serja kkawżata minn virus ^{1,2} , meningoencefalite enterovirali ¹
Disturbi tad-demem u tas- sistema limfatika		tromboċitopenija	
Disturbi fis-sistema immuni		sindrome tar-reħa ta' ċitokina	
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		iperkalimja	
Disturbi psikjatriċi	insomnja		
Disturbi fis-sistema nervuża	sturdament, rogħda		
Disturbi vaskulari	pressjoni għolja	fwawar	

Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	sogħla, qtugħ ta' nifs, epistassi	kongestjoni fl-imnieher	
Disturbi gastrointestinali	dijarea	dispepsja, stitikezza	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		akne	
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	spazmi fil-muskoli, artralġja, uġiġh fid-dahar	dghufija fil-muskoli, uġiġh muskuloskelettriku, uġiġh fl-estremajiet	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	edima periferali		
Investigazzjonijiet		emoglobina mnaqqs	
¹ Osservata waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq. ² 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 attivi u severi kienu ttrattati b'Rituximab għall-manteniment tar-remissjoni (ara sezzjoni 5.1).

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

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux maghrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	bronkite	rinite	infezzjoni serja kkawżata minn virus ^{1,2} , meningoencefalite enterovirali ¹
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali		qtugħ ta' nifs	
Disturbi gastrointestinali		dijarea	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		deni, marda tixbah lill-influwenza, edima periferali	
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ³		
¹ Osservata waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq. ² Ara wkoll is-sezzjoni infezzjonijiet hawn taht. ³ Dettalji dwar ir-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni huma pprovduti fis-sezzjoni tad-deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.			

Il-profil ta' sigurtà globali kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà stabbilit sew għal Rituximab f'indikazzjonijiet awtoimmuni approvati, li jinkludu GPA u MPA. B'mod globali, 4% tal-pazjenti fil-grupp ta' Rituximab kellhom avvenimenti avversi li wasslu għal waqfien. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti avversi fil-grupp ta' Rituximab kienu ta' intensità ħafifa jew moderata. L-ebda pazjent fil-grupp ta' Rituximab ma kellu avvenimenti avversi fatali.

L-avvenimenti rrapportati bl-aktar mod komuni meqjusa bħala reazzjonijiet avversi kienu reazzjonijiet relatati mal- infużjoni u infezzjonijiet.

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

Fi studju dwar is-sigurtà ta' osservazzjoni fit-tul, 97 pazjent b'GPA u MPA rċewew trattament b'Rituximab (medja ta' 8 infużjonijiet [medda 1-28]) għal massimu ta' 4 snin, skont il-prattika standard u d-diskrezzjoni tat-tabib tagħhom. Il-profil ta' sigurtà globali kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà stabbilit sew ta' Rituximab f'RA u GPA u MPA u ma kinux irrappurtati reazzjonijiet avversi godda.

Popolazzjoni pedjatrika

Twettaq studju *open-label* u bi grupp wieħed 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-faży ta' segwitu, Rituximab ngħata skont id-diskrezzjoni tal-investigatur (17 minn 25 pazjent irċewew trattament addizzjonali b'Rituximab). Trattament flimkien ma' terapija immunosoppressiva oħra kien permess (ara sezzjoni 5.1).

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

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA (studju dwar l-induzzjoni ta' remissjoni fl-adulti), IRRs kienu ddefiniti bħala kwalunkwe avveniment avvers li sehh fi żmien 24 siegħa wara infużjoni u li huwa meqjus bħala relatat mal-infużjoni mill-investigaturi fil-popolazzjoni ta' sigurtà. Mid-99 pazjent ittrattati b'Rituximab, 12 (12%) kellhom mill-inqas IRR waħda. L-IRRs kollha kienu ta' CTC ta' Grad 1 jew 2. L-IRRs l-aktar komuni kienu jinkludu sindrome tar-reħa ta' ċitokina, fwawar, irritazzjoni fil-griżmejn, u roghda. Rituximab ngħata flimkien ma' glukokortikoidi fil-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%) pazjent fil-grupp ta' Rituximab kellhom mill-inqas reazzjoni relatata mal-infużjoni waħda. L-incidenza ta' sintomi ta' IRR kienet l-ogħla matul jew wara l-ewwel infużjoni (9%) u naqset ma' infużjonijiet sussegwenti (<4%). Is-sintomi kollha ta' IRR kienu ħfief jew moderati u l-biċċa l-kbira tagħhom kienu rrapportati mill-SOCs Disturbi Respiratorji, Toraċiċi 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 infużjoni (8 pazjenti [32%]), u mbağħad naqsu maż-żmien man-numru ta'

infużjonijiet ta' Rituximab (20% mat-tieni infużjoni, 12% mat-tielet infużjoni u 8% mar-raba' infużjoni). L-aktar sintomi ta' IRR komuni rrapportati matul il-faži ta' induzzjoni tar-remissjoni kienu: ugiġh 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 giet irrappurtata l-ebda IRR ta' Grad 4 jew 5. Giet irrappurtata IRR serja ta' Grad 2 wahda (edima ġeneralizzata li għaddiet mat-trattament) f'pazjent wieħed (ara sezzjoni 4.4).

Infezzjonijiet

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA, ir-rata globali ta' infezzjoni kienet ta' madwar 237 għal kull 100 sena ta' pazjent (CI ta' 95% 197 - 285) fil-punt finali primarju ta' 6 xhur. Fil-biċċa l-kbira l-infezzjonijiet kienu ħfief sa moderati u kienu jikkonsistu l-aktar minn infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq, herpes zoster u infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina. Ir-rata ta' infezzjonijiet serji kienet ta' madwar 25 għal kull 100 sena ta' pazjent. L-aktar infezzjoni serja rrapportata b'mod frekwenti fil-grupp ta' Rituximab kienet pnemonja bi frekwenza ta' 4%.

Fl-Istudju 2 dwar GPA/MPA, 30/57 (53%) pazjent fil-grupp ta' Rituximab kellhom infezzjonijiet. L-inċidenza ta' infezzjonijiet ta' kull grad kienet simili bejn il-gruppi. L-infezzjonijiet b'mod predominanti kienu ħfief sa moderati. L-aktar infezzjonijiet komuni fil-grupp ta' Rituximab kienu jinkludu infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq, gastroenterite, infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina u herpes zoster. L-inċidenza ta' infezzjonijiet serji kienet simili fiż-żewġ gruppi (madwar 12%). L-aktar infezzjoni serja rrapportata b'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-tqeghid 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 f'pazjenti ttrattati b'Rituximab fl-istudju kliniku dwar GPA u MPA kienet ta' 2.00 għal kull 100 sena ta' pazjent fid-data komuni tat-tmiem tal-istudju (meta l-aħħar pazjent kien temm il-perjodu ta' segwitu). Fuq il-baži ta' proporzjonijiet ta' inċidenza standardizzati, l-inċidenza ta' tumuri malinni tidher li hija simili għal dik irrappurtata qabel f'pazjenti b'vaskulite assoċjata ma' ANCA.

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

Reazzjonijiet kardjovaskulari avversi

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

Avvenimenti newroloġiċi

F'kondizzjonijiet awtoimmuni kienu rrapportati każijiet ta' sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*)/sindrome ta' lewkoenċefalopatija riversibbli posterjuri (RPLS - *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*). Sinjali u sintomi kienu jinkludu disturbi fil-vista, uġiġħ ta' ras, aċċessjonijiet u bidla fl-istat mentali, bi jew minghajr pressjoni għolja assoċjata. Dijanjosi ta' PRES/RPLS teħtieġ konferma permezz ta' immaġini tal-moħħ. Il-każijiet irrappurtati kellhom fatturi ta' riskju rikonoxxuti għal PRES/RPLS, inkluż il-marda sottostanti tal-pazjenti, pressjoni għolja, terapija immunosoppressiva u/jew kimoterapija.

Attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B

Numru żgħir ta' każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B, uħud b'riżultat fatali, kienu rrapportati f'pazjenti bi granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika li kienu qed jirċievu Rituximab fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Ipogammaglobulinemija

Ipogammaglobulinemija (IgA, IgG jew IgM inqas mil-limitu ta' taħt tan-normal) kienet osservata 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 normali ta' immunoglobulina fil-linja bażi kellhom livelli ta' IgA, IgG u IgM baxxi, rispettivament, meta mqabbla 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, matul il-prova kollha ma ġiet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament jew tnaqqis fil-livelli totali tal-immunoglobulina, IgG, IgM jew IgA.

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 bħala livelli ta' Ig taħt il-limitu ta' taħt tan-normal għal mill-inqas 4 xhur) (li 15-il pazjent minnhom kellhom ukoll IgM baxxa fit-tul). Tliet pazjenti rċevew trattament b'immunoglobulina fil-vini (IV-IG - *intravenous immunoglobulin*). Abbażi ta' *data* limitata, ma tista' tinsilet l-ebda konklużjoni ċara dwar jekk IgG u IgM baxxi fit-tul wasslux għal żieda fir-riskju ta' infezzjoni serja f'dawn il-pazjenti. Il-konsegwenzi ta' tnaqqis fit-tul taċ-ċelluli B f'pazjenti pedjatriċi mhumix magħrufa.

Newtropsenja

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

Fl-Istudju 2 dwar GPA/MPA, l-inċidenza ta' newtropsenja ta' kull grad kienet ta' 0% għall-pazjenti ttrattati b'Rituximab kontra 5% għall-pazjenti ttrattati b'azathioprine.

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

Nekrolisi Tossika tal-Epidermide (sindrome ta' Lyell) u sindrome ta' Stevens-Johnson, uħud b'riżultat fatali, kienu rrapportati b'mod rari ħafna.

Esperjenza minn pemphigus vulgaris

Il-profil ta' sigurtà globali ta' rituximab f'pemphigus vulgaris huwa bbażat fuq *data* minn pazjenti minn 2 provi kliniċi u minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

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

Il-profil ta' sigurtà ta' Rituximab flimkien ma' doża baxxa ta' glukokortikoidi għal perjodu qasir fit-trattament ta' pazjenti b'pemphigus vulgaris ġie studjat fi studju ta' Fażi 3, randomised, ikkontrollat, b'aktar minn ċentru wieħed, open-label f'pazjenti b'pemphigus li kien jinkludi 38 pazjent

b'pemphigus vulgaris (PV) randomised għall-grupp ta' Rituximab (l-Istudju 1 dwar PV). Il-pazjenti randomised għall-grupp ta' Rituximab rċewew 1000 mg IV inizjali fil-Jum 1 tal-Istudju u t-tieni 1000 mg IV fil-Jum 15 tal-Istudju. Dożi ta' manteniment ta' 500 mg IV ingħataw fix-xhur 12 u 18. Il-pazjenti setgħu jirċievu 1000 mg IV fiż-żmien tal-irkadar (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 jehtiegu 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-Ġimgha 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 ta' reazzjonijiet avversi f'tabella għall-Istudji 1 u 2 dwar PV, jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Ir-reazzjonijiet avversi mill-Istudji 1 u 2 dwar PV b'kategorizzazzjoni tal-frekwenza ta' "komuni" jew "komuni ħafna" huma ppreżentati fit-Tabella 7. Fl-Istudju 1 dwar PV, l-ir-reazzjonijiet avversi kienu ddefiniti bħala avvenimenti avversi li sehhew b'rata ta' $\geq 5\%$ fost il-pazjenti b'PV ittrattati b'Rituximab, b'differenza assoluta ta' $\geq 2\%$ fl-inċidenza bejn il-grupp ittrattat b'Rituximab u l-grupp b'doża standard ta' prednisone sax-xahar 24. L-ebda pazjent ma rtira minhabba ir-reazzjonijiet avversi fl-Istudju 1. Fl-Istudju 2 dwar PV, l-ir-reazzjonijiet avversi kienu ddefiniti bħala avvenimenti avversi li sehhew f' $\geq 5\%$ tal-pazjenti fil-grupp ta' Rituximab u stmati bħala 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-suq

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 Nażofaringite Kandidjażi fil-halq Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Infezzjoni serja kkawżata minn virus ^{1, 2} Meningoenċefalite enterovirali 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' taht il-ġilda	Alopeċja	Ħakk Urtikarja Disturb fil-ġilda	
Disturbi muskoluskelettriċi, tat-tessuti konnettivi u tal-ghadam		Uġiġh muskoluskelettriku Artralġja Uġiġh fid-dahar	

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Maghrufa
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		Gheja kbira Astenja Deni	
Korriment, Avveniment u Komplikazzjonijiet ta' xi Proċedura	Reazzjonijiet relatati mal-infuzżjoni ³		

¹ Osservata waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq.
² Ara wkoll is-sezzjoni infezzjonijiet hawn taht.
³ Reazzjonijiet relatati mal-infuzżjoni għall-Istudju 1 dwar PV kienu jinkludu sintomi miġbura fil-vista skedata li kien imiss wara kull infużjoni, u avvenimenti avversi li sehhew fil-jum tal-infuzżjoni jew l-ghada. L-aktar sintomi/Termini Ppreferuti komuni ta' reazzjoni relatata mal-infuzżjoni għall-Istudju 1 dwar PV kienu jinkludu wġigh ta' ras, dehxa ta' bard, pressjoni gholja, dardir, astenja u wġigh.

L-aktar sintomi/Termini Ppreferuti komuni ta' reazzjoni relatata mal-infuzżjoni għall-Istudju 2 dwar PV kienu qtugħ ta' nifs, eritema, iperidrozi, fwawar, pressjoni baxxa u raxx/raxx bil-hakk.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet relatati mal-infuzżjoni

Fl-Istudju 1 dwar PV, reazzjonijiet relatati mal-infuzżjoni kienu komuni (58%). Kważi r-reazzjonijiet relatati mal-infuzżjoni kollha kienu ħfief sa moderati. Il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom reazzjoni relatata mal-infuzżjoni kien ta' 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 rtira mit-trattament minhabba reazzjonijiet relatati mal-infuzżjoni. Is-sintomi ta' reazzjonijiet relatati mal-infuzżjoni kienu simili fit-tip u fis-severità għal daww osservati f'pazjenti b'RA u GPA/MPA.

Fl-Istudju 2 dwar PV, IRRs sehhew 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 wahda, l-IRR kienu ta' Grad 1 jew 2. F'4/15-il pazjent, kienu rrapportati IRRs ta' Grad ≥ 3 u wasslu għall-waqfien tat-trattament b'Rituximab; tlieta mill-erba' pazjenti kellhom IRRs serji (ta' periklu għall-hajja). IRRs serji sehhew mal-ewwel (2 pazjenti) jew it-tieni (pazjent wiehed) infużjoni u għaddew bi trattament sintomatiku.

Infezzjonijiet

Fl-Istudju 1 dwar PV, 14-il pazjent (37%) fil-grupp ta' Rituximab kellhom infezzjonijiet relatati mat-trattament meta mqabbla ma' 15-il pazjent (42%) fil-grupp b'doża standard ta' prednisone. L-aktar infezzjonijiet 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 kellhom total ta' 5 infezzjonijiet serji (pnewmonja kkawżata minn *Pneumocystis jirovecii*, trombozi infettiva, infezzjoni fl-ispazju bejn id-diski vertebrali, infezzjoni fil-pulmun u sepsis ikkawżata minn *Staphylococcus*) u pazjent wiehed (3%) fil-grupp b'doża standard ta' prednisone kellu infezzjoni serja (pnewmonja kkawżata minn *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-tqeghid 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-infuzżjoni tnaqqis temporanju fl-ghadd ta' limfoċiti, immexxi minn tnaqqis fil-popolazzjonijiet taċ-ċelluli 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 hafna livelli baxxi ta' IgM; madankollu, ma kienx hemm evidenza ta' żieda fir-riskju ta' infezzjonijiet serji wara l-iżvilupp ta' IgG jew IgM baxxi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Ir-rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali huwa importanti. Jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ benefiċċju/riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tal-Websajt ta' Rappurtar tal-ADR: www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal. Effetti sekondarji jistgħu jiġu rrapportati wkoll lill-entità responsabbli.

4.9 Doża eċċessiva

Esperjenza limitata b'doži oġġla mid-doża approvata tal-formulazzjoni għall-ġħoti fil-vini ta' Rituximab hija disponibbli minn provi kliniċi fuq il-bnedmin. L-oġġla doża fil-vini ta' Rituximab ttestjata fil-bnedmin s'issa hija ta' 5000 mg (2250 mg/m²), ittestjata fi studju b'żieda gradwali fid-doża f'pazjenti b'CLL. Ma kien identifikat l-ebda sinjal ieħor ta' sigurtà.

Pazjenti li jingħataw doża eċċessiva għandu jkollhom interruzzjoni immedjata tal-infużjoni tagħhom u għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib.

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq kienu rrapportati ħames każijiet ta' doża eċċessiva b'Rituximab. Tliet każijiet ma kellhom l-ebda rapport ta' avvenimenti avversi. Iż-żewġ avvenimenti avversi li ġew irrappurtati kienu sintomi li jixbhu lill-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: sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali u konjugati tal-antikorpi u l-mediċina, Kodiċi ATC:

L01FA01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ituxredi huwa prodott mediċinali bijosimili. Informazzjoni dettaljata hija disponibbli fuq il-websajt tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

Rituximab jintrabat speċifikament mal-antigen trasmembran, CD20, fosfoproteina mhux glikosilat, li jinsab fuq limfoċiti li għadhom ma sarux limfoċiti B u fuq limfoċiti B maturi. L-antigen huwa espress fuq >95% tal-limfomi mhux ta' Hodgkin taċ-ċellula B kollha.

CD20 jinsab kemm fuq ċelluli B normali kif ukoll fuq dawk malinni, iżda mhux fuq ċelluli staminali ematopojetici, ċelluli pro-B, ċelluli tal-plażma normali jew tessuti normali oħrajn. Dan l-antigen ma jiġix inkorporat wara l-irbit tal-antikorp u ma jintrehiex mill-wieċ taċ-ċellula. CD20 ma jiċċirkolax fil-plażma bħala antigen liberu u, għalhekk, ma jikkompetix għall-irbit tal-antikorp.

Il-parti Fab ta' rituximab tintrabat mal-antigen CD20 fuq limfoċiti B u l-parti Fc tista' tirrekluta funzjonijiet ta' *effector* immuni biex timmedja lisi taċ-ċellula B. Il-mekkaniżmi possibbli ta' lisi taċ-ċellula mejdati minn *effector* jinkludu ċitotossicità dipendenti fuq il-kompliment (CDC - *complement-dependent cytotoxicity*) li tirriżulta minn irbit ta' C1q, u ċitotossicità ċellulari dipendenti fuq l-antikorp (ADCC - *antibody-dependent cellular cytotoxicity*) medjata minn riċettur Fcγ wieħed jew aktar li jinsabu fuq il-wieċ ta' granuloċiti, makrofaġi u ċelluli NK. L-irbit ta' rituximab mal-antigen CD 20 fuq il-limfoċiti B intwera wkoll li jwassal għall-mewt taċ-ċelluli permezz ta' apoptosi.

Effetti farmakodinamiċi

L-għadd ta' ċelluli B periferali niżel taht in-normal wara t-tehid tal-ewwel doża kompluta ta' Rituximab. Fil-pazjenti ttrattati għal tumuri ematoloġiċi malinni, l-irkupru taċ-ċelluli B beda fi żmien

6 xhur mit-trattament u ġeneralment reġa' lura għal-livelli normali fi żmien 12-il xahar wara li tlestiet it-terapija, għalkemm f'xi pazjenti dan jiġi aktar (sa żmien medjan ta' rkupru ta' 23 xahar wara terapija ta' induzzjoni). F'pazjenti li għandhom artrite rewmatika, tnaqqis immedjat taċ-ċelluli B fid-demem periferali kien osservat wara żewġ infużjonijiet ta' 1000 mg Rituximab separati b'intervall

ta' 14-il jum. L-ghadd ta' ċelluli B fid-demmi periferali jibda jżied mill-ġimgha 24 u evidenza ta' popolazzjoni mill-ġdid hija osservata fil-maġġoranza tal-pazjenti sal-ġimgha 40, kemm jekk Rituximab ngħata bħala monoterapija kif ukoll jekk ingħata flimkien ma' methotrexate. Proporzjon żgħir ta' pazjenti kellhom tnaqqis fit-tul ta' ċelluli B periferali li dam sentejn jew aktar wara l-aħħar doża tagħhom ta' Rituximab. F'pazjenti b'GPA jew MPA, in-numru ta' ċelluli B fid-demmi periferali naqas għal <10 ċelluli/ μ L wara infużjonijiet ta' rituximab 375 mg/m² kull ġimagħtejn u fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti baqa' f'dan il-livell sa 6 xhur. Il-maġġoranza tal-pazjenti (81%) urew sinjali ta' ritorn ta' ċelluli B, b'ghadd ta' >10 ċelluli/ μ L sax-Xahar 12, li żdiedu sa 87% tal-pazjenti sax-Xahar 18.

Effikaċja klinika u sigurtà f'limfoma mhux ta' Hodgkin u f'lewkimja limfoċitika kronika *Limfoma follikulari*

Monoterapija

Trattament inizjali, darba fil-ġimgha għal 4 dożi

Fil-prova piviali, 166 pazjent b'NHL ta' ċellula B follikulari jew ta' grad baxx, kimoreżistenti jew li reġgħet tfaċċat ingħataw 375 mg/m² ta' Rituximab bħala infużjoni fil-vini darba fil-ġimgha għal erba' ġimghat. Ir-rata ta' rispons ġenerali (ORR - *overall response rate*) fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata (ITT - *intent-to-treat*) kienet ta' 48% (CI_{95%} 41% - 56%) b'rispons komplut (CR - *complete response*) ta' 6% u rata ta' rispons parzjali (PR - *partial response*) ta' 42%. Il-medja taż-żmien previst għall-progressjoni (TTP - *time to progression*) għall-pazjenti li rrispondew kienet ta' 13.0-il xahar. F'analizi tas-sottogruppi, ORR kien oghla f'pazjenti b'sottotipi istoloġiċi IWF B, Ċ u D meta mqabbla mas-sottotip IWF A (58% kontra 12%), oghla f'pazjenti li l-akbar leżjoni tagħhom kienet < 5 ċm kontra > 7 ċm fl-akbar dijametru (53% kontra 38%), u oghla f'pazjenti li reġa' kellhom kimosensittività meta mqabbla ma' daww li reġa' kellhom kimoreżistenza (iddefinuta bħala tul ta' rispons ta' < 3 xhur) (50% kontra 22%). ORR f'pazjenti ttrattati preċedentement bi trapjant awtologu tal-mudullun (ABMT - *autologous bone marrow transplant*) kienet ta' 78% kontra 43% f'pazjenti mingħajr ABMT. L-età, is-sess, il-grad tal-limfoma, id-dijanjozi inizjali, il-preżenza jew in-nuqqas ta' *bulky disease*, LDH normali jew għoli u l-preżenza ta' mard ekstranodali ma kellhomx effett statistikament sinifikanti (it-test eżatt ta' Fisher) fuq ir-rispons għal Rituximab. Ġiet innotata korrelazzjoni statistikament sinifikanti bejn ir-rati tar-rispons u l-involviment tal-mudullun. 40% tal-pazjenti b'involviment tal-mudullun irrispondew, meta mqabbla ma' 59% tal-pazjenti li ma kellhomx involviment tal-mudullun (p=0.0186). Din is-sejba ma kinitx appoġġjata minn analizi tar-rigressjoni loġistika f'termini ta' stadji li fiha ġew identifikati l-fatturi segwenti bħala fatturi pronjożiċi: it-tip istoloġiku, il-pożittività għal bcl-2 fil-linja bażi, ir-reżistenza għall-aħħar kimoterapija u l-*bulky disease*.

Trattament inizjali, darba fil-ġimgha għal 8 dożi

Fi prova b'aktar minn ċentru wiehed, bi grupp wiehed, 37 pazjent b'NHL ta' ċellula B follikulari jew ta' grad baxx, kimoreżistenti jew li reġgħet tfaċċat ingħataw 375 mg/m² ta' Rituximab bħala infużjoni fil-vini kull ġimgha għal tmien dożi. L-ORR kienet ta' 57% (Intervall ta' kunfidenza (CI - *Confidence interval*) ta' 95%; 41% - 73%; CR 14%, RP 43%) b'TTP medjan ipproġettat għal pazjenti li rrispondew ta' 19.4 xhur (firxa minn 5.3 sa 38.9 xhur).

Trattament inizjali, *bulky disease*, darba fil-ġimgha għal 4 dożi

F'data miġbura minn tliet provi, 39 pazjent b'NHL ta' ċellula B follikulari jew ta' grad baxx, kimoreżistenti jew li reġgħet tfaċċat, jew b'*bulky disease* (leżjoni waħda $\geq$ 10 ċm fid-dijametru) ingħataw 375 mg/m² ta' Rituximab bħala infużjoni fil-vini kull ġimgha għal erba' dożi. L-ORR kienet ta' 36% (CI_{95%} 21% - 51%; CR 3%, PR 33%) b'TTP medjan għal pazjenti li rrispondew ta' 9.6 xhur (firxa minn 4.5 sa 26.8 xhur).

Trattament mill-ġdid, darba fil-ġimgha għal 4 dożi

Fi prova b'aktar minn ċentru wiehed, bi grupp wiehed, 58 pazjent b'NHL ta' ċellula B follikulari jew ta' grad baxx, kimoreżistenti jew li reġgħet tfaċċat, li kienu laħqu rispons kliniku ogġettiv għal kors preċedenti ta' Rituximab, ġew ittrattati mill-ġdid bi 375 mg/m² ta' Rituximab bħala infużjoni fil-vini

kull ġimgħa għal erba' dozi. Tlieta mill-pazjenti kienu ngħataw żewġ korsijiet ta' Rituximab qabel ma dahlu fl-istudju u għalhekk waqt l-istudju ngħataw it-tielet kors. Żewġ pazjenti ġew ittrattati mill-ġdid darbtejn fl-istudju. Għas-60 trattament mill-ġdid fl-istudju, l-ORR kienet ta' 38% (CI₉₅% 26% – 51%; 10% CR, 28% PR) b'TTP medjan ipproġettat għal pazjenti li rrispondew ta' 17.8 xhur (firxa minn 5.4 sa 26.6 xhur). Dan jikkompara b'mod favorevoli ma' TTP milhuq wara l-kors preċedenti ta' Rituximab (12.4 xhur).

Trattament tal-bidu, flimkien ma' kimoterapija

Fi prova open-label u randomised, total ta' 322 pazjent b'limfoma follikulari li ma kinux ittrattati qabel kienu randomised biex jirċievu kimoterapija CVP (cyclophosphamide 750 mg/m², vincristine 1.4 mg/m² sa massimu ta' 2 mg fl-ewwel jum, u prednisolone 40 mg/m²/jum mill-ewwel sal-hames jum) kull 3 ġimgħat għal 8 ċikli jew Rituximab 375 mg/m² flimkien ma' CVP (R-CVP). Rituximab ngħata fl-ewwel jum ta' kull ċiklu ta' trattament. Total ta' 321 pazjent (162 R-CVP, 159 CVP) irċewu it-terapija u ġew analizzati għall-effikaċja. Is-segwitu medjan għall-pazjenti kien ta' 53 xahar. R-CVP wassal għal benefiċċju sinifikanti fuq CVP għall-punt finali primarju, iż-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%). Trattament b'R-CVP tawwal b'mod sinifikanti ż-żmien sal-progressjoni tal-marda jew sal-mewt meta mqabbel ma' CVP, bi 33.6 xhur u 14.7 xhur, rispettivament ($p < 0.0001$, test log-rank). Il-tul medjan ta' rispons kien ta' 37.7 xhur fil-grupp ta' R-CVP u ta' 13.5 xhur fil-grupp ta' CVP ($p < 0.0001$, test log-rank).

Id-differenza bejn il-gruppi ta' trattament f'dak li jikkonċerna s-sopravivenza globali wriet differenza klinika sinifikanti ($p=0.029$, test log-rank stratifikat skont iċ-ċentru): rati ta' sopravivenza wara 53 xahar kienu ta' 80.9% għall-pazjenti fil-grupp ta' R-CVP meta mqabbla ma' 71.1% għall-pazjenti fil-grupp ta' CVP.

Riżultati minn tliet provi randomised oħra bl-użu ta' Rituximab flimkien ma' kors ta' kimoterapija barra minn CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferon- α) ukoll urew titjib sinifikanti fir-rati ta' rispons, fil-parametri li huma dipendenti mill-hin, kif ukoll fis-sopravivenza globali. Riżultati ewlenin mill-erba' studji kollha huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 8.

Tabella 8 Sommarju ta' riżultati ewlenin minn erba' studji randomised ta' fażi III li vvalutaw il-benefiċċju ta' Rituximab ma' korsijiet differenti ta' kimoterapija f'limfoma follikulari

Studju	Trattament , N	FU Medjan , xhur	ORR, %	CR, %	TTF/PFS/EFS Medjana, xhur	Rati ta' 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 r 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

EFS – Sopravivenza Minghajr Avveniment
TTP – Żmien sa progressjoni jew mewt
PFS – Sopravivenza Minghajr Progressjoni
TTF – Żmien sal-Falliment tat-Trattament
Rati ta' OS – rati ta' sopravivenza fi żmien l-analiżi

Terapija ta' manteniment

Limfoma follikulari mhux ittrattata minn qabel

Fi prova prospettiva, open-label, internazzjonali, b'aktar minn ċentru wiehed, ta' fażi III, 1193 pazjent b'limfoma follikulari avanzata mhux ittrattata minn qabel irċevew 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 kienu randomised għal terapija ta' manteniment b'Rituximab (n=505) jew għal osservazzjoni (n=513). Iż-żewġ gruppi ta' trattament kienu bbilanċjati tajjeb rigward il-karatteristiċi u l-istat tal-marda fil-linja bażi. Trattament ta' manteniment b'Rituximab kien jikkonsisti minn infużjoni waħda ta' Rituximab ta' 375 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-gisem mogħtija kull xahrejn sal-progressjoni tal-marda jew għal perjodu massimu ta' sentejn.

L-analiżi primarja speċifikata minn qabel twettqet fi żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 25 xahar wara r-randomisation, f'pazjenti b'limfoma follikulari mhux ittrattata minn qabel, terapija ta' manteniment b'Rituximab wasslet għal titjib klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti fil-punt finali primarju ta' sopravivenza minghajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*) evalwata mill-investigatur meta mqabbla ma' osservazzjoni (Tabella 9).

Kien osservat ukoll benefiċċju sinifikanti minn trattament ta' manteniment b'Rituximab għall-punti finali sekondarji ta' sopravivenza minghajr avveniment (EFS - *event-free survival*), żmien sat-trattament li jmiss kontra l-limfoma (TNLT - *time to next anti-lymphoma treatment*), żmien sal-kimoterapija li jmiss (TNCT - *time to next chemotherapy*) u rata ta' rispons globali (ORR - *overall response rate*) fl-analiżi primarja (Tabella 9).

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

Tabella 9 Sommarju tar-riżultati tal-effikaċja għal manteniment b'Rituximab kontra osservazzjoni fl-analiżi primarja ddefinita mill-protokoll u wara segwitu medjan ta' 9 snin (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 log-rank proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) tnaqqis tar-riskju	NR 0.50 (0.39, 0.64) 50%	NR 0.50 (0.39, 0.64) 50%	4.06 snin 0.61 (0.52, 0.73) 39%	10.49 sena 0.61 (0.52, 0.73) 39%
Effikaċja sekondarja Sopravivenza globali (medjana) valur p log-rank proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) tnaqqis tar-riskju	NR 0.89 (0.45, 1.74) 11%	NR 0.7246 0.89 (0.45, 1.74) 11%	NR 0.7948 1.04 (0.77, 1.40) -6%	NR 0.7948 1.04 (0.77, 1.40) -6%
Sopravivenza mingħajr avveniment (medjana) valur p log-rank proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) tnaqqis tar-riskju	38 xahar 0.54 (0.43, 0.69) 46%	NR 0.54 (0.43, 0.69) 46%	4.04 snin 0.64 (0.54, 0.76) 36%	9.25 sena 0.64 (0.54, 0.76) 36%
TNLT (medjan) valur p log-rank proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) tnaqqis tar-riskju	NR 0.61 (0.46, 0.80) 39%	NR 0.0003 0.61 (0.46, 0.80) 39%	6.11-il sena 0.66 (0.55, 0.78) 34%	NR 0.66 (0.55, 0.78) 34%
TNCT (medjan) valur p log-rank proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) tnaqqis tar-riskju	NR 0.60 (0.44, 0.82) 40%	NR 0.0011 0.60 (0.44, 0.82) 40%	9.32 sena 0.71 (0.59, 0.86) 39%	NR 0.0004 0.71 (0.59, 0.86) 39%
Rata ta' rispons globali* valur p minn test chi-squared proporzjon ta' probabbiltà (CI ta' 95%)	55% 2.33 (1.73, 3.15)	74% 2.33 (1.73, 3.15)	61% 2.43 (1.84, 3.22)	79% 2.43 (1.84, 3.22)
Rata ta' rispons komplut (CR/CRu)* valur p minn test chi-squared proporzjon ta' probabbiltà (CI ta' 95%)	48% 2.21 (1.65, 2.94)	67% 2.21 (1.65, 2.94)	53% 2.34 (1.80, 3.03)	72% 2.34 (1.80, 3.03)

* fl-aħħar tal-manteniment/osservazzjoni; riżultati tal-analiżi finali abbażi ta' segwitu medjan ta' 73 xahar.

FU: segwitu; NR: ma ntlahaqx fiż-żmien tal-waqfien kliniku, TNCT: żmien sat-trattament bil-kimoterapija li jmiss; TNLT: żmien sat-trattament li jmiss kontra l-limfoma.

Trattament ta' manteniment b'Rituximab pprova benefiċċju konsistenti fis-sottogruppi kollha ttestjati li kienu ddefiniti minn qabel: sess (maskili, femminili), età (≤ 60 sena, ≥ 60 sena), puntegg FLIPI (≤ 1 , 2 jew ≥ 3), terapija ta' induzzjoni (R-CHOP, R-CVP jew R-FCM) u irrispettivament mill-kwalità ta' rispons għat-trattament ta' induzzjoni (CR, CRu jew PR). Analizi esploratorja tal-benefiċċju ta' trattament ta' manteniment uriet effett anqas evidenti f'pazjenti anzjani (> 70 sena), madankollu d-daqsijiet tal-kampjuni kienu żgħar.

Limfoma follikulari li reggħet tfaċċat/reżistenti

Fi prova prospettiva, open-label, internazzjonali, b'aktar minn ċentru wiehed, ta' fażi III, 465 pazjent b'limfoma follikulari li reggħet tfaċċat/reżistenti kienu randomised fl-ewwel stadju għal terapija ta' induzzjoni b'CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; n=231) jew

b'Rituximab flimkien ma' CHOP (R-CHOP, n=234). Iż-żewġ gruppi ta' trattament kienu bbilanċjati tajjeb fir-rigward tal-karatteristiċi u l-istat tal-marda fil-linja bażi. Total ta' 334 pazjent li kisbu remissjoni kompluta jew parzjali wara terapija ta' induzzjoni ġew randomised fi stadju iehor għal terapija ta' manteniment b'Rituximab (n=167) jew osservazzjoni (n=167). It-trattament ta' manteniment b'Rituximab kien jikkonsisti minn infużjoni waħda ta' Rituximab b'doża ta' 375 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħtija kull 3 xhur sal-progressjoni tal-marda jew għal perjodu massimu ta' sentejn.

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

Tabella 10 Fażi ta' induzzjoni: deskrizzjoni ġenerali tar-riżultati tal-effikaċja għal CHOPkontra R-CHOP (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 31 xahar)

	CHOP	R-CHOP	Valur p	Tnaqqis tar-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 bil-proporzjonijiet ta' periklu

²⁾ L-aħħar rispons tat-tumur kif evalwat mill-investigatur. It-test statistiku "primarju" għar-"rispons" kien it-test tat-tendenza ta' CR kontra PR kontra l-ebda rispons ($p < 0.0001$)

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

Għall-pazjenti randomised għall-fażi ta' manteniment tal-prova, iż-żmien medjan ta' osservazzjoni kien ta' 28 xahar mir-randomisation għal manteniment. It-trattament ta' manteniment b'Rituximab wassal għal titjib klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti fil-punt finali primarju, PFS, (żmien mir-randomisation għal manteniment sa rkadar, progressjoni tal-marda jew mewt) meta mqabbel ma' osservazzjoni waħedha ($p < 0.0001$ test log-rank). Il-PFS medjana kienet ta' 42.2 xhur fil-grupp ta' manteniment b'Rituximab, meta mqabbla ma' 14.3 xhur fil-grupp ta' osservazzjoni. Bl-użu ta' analiżi tar-rigressjoni cox, ir-riskju ta' esperjenza ta' marda progressiva jew mewt tnaqqas b'61% permezz ta' trattament ta' manteniment b'Rituximab meta mqabbel ma' osservazzjoni (CI ta' 95%; 45%-72%). Ir-rati mingħajr progressjoni stmati permezz ta' Kaplan-Meier wara 12-il xahar kienu ta' 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% (CI ta' 95%; 22%-75%).

Tabella 11 Fażi ta' manteniment: deskrizzjoni generali tar-risultati tal-effikaċja ta' Rituximab kontra osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 28 xahar)

Parametru tal-Effikaċja	Stima Kaplan-Meier ta' Żmien Medjan sa Avveniment (Xhur)			Tnaqqis tar-Riskju
	Osservazzjoni (N = 167)	Rituximab (N=167)	Valur p Log-Rank	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - <i>Progression-free survival</i>)	14.3	42.2	< 0.0001	61%
Sopravivenza globali	NR	NR	0.0039	56%
Żmien sa trattament ġdid kontra l-limfoma	20.1	38.8	< 0.0001	50%
Sopravivenza mingħajr marda ^a	16.5	53.7	0.0003	67%
Analizi tas-sottogruppi PFS				
CHOP	11.6	37.5	< 0.0001	71%
R-CHOP	22.1	51.9	0.0071	46%
CR	14.3	52.8	0.0008	64%
PR	14.3	37.8	< 0.0001	54%
OS				
CHOP	NR	NR	0.0348	55%
R-CHOP	NR	NR	0.0482	56%

NR: ma ntlahaqx; ^a: tapplika biss għall-pazjenti li kisbu CR

Il-benefiċċju tat-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 għat-trattament ta' induzzjoni (CR jew PR) (Tabella 11). It-trattament ta' manteniment b'Rituximab tawwal b'mod sinifikanti l-PFS medjana fil-pazjenti li rrispondew għat-terapija ta' induzzjoni CHOP (PFS medjana ta' 37.5 xhur kontra 11.6 xhur, $p < 0.0001$) kif ukoll f'dawk li rrispondew għall-induzzjoni b'R-CHOP (PFS medjana ta' 51.9 xhur kontra 22.1 xhur, $p = 0.0071$). Għalkemm is-sottogruppi kienu żgħar, it-trattament ta' manteniment b'Rituximab pprova benefiċċju sinifikanti f'termini ta' sopravivenza globali kemm għall-pazjenti li rrispondew għal CHOP kif ukoll għall-pazjenti li rrispondew għal R-CHOP, għalkemm huwa meħtieġ segwitu itwal biex tiġi kkonfermata din l-osservazzjoni.

Limfoma mhux ta' Hodgkin taċ-ċellula B kbira mifruxa fl-adulti

Fi prova randomised, open-label, total ta' 399 pazjent anzjan li ma kinux ittrattati qabel (età minn 60 sa 80 sena) b'limfoma taċ-ċellula B kbira mifruxa ngħataw kimoterapija CHOP standard (cyclophosphamide 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², vincristine 1.4 mg/m² sa massimu ta' 2 mg fil-Jum 1, u prednisolone 40 mg/m²/jum fil-granet 1-5) kull 3 ġimgħat għal tmien ċikli, jew Rituximab 375 mg/m² flimkien ma' CHOP (R-CHOP). Rituximab ngħata fl-ewwel ġurnata taċ-ċiklu ta' trattament.

L-analizi finali tal-effikaċja kienet tinkludi l-pazjenti randomised kollha (197 CHOP, 202 R-CHOP), u kellha tul ta' segwitu medjan ta' madwar 31 xahar. Iż-żewġ gruppi ta' trattament kienu bbalanċjati tajjeb rigward il-karatteristiċi tal-marda u l-istat tal-marda fil-linja bażi. L-analizi finali kkonfermat li t-trattament R-CHOP kien assoċjat ma' titjib klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti fit-tul ta' żmien ta' sopravivenza mingħajr avveniment (il-parametru primarju tal-effikaċja; fejn l-avvenimenti kienu mewt, irkadar jew progressjoni tal-limfoma, jew bidu ta' trattament ġdid kontra l-limfoma) ($p = 0.0001$). L-istimi Kaplan Meier tat-tul medjan ta' sopravivenza mingħajr avveniment kienu ta' 35 xahar fil-grupp ta' R-CHOP meta mqabbla ma' 13-il xahar fil-grupp ta' CHOP, u dan jirrappreżenta tnaqqis fir-riskju ta' 41%. Wara 24 xahar, l-istimi ta' sopravivenza globali kienu ta'

68.2% fil-grupp ta' R-CHOP meta mqabbla ma' 57.4% fil-grupp ta' CHOP. Analizi sussegwenti tat-tul tas-sopravivenza globali, imwettqa b'tul ta' segwitu medjan ta' 60 xahar, ikkonfermat il-benefiċċju tat-trattament b'R-CHOP fuq dak b'CHOP ($p=0.0071$), u dan jirrappreżenta tnaqqis ta' 32%.

L-analizi tal-parametri sekondarji kollha (rati tar-rispons, sopravivenza minghajn progressjoni, sopravivenza minghajn marda, tul tar-rispons) ivverifikat l-effett tat-trattament ta' R-CHOP meta mqabbel ma' CHOP. Ir-rata ta' rispons komplut wara t-8 ċiklu kienet ta' 76.2% fil-grupp ta' R-CHOP u ta' 62.4% fil-grupp ta' CHOP ($p=0.0028$). Ir-riskju ta' progressjoni tal-marda kien imnaqqas b'46% u r-riskju li terġa' titfaċċa b'51%.

Fis-sottogruppi ta' pazjenti kollha (sess, età, IPI aġġustat skont l-età, stadju ta' Ann Arbor, ECOG, mikroglobulina β_2 , LDH, albumina, sintomi B, *bulky disease*, siti ekstrasnodali, involviment tal-mudullun), il-proporzjonijiet tar-riskju ta' sopravivenza minghajn avveniment u ta' sopravivenza globali (R-CHOP meta mqabbel ma' CHOP) kienu inqas minn 0.83 u 0.95 rispettivament. R-CHOP kien assoċjat ma' titjib fir-risultat kemm f'pazjenti b'riskju għoli kif ukoll f'dawk b'riskju baxx skont l-IPI aġġustat skont l-età.

Sejbiet kliniċi tal-laboratorju

Minn 67 pazjent evalwati għall-antikorp uman kontra l-ġrieden (HAMA - *human anti-mouse antibody*), ma kien innotat l-ebda rispons. Minn 356 pazjent evalwati għall-antikorp kontra l-medicina (ADA - *anti-drug antibody*), 1.1% (4 pazjenti) kienu pożittivi.

Lewkimja limfoċitika kronika

F'żewġ provi open-label u randomised, total ta' 817-il pazjent li ma kinux ittrattati minn qabel u 552 pazjent b'CLL li reġġet tfaċċat/reżistenti kienu randomised biex jirċievu kimoterapija ta' FC (fludarabine 25 mg/m², cyclophosphamide 250 mg/m², granet 1-3) kull 4 ġimgħat għal 6 ċikli jew Rituximab flimkien ma' FC (R-FC). Rituximab kien mogħti f'dożaġġ ta' 375 mg/m² waqt l-ewwel ċiklu ġurnata qabel il-kimoterapija u f'dożaġġ ta' 500 mg/m² fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' trattament sussegwenti. Pazjenti ma tħallewx jidhlu fl-istudju dwar CLL li reġġet tfaċċat/reżistenti jekk kienu ttrattati minn qabel b'antikorpi monoklonali jew jekk kienu reżistenti (iddefinit b'hala falliment li tinkiseb remissjoni parzjali għal tal-inqas 6 xhur) għal fludarabine jew xi analoġu ta' nucleoside. Total ta' 810 pazjenti (403 R-FC, 407 FC) għall-istudju primarju (Tabella 12a u Tabella 12b) u 552 pazjent (276 R-FC, 276 FC) għall-istudju dwar CLL li reġġet tfaċċat/reżistenti (Tabella 13) kienu analizzati għall-effikaċja.

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

Tabella 12a Trattament primarju ta' lewkimja limfoċitika kronika
Sommarju tar-rizultati tal-effikaċja għal Rituximab flimkien ma' FC kontra FC
wahdu - żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 48.1 xahar

Parametru tal-Effikaċja	Stima Kaplan-Meier taż-Żmien Medjan sa Avveniment (xhur)			Tnaqqis tar-Riskju
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Valur p Log-Rank	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - <i>Progression-free survival</i>)	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	n.a.
Rati ta' CR	16.9%	36.0%	<0.0001	n.a.
Tul tar-rispons*	36.2	57.3	<0.0001	44%
Sopravivenza mingħajr marda (DFS - <i>Disease-free survival</i>)**	48.9	60.3	0.0520	31%
Żmien sa trattament ġdid	47.2	69.7	<0.0001	42%

Rata ta' rispons u rati ta' CR analizzati bl-użu tat-Test Chi-squared. NR: ma ntlahaqx; n.a. ma jghoddx f'dan il-każ

*: jghodd biss għall-pazjenti li laħqu CR, nPR, PR

**: jghodd biss għall-pazjenti li laħqu CR

Tabella 12b Trattament primarju ta' lewkimja limfoċitika kronika
Proporzjonijiet ta' periklu ta' sopravivenza mingħajr progressjoni skont l-istadju
Binet (ITT) - żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 48.1 xahar

Sopravivenza Mingħajr Progressjoni (PFS - <i>Progression-free survival</i>)	Numru ta' pazjenti		Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%)	valur p (test ta' Wald, mhux aġġustat)
	FC	R-FC		
Stadju binet A	22	18	0.39 (0.15; 0.98)	0.0442
Stadju binet B	259	263	0.52 (0.41; 0.66)	<0.0001
Stadju binet Ċ	126	126	0.68 (0.49; 0.95)	0.0224

CI: Intervall ta' Kunfidenza

Fl-istudju dwar CLL li reġgħet tfaċċat/reżistenti, is-sopravivenza mingħajr progressjoni (punt finali primarju) medjana kienet ta' 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 ta' PFS kien osservat kważi fis-sottogruppi kollha ta' pazjenti analizzati skont ir-riskju tal-marda fil-linja bażi. Kien irrappurtat titjib ħafif iżda mhux sinifikanti fis-sopravivenza globali fil-grupp ta' R-FC meta mqabbel ma' dak ta' FC.

Tabella 13 Trattament ta' lewkimja limfoċitika kronika li reġghet tfaċċat/reżistenti – sommarju tar-riżultati tal-effikaċja għal Rituximab flimkien ma' FC kontra FC wahdu (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 25.3 xhur)

Parametru tal-Effikaċja	Stima Kaplan-Meier taż-Żmien Medjan sa Avveniment (Xhur)			Tnaqqis ta' Riskju
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Valur p Log-Rank	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - <i>Progression-free survival</i>)	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	n.a.
Rati ta' CR	13.0%	24.3%	0.0007	n.a.
Tul tar-rispons *	27.6	39.6	0.0252	31%
Sopravivenza mingħajr marda (DFS - <i>Disease-free survival</i>)**	42.2	39.6	0.8842	-6%
Żmien sa trattament ġdid għal CLL	34.2	NR	0.0024	35%

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

*: japplika biss għall-pazjenti li laħqu CR, nPR, PR;

NR: ma ntlahaqx

n.a. ma japplikax

** : japplika biss għall-pazjenti li laħqu CR;

Riżultati minn studji oħra ta' appoġġ bl-użu ta' Rituximab flimkien ma' korsijiet oħra ta' kimoterapija (inkluż CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustine u cladribine) għat-trattament ta' pazjenti b'CLL mhux ittrattata minn qabel u/jew li reġghet tfaċċat/reżistenti wkoll urew rati ta' rispons globali għolja b'benefiċċju f'termini ta' rati ta' PFS, għalkemm b'tossicità kemxejn oġhla (speċjalment majelotossicità). Dawn l-istudji jappoġġjaw l-użu ta' Rituximab ma' kull kimoterapija. Data minn madwar 180 pazjent ittrattati minn qabel b'Rituximab wriet benefiċċju kliniku (inkluż CR) u tappoġġja trattament mill-ġdid b'Rituximab.

Popolazzjoni pedjatrika

Studju b'aktar minn ċentru wiehed, *open-label* u *randomised* ta' kimoterapija ta' Lymphome Malin B (LMB) (kortikosteroidi, vincristine, cyclophosphamide, doża għolja ta' methotrexate, cytarabine, doxorubicin, etoposide u terapija got-teka b'medicina tripla [methotrexate/cytarabine/kortikosteroidi]) wahedha jew flimkien ma' Rituximab twettaq f'pazjenti pedjatriċi b'DLBCL/BL/BAL/BLL pożittivi għal CD20 fi stadju avanzat li ma kinux ittrattati fil-passat. Stadju avanzat huwa ddefinit bħala 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 bbilanċjati 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' ċelluli vijabbli fir-residwu wara t-tieni kors ta' CYVE, skont liema jsehh l-ewwel. Il-punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu OS u CR (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 <i>log-rank</i> 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 <i>log-rank</i> 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%)

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 CR 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-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Rituximab f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika b'limfoma follikulari u CLL, u fil-popolazzjoni pedjatrika mit-twelid sa età ta' < 6 xhur b'limfoma taċ-ċellula B kbira mifruxa pożittiva għal CD20. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

Effikaċja klinika u sigurtà f'artrite reumatika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Rituximab fit-taffija tas-sintomi u s-sinjali tal-artrite reumatika f'pazjenti b'rispons mhux adegwat għall-inibituri ta' TNF ġew murija fi prova piviali randomised, ikkontrollata, *double-blind*, b'aktar minn ċentru wieħed (Prova 1).

Prova 1 evalwat 517-il pazjent li kellhom rispons inadegwat jew intolleranza għal terapija waħda jew aktar ta' inibizzjoni tat-TNF. Il-pazjenti eliġibbli kellhom artrite reumatika attiva, iddijanostikata skont il-kriterji tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija (ACR - *American College of Rheumatology*). Rituximab ngħata bħala żewġ infużjonijiet IV separati b'intervall ta' 15-il jum. Il-pazjenti rċewew 2 x 1000 mg infużjonijiet fil-vini ta' Rituximab jew placebo flimkien ma' MTX. Il-pazjenti kollha rċewew ukoll 60 mg prednisone orali fil-ġranet 2-7 u 30 mg fil-ġranet 8-14 wara l-ewwel infużjoni. Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ACR20 fil-ġimgha 24. Il-pazjenti ġew segwiti lil hinn mill-ġimgha 24 għal punti finali fuq perjodu fit-tul, fosthom evalwazzjoni radjografika wara 56 ġimgha u wara 104 ġimghat. F'dan iż-żmien, 81% tal-pazjenti mill-grupp originali fuq il-placebo rċewew Rituximab bejn il-ġimgha 24 u l-ġimgha 56, taht protokoll ta' studju ta' estensjoni open-label.

Provi ta' Rituximab f'pazjenti b'artrite bikrija (pazjenti li qatt ma ġew ittrattati b'methotrexate u pazjenti b'rispons inadegwat għal methotrexate, iżda li ma kinux ittrattati b'inibituri ta' TNF-alpha) laħqu l-punti finali primarji tagħhom. Rituximab mhux indikat għal dawn il-pazjenti, peress li m'hemmx *data* biżżejjed dwar is-sigurtà ta' trattament fit-tul b'Rituximab, speċjalment dwar ir-riskju ta' żvilupp ta' tumuri malinni u PML.

Riżultati tal-attività tal-marda

Rituximab flimkien ma' methotrexate żied b'mod sinifikanti l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu mill-anqas 20% titjib fil-punteġġ ACR meta mqabbel mal-pazjenti ttrattati b'methotrexate waħdu (Tabella 15). Tul l-istudji ta' żvilupp kollha l-benefiċċju tat-trattament kien simili fil-pazjenti indipendentement mill-età, is-sess tal-persuna, l-erja tas-superfiċje tal-ġisem, ir-razza, in-numru ta' trattamenti preċedenti jew l-istat tal-marda.

Titjib klinikament u statistikament sinifikanti ġie nnotat ukoll fuq il-komponenti individwali kollha tar-rispons ACR (għadd ta' ġogi sensittivi u minfuħin, evalwazzjoni globali mill-pazjent u t-tabib, punteġġi fuq l-indiċi tad-diżabilità (HAQ), evalwazzjoni tal-uġiħ u Proteini Reattivi għal C (mg/dL).

Tabella 15 Riżultati tar-rispons kliniku fil-hin tal-punt finali primarju fil-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 ġimgha

Differenza sinifikanti mill-placebo + MTX fil-punt ta' hin primarju: ***p ≤ 0.0001

Il-pazjenti ttrattati b'Rituximab flimkien ma' methotrexate kellhom tnaqqis sinifikanti akbar fil-punteġġ tal-attività tal-marda (DAS28) mill-pazjenti ttrattati b'methotrexate waħdu (Tabella 15). B'mod simili, rispons skont il-*European League Against Rheumatism* (EULAR) tajjeb sa moderat ġie miksub minn ammont sinifikattivament akbar ta' pazjenti ttrattati b'Rituximab, ittrattati b'Rituximab u methotrexate meta mqabbla mal-pazjenti ttrattati b'methotrexate waħdu (Tabella 15).

Rispons radjugrafiku

Hsara strutturali fil-ġogi kienet evalwata b'mod radjugrafiku, u mfissra bħala bidla fil-punteġġ Sharp Totali modifikat (mTSS - *modified Total Sharp Score*) u l-komponenti tiegħu, il-punteġġ tat-tgħawwir u l-punteġġ ta' tidjiq tal-ispazju bejn il-ġogi.

Fil-Prova 1, imwettqa f'pazjenti b'rispons inadegwat jew intolleranza għal terapija waħda jew aktar ta' inibizzjoni ta' TNF, li kienu qed jirċievu Rituximab flimkien ma' methotrexate kienet murija progressjoni radjugrafika sinifikattivament anqas mill-pazjenti li originarjament irċewew methotrexate waħdu wara 56 ġimgha. Mill-pazjenti li originarjament kienu qegħdin jirċievu methotrexate waħdu, 81% rċewew Rituximab jew bħala salvataġġ bejn il-ġimghat 16-24 jew fil-prova ta' estensjoni, qabel il-ġimgha 56. Proporzjon akbar ta' pazjenti li kienu qegħdin jirċievu t-trattament originali b'Rituximab/MTX ukoll ma kellhom l-ebda progressjoni tat-tgħawwir fuq 56 ġimgha (Tabella 16).

Tabella 16 Riżultati radjugrafiċi wara sena (popolazzjoni mITT)

	Placebo+MTX	Rituximab +MTX 2 × 1000 mg
Prova 1	(n = 184)	(n = 273)
Bidla medja mil-linja bażi:		
Punteġġ sharp totali modifikat	2.30	1.01*
Punteġġ tat-tgħawwir	1.32	0.60*
Punteġġ tat-tidjiq tal-ispazju bejn il-ġogi	0.98	0.41**
Proporzjon ta' pazjenti bl-ebda bidla radjugrafika	46%	53%, NS
Proporzjon ta' pazjenti bl-ebda bidla fit-tgħawwir	52%	60%, NS

150 pazjent originarjament randomised għal placebo + MTX fil-Prova 1 irċewew tal-inqas kors wiehed ta' RTX + MTX wara sena

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

Inibizzjoni tar-rata ta' hsara progressiva fil-ġogi kienet osservata wkoll fit-tul. Fil-Prova 1 analiżi radjugrafika wara sentejn uriet tnaqqis sinifikanti fil-progressjoni ta' hsara strutturali fil-ġogi f'pazjenti li rċewew Rituximab flimkien ma' methotrexate meta mqabbel ma' methotrexate waħdu kif ukoll proporzjon sinifikattivament oghla ta' pazjenti bl-ebda progressjoni ta' hsara fil-ġogi matul il-perjodu ta' sentejn.

Funzjoni fiżika u riżultati tal-kwalità tal-ħajja

Kien osservat tnaqqis sinifikanti fil-punteġġi tal-indiċi tad-diżabbiltà (HAQ-DI) u tal-għeja (FACIT-Fatigue) fil-pazjenti ttrattati b'Rituximab meta mqabbla mal-pazjenti ttrattati b'methotrexate waħdu. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti ttrattati b'Rituximab li wrew differenza minima ta' importanza klinika (MCID - *minimal clinically important difference*) f'HAQ-DI (iddefinita bħala tnaqqis fil-punteġġ individwali totali ta' >0.22) kienu wkoll oghla minn dawk fost pazjenti li rċewew methotrexate waħdu (Tabella 17).

Titjib sinifikanti fil-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa ntwera wkoll bħala titjib sinifikanti kemm fil-punteġġ tas-saħħa fiżika (PHS - *physical health score*) kif ukoll fil-punteġġ tas-saħħa mentali (MHS - *mental health score*) ta' SF-36. Barra dan, proporzjon oghla b'mod sinifikanti ta' pazjenti laħqu MCIDs għal dawn il-punteġġi (Tabella 17).

Tabella 17 Funzjoni fizika u rizzultati tal-kwalità tal-hajja fil-ġimgha 24 fil-Prova 1

Rizzultat†	Placebo+MTX	Rituximab+MTX (2 x 1000 mg)
	n=201	n=298
Bidla medja f' HAQ-DI	0.1	-0.4***
HAQ-DI MCID %	20%	51%
Bidla medja f' FACIT-T	-0.5	-9.1***
	n=197	n=294
Bidla medja f' SF-36 PHS	0.9	5.8***
SF-36 PHS MCID %	13%	48%***
Bidla medja f' SF-36 MHS	1.3	4.7**
SF-36 MHS MCID %	20%	38%*

† Rizzultat wara 24 ġimgha

Differenza sinifikanti mill-placebo fil-punt ta' hin primarju: * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, *** $p \leq 0.0001$

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

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

Pazjenti seropożittivi għall-Fattur Rewmatiku (RF - *Rheumatoid Factor*) u/jew għall-*anti-Cyclic Citrullinated Peptide* (anti-CCP) li kienu ttrattati b'Rituximab flimkien ma' methotrexate wrew rispons imtejjeb meta mqabbel ma' pazjenti negattivi għat-tnejn.

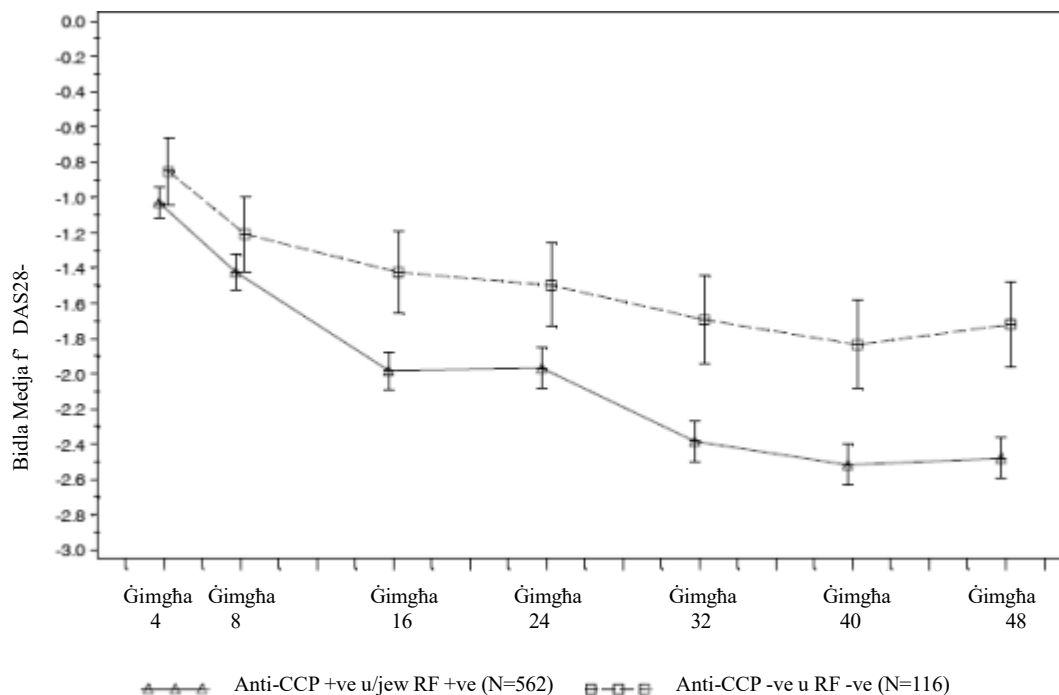
Rizzultati tal-effikaċja f' pazjenti ttrattati b'Rituximab kienu analizzati abbażi tal-istat tal-awtoantikorpi qabel il-bidu tat-trattament. Fil-Ġimgha 24, pazjenti li kienu seropożittivi għal RF u/jew għall-anti-CCP fil-linja bażi kellhom probabbiltà akbar b'mod sinifikanti li jilhqqu rispons ACR20 u 50 meta mqabbla ma' pazjenti seronegattivi ($p = 0.0312$ u $p = 0.0096$) (Tabella 18). Dawn is-sejbiet kienu replikati fil-Ġimgha 48, meta seropositività għall-awtoantikorpi wkoll ziedet b'mod sinifikanti l-probabbiltà li jintlaħaq ACR70. Fil-ġimgha 48 pazjenti seropożittivi kienu 2-3 darbiet aktar probabbli li jiksbu risponsi ACR meta mqabbla ma' pazjenti seronegattivi. Pazjenti seropożittivi kellhom wkoll tnaqqis sinifikament akbar f'DAS28-ESR meta mqabbla ma' pazjenti seronegattivi (Figura 1).

Tabella 18 Sommarju tal-effikaċja skont l-istat tal-awtoantikorpi fil-linja bażi

	Ġimgha 24		Ġimgha 48	
	Seropożittivi (n=514)	Seronegattivi (n=106)	Seropożittivi (n=506)	Seronegattivi (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 f'DAS28-ESR	-1.97**	-1.50	-2.48***	-1.72

Livelli ta' sinifikanza kienu ddefiniti bħala * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.0001$.

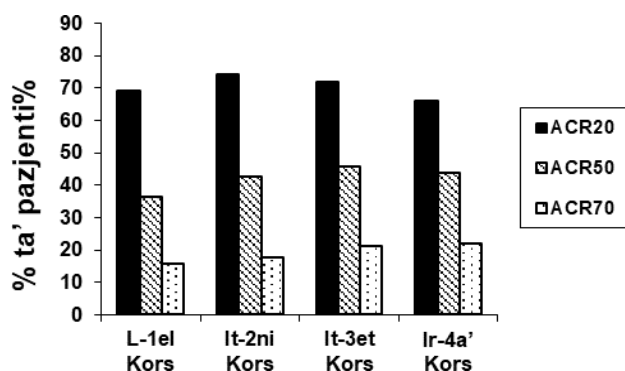
Figura 1: Bidla mil-linja bażi ta' DAS28-ESR skont l-istat tal-awtoantikorpi fil-linja bażi



Effikaċja fit-tul b'terapija ta' korsijiet multipli

Trattament b'Rituximab flimkien ma' methotrexate fuq korsijiet multipli wassal għal titjib sostnut fis-sinjali u s-sintomi kliniċi ta' RA, kif indikat mir-risponsi ACR, DAS28-ESR u EULAR li kien evidenti fil-popolazzjonijiet kollha ta' pazjenti studjati (Figura 2). Kien osservat titjib sostnut fil-funzjoni fiżika kif indikat mill-puntegġ HAQ-DI u l-proporzjon ta' pazjenti li laħqu MCID għal HAQ-DI.

Figura 2: Rispons ACR għal 4 korsijiet ta' trattament (24 ġimgha wara kull kors (fil-pazjent, fil-vista) f'pazjenti b'rispons mhux adegwat għall-inibituri ta' TNF (n=146)



Sejbiet kliniċi tal-laboratorju

Total ta' 392/3095 (12.7%) pazjent b'artrite reumatika kienu pożittivi għal ADA fi studji kliniċi wara terapija b'Rituximab. It-tfaċċar ta' ADA ma kienx assoċjat ma' deterjorament kliniku jew ma' riskju akbar ta' reazzjonijiet għall-infużjonijiet suċċessivi fil-maġġoranza tal-pazjenti. Il-preżenza ta' ADA tista' tkun assoċjata ma' aggravar ta' reazzjonijiet għall-infużjoni jew allergiċi wara t-tieni infużjoni ta' korsijiet sussegwenti.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Rituximab f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika b'artrite awtoimmuni. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

Effikaċja klinika u sigurtà fi granulomatosi b'poliangite (GPA - *granulomatosis with polyangiitis*) u poliangite mikroskopika (MPA - *microscopic polyangiitis*)

Induzzjoni ta' remissjoni fl-adulti

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA, total ta' 197 pazjent b'età minn 15-il sena 'l fuq b'GPA attiva severa (75%) u MPA (24%) kienu rreġistrati u ttrattati fi prova b'paragun attiv, randomised, double-blind, b'aktar minn ċentru wieħed, dwar nuqqas ta' inferjorità.

Il-pazjenti kienu randomised fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu cyclophosphamide orali kuljum (2 mg/kg/jum) għal 3-6 xhur jew Rituximab (375 mg/m²) darba fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat. Il-pazjenti kollha fil-grupp ta' cyclophosphamide rċewew terapija ta' manteniment b'azathioprine waqt il-perjodu ta' segwitu. Pazjenti fiż-żewġ gruppi rċewew 1000 mg ta' methylprednisolone *pulse* fil-vini (IV - *intravenous*) (jew doża ekwivalenti ta' glukokortikoid ieħor) kuljum għal ġurnata sa 3 ijiem, segwit minn prednisone orali (1 mg/kg/jum, sa massimu ta' 80 mg/jum). It-tnaqqis bil-mod għax-xejn ta' prednisone kellu jitlesta sa 6 xhur wara l-bidu tat-trattament tal-prova.

Il-kejl tar-riżultat primarju kien il-kisba ta' remissjoni kompluta wara 6 xhur iddefinita bħala Puntegġ tal-Attività tal-Vaskulite ta' Birmingham għal granulomatosi ta' Wegener (BVAS/WG - *Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's granulomatosis*) ta' 0, u waqfien tat-terapija bi glukokortikoidi. Il-marġni ta' nuqqas ta' inferjorità speċifikat minn qabel għad-differenza fit-trattament kien ta' 20%. Il-prova wriet nuqqas ta' inferjorità ta' Rituximab għal cyclophosphamide għal remissjoni kompluta (CR - *complete remission*) wara 6 xhur (Tabella 19).

Effikaċja kienet osservata kemm għall-pazjenti b'marda ddijanostikata għall-ewwel darba kif ukoll għall-pazjenti b'marda li reġgħet tfaċċat (Tabella 20).

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

	Rituximab (n = 99)	Cyclophosphamide (n = 98)	Differenza fit- Trattament (Rituximab- Cyclophosphamide)
Rata	63.6%	53.1%	10.6% CI ta' 95.1% ^b (-3.2%, 24.3%) ^a
– CI = intervall ta' kunfidenza. – * Imputazzjoni tal-agħar każ ^a Nuqqas ta' inferjorità ntweras peress li l-parti l-baxxa (– 3.2%) kienet oghla mill-marġni ta' nuqqas ta' inferjorità ddeterminat minn qabel (– 20%). ^b Il-livell ta' kunfidenza ta' 95.1% jirrifletti 0.001 alpha oħra biex ipattu għall-analiżi interim tal-effikaċja.			

Tabella 20 Remissjoni kompluta wara 6 xhur skont l-istat tal-marda

	Rituximab	Cyclophosphamide	Differenza (CI ta' 95%)
Il-pazjenti kollha	n=99	n=98	
Iddijanjustikati għall-ewwel darba	n=48	n=48	
B'marda li reġghet tfaċċat	n=51	n=50	
Remissjoni kompluta			
Il-pazjenti kollha	63.6%	53.1%	10.6% (-3.2, 24.3)
Iddijanjustikati għall-ewwel darba	60.4%	64.6%	- 4.2% (- 23.6, 15.3)
B'marda li reġghet tfaċċat	66.7%	42.0%	24.7% (5.8, 43.6)

Imputazzjoni tal-agħar każ tapplika għall-pazjenti b'data nieqsa

Remissjoni kompluta wara 12 u 18-il xahar

Fil-grupp ta' Rituximab, 48% tal-pazjenti laħqu CR wara 12-il xahar, u 39% tal-pazjenti laħqu CR wara 18-il xahar. F'pazjenti ttrattati b'cyclophosphamide (segwit minn azathioprine għall-manteniment ta' remissjoni kompluta), 39% tal-pazjenti laħqu CR wara 12-il xahar, u 33% tal-pazjenti laħqu CR wara 18-il xahar. Mix-xahar 12 sax-xahar 18, kienu osservati 8 rikaduti fil-grupp ta' Rituximab meta mqabbla ma' erbgħa fil-grupp ta' cyclophosphamide.

Valutazzjonijiet tal-laboratorju

Total ta' 23/99 (23%) pazjent ittrattati b'Rituximab mill-prova dwar l-induzzjoni ta' remissjoni kienu pożittivi għal ADA wara 18-il xahar. L-ebda wiehed mid-99 pazjent ittrattati b'Rituximab ma kien pożittiv għal ADA meta ġew ittestjati fil-bidu. Ma kienx hemm tendenza jew impatt negattiv evidenti tal-preżenza ta' ADA fuq is-sigurtà jew l-effikaċja fil-prova dwar l-induzzjoni ta' remissjoni.

Manteniment tat-trattament ta' remissjoni fl-adulti

Total ta' 117-il pazjent (88 b'GPA, 24 b'MPA, u 5 b'vaskulite assoċjata ma' ANCA limitata għall-kliwi) f'remissjoni tal-marda kienu randomised biex jirċievu azathioprine (59 pazjent) jew Rituximab (58 pazjent) fi studju prospettiv, b'aktar minn ċentru wiehed, ikkontrollat u open-label. Pazjenti inklużi kellhom età minn 21 sa 75 sena u kellhom marda ddijanjustikata għall-ewwel darba jew li rkadiet f'remissjoni kompluta wara trattament ikkombinat bi glukokortikoidi u *pulse* cyclophosphamide. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu pożittivi għal ANCA fid-dijanjozi jew matul il-kors tal-marda tagħhom; kellhom vaskulite nekrotizzanti kkonfermata istoloġikament fil-kanali ż-żgħar tad-demem b'fenotip kliniku ta' GPA jew MPA, jew vaskulite assoċjata ma' ANCA limitata għall-kliwi; jew it-tnejn.

Terapija ta' induzzjoni ta' remissjoni kienet tinkludi prednisone IV, mogħti skont id-diskrezzjoni tal-investigatur, ippreċedut f'xi pazjenti minn methylprednisolone *pulses*, u *pulse* cyclophosphamide sakemm inkisbet remissjoni wara 4 sa 6 xhur. F'dak iż-żmien, u f'massimu ta' xahar wara l-aħħar cyclophosphamide *pulse*, il-pazjenti ġew assenjati b'mod każwali biex jirċievu Rituximab (żewġ infużjonijiet IV ta' 500 mg ġimagħtejn bogħod minn xulxin (fil-Jum 1 u l-Jum 15) segwiti minn 500 mg IV kull 6 xhur għal 18-il xahar) jew inkella azathioprine (mogħti mill-halq b'doża ta' 2 mg/kg/jum għal 12-il xahar, imbagħad 1.5 mg/kg/jum għal 6 xhur, u fl-aħħar 1 mg/kg/jum għal 4 xhur (waqfien tat-trattament wara dawn it-22 xahar)). It-trattament bi prednisone tnaqqas bil-mod u mbagħad inżamm f'doża baxxa (madwar 5 mg kuljum) għal mill-inqas 18-il xahar wara randomisation. Id-doża ta' prednisone mnaqqsa għax-xejn u d-deċiżjoni biex jitwaqqaf it-trattament bi prednisone wara x-xahar 18 thallew għad-diskrezzjoni tal-investigatur.

Il-pazjenti kollha kienu segwiti sax-xahar 28 (10 jew 6 xhur, rispettivament, wara l-aħħar infużjoni ta' Rituximab jew doża ta' azathioprine). Profilassi ta' pnemonja kkawżata minn *Pneumocystis jirovecii* kienet meħtieġa għall-pazjenti kollha b'għadd ta' limfoċiti T CD4+ ta' inqas minn 250 għal kull millimetru kubiku.

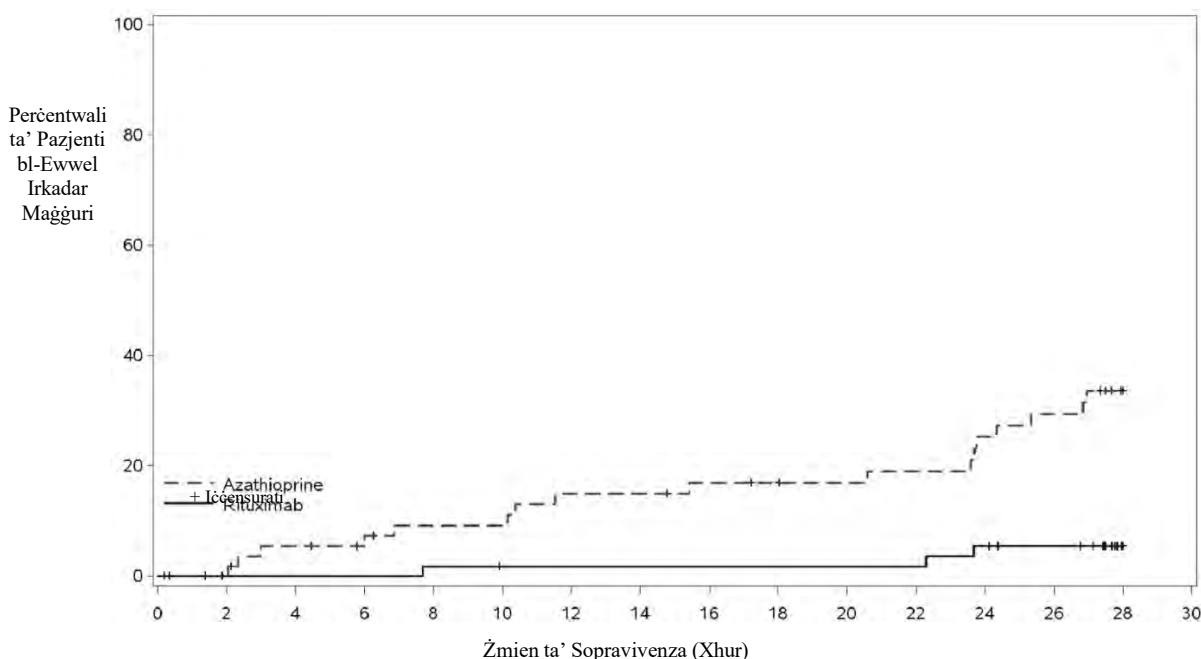
Il-kejl tar-riżultat primarju kien ir-rata ta' rkadar maġġuri fix-xahar 28.

Riżultati

Fix-xahar 28, irkadar maġġuri (iddefinit permezz ta' dehra mill-ġdid ta' sinjali kliniċi u/jew tal-laboratorju ta' attività ta' vaskulite ([BVAS] > 0) li seta' jwassal għal falliment jew ħsara fl-organi jew li seta' jkun ta' periklu għall-ħajja) seħħ fi 3 pazjenti (5%) fil-grupp ta' Rituximab u fi 17-il pazjent (29%) fil-grupp ta' azathioprine ($p=0.0007$). Irkadar minuri (mhux ta' periklu għall-ħajja u li ma jinvolvi ħsara f'organi prinċipali) seħħ f'seba' pazjenti fil-grupp ta' Rituximab (12%) u fi tmien pazjenti fil-grupp ta' azathioprine (14%).

Il-kurvi tar-rata ta' inċidenza kumulattiva wrew li ż-żmien sal-ewwel irkadar maġġuri kien itwal f'pazjenti b'Rituximab b'bidu mix-xahar 2 u nżamm sax-xahar 28 (Figura 3).

Figura 3: Inċidenza kumulattiva maż-żmien tal-ewwel irkadar maġġuri



Numru ta' Individwi b'Irkadar Maġġuri															
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 kienu ċensurati fix-xahar 28 jekk ma kellhom l-ebda avveniment.

Valutazzjonijiet tal-laboratorju

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

Popolazzjoni pedjatrika

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 ddijanjustikata 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 wiehed 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, setghu 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-gimgha 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-fażi ta' induzzjoni tar-remissjoni, il-pazjenti setghu, 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-gimgha kollha għall-fażi 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 pedjatriċi 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-Puntegġ 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-isteroidi orali għax-xejn iddefinit mill-protokoll.

Ġie osservat tnaqqis fl-użu globali medjan ta' glukokortikoidi orali mill-Gimgha 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-Tmiejn 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 [%]) n=25	CI ta' 95% ^a
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. ^a ir-riżultati tal-effikaċja huma esploratorji u ma twettaq l-ebda ttestjar statistiku formali għal dawn il-punti finali It-trattament b'Rituximab (375 mg/m ² 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 rappurtati 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-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati 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.

Effikaċja klinika u sigurtà f' pemphigus vulgaris

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

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Rituximab flimkien ma' terapija b'doża baxxa ta' glukokortikoidi (prednisone) għal perjodu qasir kienu evalwati f'pazjenti ddijanostikati għall-ewwel darba b'pemphigus moderat sa sever (74 pemphigus vulgaris [PV] u 16 pemphigus foliaceus [PF]) f'dan l-istudju randomised, open-label, ikkontrollat, b'aktar minn ċentru wiehed. Il-pazjenti kellhom bejn 19 u 79 sena u ma kinux irċewew terapiji għal pemphigus fil-passat. Fil-popolazzjoni b'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 b'doża standard ta' prednisone kellhom marda severa skont is-severità tal-marda ddefinita mill-kriterji ta' Harman.

Il-pazjenti kienu stratifikati skont is-severità tal-marda fil-linja bażi (moderata jew severa) u kienu randomised 1:1 biex jirċievu Rituximab u doża baxxa ta' prednisone jew inkella doża standard ta' prednisone. Il-pazjenti randomised għall-grupp ta' Rituximab rċewew infużjoni inizjali fil-vini ta' 1000 mg Rituximab fil-Jum 1 tal-Istudju flimkien ma' 0.5 mg/kg/jum ta' prednisone mill-halq li tnaqqas għax-xejn fuq perjodu ta' 3 xhur jekk kellhom marda moderata jew 1 mg/kg/jum ta' prednisone mill-halq li tnaqqas għax-xejn fuq perjodu ta' 6 xhur jekk kellhom marda severa, u t-tieni infużjoni fil-vini ta' 1000 mg fil-Jum 15 tal-Istudju. Infużjonijiet ta' manteniment ta' Rituximab 500 mg ingħataw fix-xhur 12 u 18. Il-pazjenti randomised għall-grupp b'doża standard ta' prednisone rċewew 1 mg/kg/jum inizjali ta' prednisone mill-halq li tnaqqas għax-xejn fuq perjodu ta' 12-il xahar jekk kellhom marda moderata jew 1.5 mg/kg/jum ta' prednisone mill-halq li tnaqqas għax-xejn fuq perjodu ta' 18-il xahar jekk kellhom marda severa. Il-pazjenti fil-grupp ta' Rituximab li rkadew setgħu jirċievu infużjoni addizzjonali ta' Rituximab 1000 mg flimkien ma' doża ta' prednisone introdotta

mill-ġdid jew miżjuda. Infużjonijiet ta' manteniment u rkadar ma ngħatawx qabel 16-il ġimgħa wara l-infużjoni preċedenti.

L-għan primarju tal-istudju kien remissjoni kompluta (epiteljalizzazzjoni kompluta u nuqqas ta' leżjonijiet ġodda u/jew stabbiliti) fix-xahar 24 mingħajr l-użu ta' terapija bi prednisone għal xahrejn jew aktar (CRoff għal $\geq$ xahrejn - *complete remission without the use of prednisone therapy for two months or more*).

Riżultati tal-Istudju 1 dwar PV

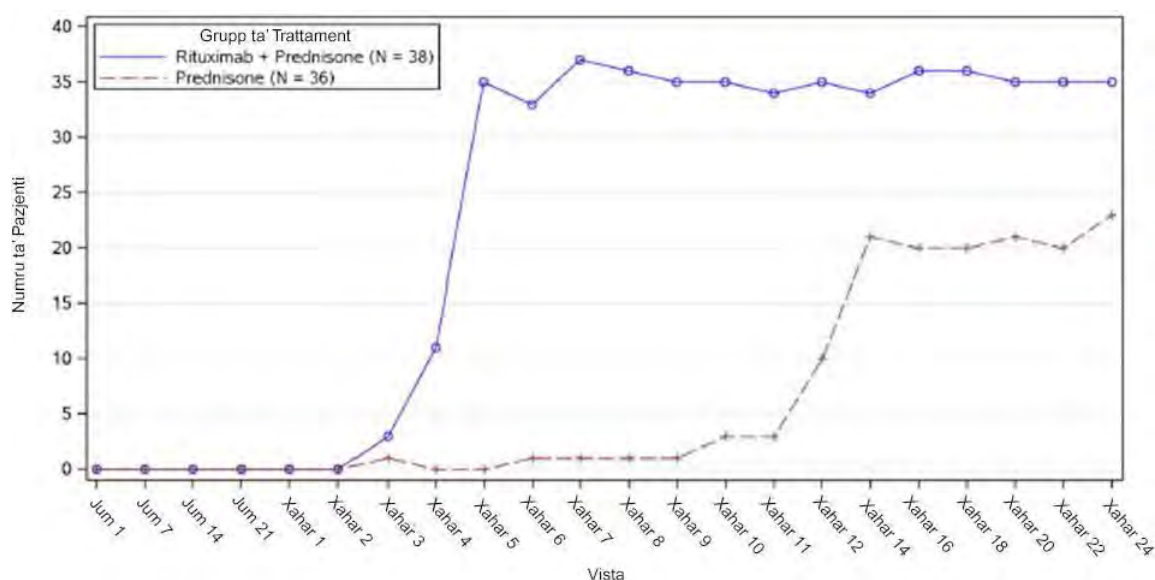
L-istudju wera riżultati statistikament sinifikanti ta' Rituximab u doża baxxa ta' prednisone fuq doża standard ta' prednisone fil-kisba ta' CRoff għal $\geq$ xahrejn fix-xahar 24 f'pazjenti b'PV (ara Tabella 22).

Tabella 22 Perċentwali ta' pazjenti b'PV li kisbu remissjoni kompluta mingħajr terapija b'kortikosteroidi għal xahrejn jew aktar fix-xahar 24 (Popolazzjoni b'Intenzjoni li Tigi Ttrattata - PV)

	Rituximab + Prednisone N=38	Prednisone N=36	valur p ^a	CI ta' 95% ^b
Numru ta' individwi li rrispondew (rata ta' rispons [%])	34 (89.5%)	10 (27.8%)	<0.0001	61.7% (38.4, 76.5)
^a valur p huwa minn test eżatt ta' Fisher b'korrezzjoni mid-p				
^b intervall ta' kunfidenza ta' 95% huwa intervall ta' Newcombe kkoreġut				

In-numru ta' pazjenti li jirċievu rituximab flimkien ma' doża baxxa ta' prednisone mingħajr terapija bi prednisone jew fuq terapija minima (doża ta' prednisone ta' 10 mg jew inqas kuljum) meta mqabbla ma' pazjenti li jirċievu prednisone b'doża standard matul il-perjodu ta' trattament ta' 24 xahar juri effett ta' Rituximab li jnaqqas l-użu ta' steroidi (Figura 4).

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



Evalwazzjoni retrospettiva post hoc tal-laboratorju

Total ta' 19/34 (56%) pazjent b'PV, li kienu ttrattati b'Rituximab, kellhom test pożittiv għal antikorpi ADA wara 18-il xahar. Ir-rilevanza klinika tal-formazzjoni ta' ADA f'pazjenti b'PV ittrattati b'Rituximab mhix 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 kompluta sostnuta ddefinita bhala l-kisba ta' fejqan tal-leżjonijiet mingħajr leżjonijiet attivi godda (jiġifieri, 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 ddijanjustikati 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 ddijanjustikati 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 (inkluzi doża kumulattiva ta' kortikosterjodi orali, in-numru totali ta' marda li tmur għall-aġġar, u bidla fil-kwalità tal-hajja relatata mas-saħħa, kif imkejla mill-Indiċi Dermatologiku tal-Kwalità tal-Hajja) 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-aġħar

In-numru totali ta' marda li tmur għall-aġħar 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-aġħar 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-trattament u 1 imsahħa mit-trattament) 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 tal-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni f' 298 pazjent b' NHL li rċewew infużjonijiet singoli jew multipli ta' Rituximab bħala sustanza waħda jew flimkien ma' terapija CHOP (id-doži ta' Rituximab applikati varjaw minn 100 sa 500 mg/m²), l-istimi tipiċi tal-popolazzjoni tat-tneħħija mhux speċifika (CL₁), tat-tneħħija speċifika (CL₂) probabbli kkontribwita minn ċelluli B jew mill-massa tat-tumur, u tal-volum ta' distribuzzjoni fil-kompartiment ċentrali (V₁) kienu ta' 0.14 L/jum, 0.59 L/jum, u 2.7 L, rispettivament. Il-medjan tal-*half-life* tal-eliminazzjoni terminali stmata ta' Rituximab kienet 22 ġurnata (firxa, 6.1 sa 52 ġurnata). Linja bażi tal-ghadd ta' ċelluli pożittivi għal CD19 u tad-daqs ta' leżjonijiet tat-tumur li jistgħu jitkejlu kkontribwixxew għal xi ftit mill-varjabilità fis-CL₂ ta' Rituximab fid-*data* minn 161 pazjent mogħtija 375 mg/m² bħala infużjoni fil-vini għal 4 doži ta' darba fil-ġimgħa. Pazjenti b' ghadd oghla ta' ċelluli pożittivi għal CD19 jew ta' leżjonijiet tat-tumur kellhom CL₂ oghla. Madankollu wara l-korrezzjoni għall-ghadd taċ-ċelluli pożittivi għal CD19 u għad-daqs tal-leżjonijiet tat-tumur, jifdal komponent kbir ta' varjabilità bejn individwu u ieħor għal CL₂. V₁ varja skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA - *body surface area*) u t-terapija CHOP. Din il-varjabilità f' V₁ (27.1% u 19.0%) ikkontribwita mill-firxa f' BSA (1.53 sa 2.32 m²) u mit-terapija CHOP fl-istess waqt, rispettivament, kienet relattivament żgħira. Età, sess, u WHO performance status ma kellhom l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' Rituximab. Din l-analiżi tissuggerixxi li aġġustament fid-doża ta' Rituximab ma' kull kovarjabbli ttestjat mhuwiex mistenni li jirriżulta fi tnaqqis sinifikanti fil-varjabilità farmakokinetika tiegħu.

Rituximab mogħti f' doża ta' 375 mg/m² bħala infużjoni fil-vini f' intervalli ta' kull ġimgħa għal 4 doži lil 203 pazjenti b' NHL li qatt ma kienu hađu Rituximab qabel, iproduċa C_{max} medja wara r-raba' infużjoni ta' 486 µg/mL (firxa, 77.5 sa 996.6 µg/mL). Rituximab kien osservat fis-serum ta' pazjenti 3 – 6 xhur wara t-tmiem tal-aħħar trattament.

Mal-ghoti ta' Rituximab f' doża ta' 375 mg/m² bħala infużjoni fil-vini f' intervalli ta' kull ġimgħa għal 8 doži lil 37 pazjent b' NHL, is-C_{max} medja żdiedet ma' kull infużjoni ta' wara, fejn varjat minn medja ta' 243 µg/mL (firxa, 16 – 582 µg/mL) wara l-ewwel infużjoni għal 550 µg/mL (firxa, 171 – 1177 µg/mL) wara t-tmien infużjoni.

Il-profil farmakokinetiku ta' Rituximab meta mogħti 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 laħqet l-ogħla 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 (medja ġeometriki: 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 pedjatriki b'età ta' 3 snin jew aktar kienet ta' 26 jum.

Il-karatteristiċi tal-PK ta' Rituximab f'pazjenti pedjatriki 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 sistemiċi 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 ogħla minhabba tneħħija dipendenti mill-hin aktar baxxa, madankollu, esponimenti sistemiċi 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 Pedjatriki 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 ppreżentati bħala medjan (min – mass); C_{trough} hija qabel id-doża taċ-Ċiklu 4.

Lewkimja limfoċitika kronika

Rituximab ngħata bħala infużjoni fil-vini b'doża tal-ewwel ċiklu ta' 375 mg/m² b'żieda għal 500 mg/m² kull ċiklu għal 5 dożi flimkien ma' fludarabine u cyclophosphamide f'pazjenti b'CLL. Is-C_{max} medja (N=15) kienet ta' 408 µg/mL (firxa, 97 – 764 µg/mL) wara l-ħames infużjoni ta' 500 mg/m² u l-*half-life* terminali medja kienet ta' 32 ġurnata (firxa, 14 – 62 ġurnata).

Artrite rewmatika

Wara żewġ infużjonijiet fil-vini ta' Rituximab f'doża ta' 1000 mg, ġimagħtejn 'il bogħod minn xulxin, il-medja tal-*half-life* terminali kienet ta' 20.8 ijiem (medda, 8.58 sa 35.9 ijiem), il-medja tat-tneħħija sistemika kienet ta' 0.23 L/jum (medda, 0.091 sa 0.67 L/jum), u l-medja tal-volum tad-distribuzzjoni fi stat fiss kienet ta' 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 l-*half-life*, 0.26 L/jum u 20.4 ijiem, rispettivament. L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li l-BSA u s-sess tal-persuna kienu l-aktar kovarjabbli sinifikanti biex tiġi spjegata l-varjabilità fil-parametri farmakokinetiċi bejn l-individwi. Wara l-aġġustament għall-BSA, individwi rġiel kellhom volum akbar ta' distribuzzjoni u tneħħija aktar veloċi minn individwi nisa. Id-differenzi farmakokinetiċi relatati mas-sess tal-persuna mhumiex meqjusa ta' rilevanza klinika u mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża. M'hemm l-ebda *data* farmakokinetika disponibbli għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliwi.

Il-farmakokinetika ta' rituximab kienet evalwata wara żewġ dożi fil-vini (IV - *intravenous*) ta' 500 mg u 1000 mg fil-Granet 1 u 15 f'erba' studji. F'dawn l-istudji kollha, il-farmakokinetika ta' rituximab kienet proporzjonali mad-doża fuq il-firxa limitata ta' doża studjata. Is-C_{max} medja għal rituximab fis-serum wara l-ewwel infużjoni varjat minn 157 sa 171 µg/mL għad-doża ta' 2 x 500 mg u varjat minn 298 sa 341 µg/mL għad-doża ta' 2 x 1000 mg. Wara t-tieni infużjoni, is-C_{max} medja varjat minn

183 sa 198 µg/mL għad-doża ta' 2×500 mg u varjat minn 355 sa 404 µg/mL għad-doża ta' 2×1000 mg. Il-*half-life* medja tal-eliminazzjoni terminali varjat minn 15 sa 16-il ġurnata għall-grupp tad-doża ta' 2×500 mg u minn 17 sa 21 ġurnata għall-grupp tad-doża ta' 2×1000 mg. Is- $C_{\max}$ medja kienet 16 sa 19% oghla wara t-tieni infużjoni meta mqabbla mal-ewwel infużjoni għaż-żewġ dożi.

Il-farmakokinetika ta' rituximab kienet evalwata wara żewġ dożi IV ta' 500 mg u 1000 mg ma' trattament mill-ġdid fit-tieni kors. Is- $C_{\max}$ medja għal rituximab fis-serum wara l-ewwel infużjoni kienet ta' 170 sa 175 µg/mL għad-doża ta' 2×500 mg u 317 sa 370 µg/mL għad-doża ta' 2×1000 mg. Is- $C_{\max}$ wara t-tieni infużjoni, kienet ta' 207 µg/mL għad-doża ta' 2×500 mg u varjat minn 377 sa 386 µg/mL għad-doża ta' 2×1000 mg. Il-*half-life* medja tat-tneħħija terminali wara t-tieni infużjoni, wara t-tieni kors, kienet ta' 19-il ġurnata għad-doża ta' 2×500 mg u varjat minn 21 sa 22 ġurnata għad-doża ta' 2×1000 mg. Il-parametri PK għal rituximab kienu komparabbli tul iż-żewġ korsijiet ta' trattament.

Il-parametri farmakokinetiċi (PK - *pharmacokinetic*) fil-popolazzjoni li rrispondiet b'mod inadegwat għall-mediċini kontra TNF, bl-użu tal-istess kors ta' dożaġġ (2×1000 mg, IV, ġimagħtejn 'il bogħod minn xulxin), kienu simili b'konċentrazzjoni massima medja fis-serum ta' 369 µg/mL u *half-life* terminali medja ta' 19.2-il ġurnata.

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

Popolazzjoni Adulta

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' *data* minn 97 pazjent bi granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika li rċewew 375 mg/m² ta' Rituximab darba fil-ġimgħa għal erba' dożi, il-*half-life* medjana tal-eliminazzjoni terminali stmata kienet ta' 23 jum (medda, 9 sa 49 jum). It-tneħħija u l-volum ta' distribuzzjoni medji ta' rituximab kienu ta' 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-konċentrazzjoni massima matul l-ewwel 180 jum ($C_{\max}$), il-konċentrazzjoni minima fil-Jum 180 (C_{180}) u l-Erja kumulattiva taht il-kurva matul 180 jum (AUC₁₈₀) kienu (medjan [medda]) 372.6 (252.3-533.5) µg/mL, 2.1 (0-29.3) µg/mL u 10302 (3653-21874) µg/mL*jiem, rispettivament. Il-parametri PK ta' rituximab f'pazjenti adulti b'GPA u MPA jidhru simili għal daww osservati 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/m² 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-konċentrazzjoni massima matul l-ewwel 180 jum ($C_{\max}$), il-konċentrazzjoni minima fil-Jum 180 (C_{180}) u l-Erja kumulattiva taht il-kurva matul 180 jum (AUC₁₈₀) kienu (medjan [medda]) 382.8 (270.6-513.6) µg/mL, 0.9 (0-17.7) µg/mL u 9787 (4838-20446) µg/mL*jum, rispettivament. Il-parametri tal-PK ta' rituximab f'pazjenti pedjatriċi b'GPA jew MPA kienu simili għal daww 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)
tniħija (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 wera li huwa speċifiku hafna għall-antigen CD20 fuq iċ-ċelluli B. Studji dwar l-effett tossiku f'xadini cynomolgus ma wrew l-ebda effett ieħor għajr it-tnaqqis farmakoloġiku mistenni taċ- ċelluli B fid-demem periferali u fit-tessut tal-limfa.

Studji dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp kienu mwettqa fuq xadini cynomolgus b'dozi sa 100 mg/kg (trattament fil-jiem 20-50 tat-tqala) u ma wrew l-ebda evidenza ta' effett tossiku fuq il-fetu minhabba rituximab. Madankollu, kien osservat tnaqqis farmakoloġiku dipendenti fuq id-doża taċ-ċelluli B fl-organi limfojdi tal-feti, li ppersista wara t-twelid u kien akkumpanjat minn tnaqqis fil-livell ta' IgG f'annimali tat-twelid affettwati. L-għadd ta' ċelluli B reġa' lura għan-normal f'dawn l-annimali fi żmien 6 xhur wara t-twelid u ma kkompromettix ir-reazzjoni għat-tilqim.

Ma sarux testijiet standard biex jinvestigaw il-mutageniċità, peress li testijiet bħal dawn mhumiex rilevanti għal din il-molekula. Ma sarux studji fit-tul fuq l-annimali biex jistabbilixxu r-riskju ta' kanċer ta' rituximab.

Ma sarux studji speċifiċi sabiex jiġu ddeterminati l-effetti ta' rituximab fuq il-fertilità. Fi studji dwar l-effett tossiku ġenerali f'xadini cynomolgus ma kinux osservati effetti ta' ħsara fuq l-organi riproduttivi fl-irġiel jew fin-nisa.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium citrate (E331)
Aċidu ċitriku (E330)
Polisorbat 80 (E433)
Sodium chloride
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatabbiltajiet

Ma kinux osservati inkompatabbiltajiet bejn rituximab u boroż jew settijiet tal-infużjoni magħmula minn polyvinyl chloride jew polyethylene.

Il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f' sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin

Prodott mediċinali dilwit

- Wara dilwizzjoni asettika f'soluzzjoni ta' sodium chloride
Is-soluzzjoni ppreparata ta' l-infużjoni ta' Ituxredi f'soluzzjoni ta' 0.9% sodium chloride hija fiżikament u kimikament stabbli għal 60 jum f' $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ u 30 jum f' $25\pm 2^{\circ}\text{C}$.
- Wara dilwizzjoni asettika f'soluzzjoni ta' Dextrose
Is-soluzzjoni ta' infużjoni ppreparata ta' Ituxredi f'soluzzjoni ta' 5% Dextrose hija fiżikament u kimikament stabbli għal 48 siegħa f' 2°C - 8°C u $25\pm 2^{\circ}\text{C}$.

Mil-lat mikrobijologiku, is-soluzzjoni tal-infużjoni ppreparata għandha tintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f' 2°C - 8°C u $25\pm 2^{\circ}\text{C}$.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C). Tagħmlux fil- friża. 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

Ituxredi 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjetti tal-ħġieġ tat-Tip I ċari b'tapp tal-lastku butyl li fihom 100 mg ta' rituximab f'10 ml. Pakkett ta' kunjett 1 jew 2 kunjetti.

Ituxredi 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjetti tal-ħġieġ tat-Tip I ċari b'tapp tal-lastku butyl li fihom 500 mg ta' rituximab f'50 ml. Pakkett ta' kunjett 1 jew 2 kunjetti.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Ituxredi huwa disponibbli f'kunjetti sterili, mingħajr preservattivi, mhux piroġeniċi, għall-użu ta' darba biss.

Uża labra u siringa sterili biex tipprepara Ituxredi. Iġbed b' mod asettiku l-ammont neċessarju ta' Rituximab, u ddilwixxi għal konċentrazzjoni kkalkulata ta' minn 1 sa 4 mg/mL ta' rituximab f'borża tal-infużjoni li jkun fiha soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mingħajr piroġeni ta' sodium

chloride 9 mg/mL (0.9%) jew 5% D-Glucose fl-ilma. Sabiex thawwad is-soluzzjoni, aqleb il-borża bil-galbu sabiex tevita li tiffirma r-ragħwa. Għandha tingħata attenzjoni sabiex tiġi żgurata l-sterilità tas-soluzzjonijiet ippreparati. Minhabba li l-prodott mediċinali ma jinkludi l-ebda preservattiv għal kontra l-mikrobi jew sustanzi batterjostatiċi, għandha tiġi osservata teknika aseptika. Prodotti mediċinali parenterali għandhom ikunu spezzjonati viżwalment għal elementi partikulati u għall-bidla fil-kulur qabel l-ġholi.

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

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

Reddy Holding GmbH
Kobelweg 95
Augsburg 86156
Germany

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

Ituxredi 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
EU/1/24/1861/001
EU/1/24/1861/001

Ituxredi 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
EU/1/24/1861/001
EU/1/24/1861/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19.09.2024
Data tal-aħħar tiġdid: <{JJ xahar SSSS}>

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST 03/2025

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

ANNESS II

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

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Ismijiet u indirizzi tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġikaattiva

Dr. Reddy's Laboratories Ltd.
Biologics, Survey No. 47 & 44 (Part)
Bachupally Village
Bachupally Mandal, Medchal-Malkajgiri District
Pincode 500090
Telangana State
I-Indja

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

Betapharm Arzneimittel GmbH.
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Il-Ġermanja

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 REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiziti biex jiġu ppreżentati 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 EFFETTIV 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' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- 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 (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk id-dati tal-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn

jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Indikazzjonijiet mhux onkoloġiċi:

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

Informazzjoni dwar il-prodott Kartuna ta' Twissija għall-pazjent

Il-Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent għal Ituxredi fl-indikazzjonijiet mhux onkoloġiċi għandha tinkludi l-punti essenzjali li ġejjin:

- Il-htieġa li għorr il-kartuna f'kull hin u li turi l-kartuna lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa kollha li se jittrattaw
- Twissija dwar ir-riskju ta' infezzjonijiet u PML, inkluż is-sintomi
- Il-htieġa li l-pazjenti jikkuntattjaw lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tagħhom jekk isehhu sintomi

Id-dettalji tal-Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent għandhom jiġu miftiehma mal-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti qabel jitqassam.

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ituxredi 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

rituximab

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

Kunnett wieħed fih 10 mg/mL rituximab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sodium citrate (E331), aċidu ċitriku (E330), polysorbate 80 (E433), sodium chloride, ilma għall-injezzjonijiet.

Aqra l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

100 mg / 10 mL

1 Kunnett 1 ta' 10 ml

2 kunjetti ta' 10 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ġol-vina wara 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 jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil- friża. 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

Reddy Holding GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Germany

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

EU/1/24/1861/001
EU/1/24/1861/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali soġġett għal riċetta medika

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

Ituxredi 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
rituximab

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Għall-użu fil-vini wara dilwizzjoni

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

Kunjett ta' 10 mL (10 mg/mL)
100 mg / 10 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ituxredi 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

rituximab

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

Kunnett wieħed fih 10 mg/mL ta' rituximab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sodium citrate (E331), aċidu ċitriku (E330), polysorbate 80 (E433), sodium chloride, ilma għall-injezzjonijiet.

Aqra l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

500 mg / 50 mL

Kunnett 1 ta' 50 ml

2 kunjetti ta' 50 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ġol-vina wara 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 jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ. Tiffriżax. Tagħmlux fil- friża. 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

Reddy Holding GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Germany

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

EU/1/24/1861/003
EU/1/24/1861/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali soġġett għal riċetta medika

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

Ituxredi 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

rituximab

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Għall-użu ġol-vina wara dilwizzjoni

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

Kunjett ta' 50 mL (10 mg/mL)

500 mg / 50 mL

6. OHRAJN

KLIEM GHALL-KARTUNA TA' TWISSIJA GHALL-PAZJENT GHALL-INDIKAZZJONIJIET MHUX TAL-KANĊER

Kartuna ta' Twissija ta' Ituxredi għall-pazjenti b'mard mhux tal-kanċer

Għaliex inghatajt din il-kartuna?

Din il-medicina tista' tagħmlek aktar suxxettibbli għal infezzjonijiet. Din il-kartuna tghidlek:

- Dak li għandek bżonn tkun taf qabel tiegħu Ituxredi
- Liema huma s-sinjali ta' infezzjoni
- X'għandek tagħmel jekk taħseb li se taqdek infezzjoni.

Tinkludi wkoll ismek u l-isem u n-numru tat-telefon tat-tabib fuq in-naħa ta' wara.

X'għandi nagħmel b'din il-kartuna?

- Żomm din il-kartuna miegħek il-ħin kollu - fil-kartiera jew fil-portmoni tiegħek.
- Uri din il-kartuna lil kull tabib, infermier jew dentist li tara - mhux biss lill-ispeċjalista li jippreskrivilek Ituxredi.

Żomm din il-kartuna miegħek għal sentejn wara l-aħħar doża tiegħek ta' Ituxredi. Dan għaliex l-effetti sekondarji jistgħu jiżviluppaw diversi xhur wara t-trattament.

Meta m'għandix niehu Ituxredi? Tihux Ituxredi jekk ikollok infezzjoni attiva jew problema serja bis-sistema immuni tiegħek. Għid lit-tabib jew lill-infermier jekk qed tiegħu jew haadt medicini li jistgħu jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek dan jinkludi kimoterapija.

X'inhuma s-sinjali li se taqdek infezzjoni?

Oqgħod attent għas-sinjali possibbli ta' infezzjoni li ġejjin:

- Deni jew sogħla il-ħin kollu
- Telf ta' piż
- Ugiġh bla ma tkun wegġajt
- Thossok b'mod ġenerali ma tiflaħx jew mitluq.

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn, għid lil tabib jew infermier minnufih. Għandek tghidilhom ukoll dwar it-trattament tiegħek b'Ituxredi.

X'għandi nkun naf aktar?

B'mod rari Ituxredi jista' jikkawża infezzjoni serja fil-moħħ, imsejha "Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva" jew PML. Din tista' tkun fatali.

• Sinjali ta' PML jinkludu:

- Konfużjoni, telf tal-memorja jew problemi biex taħseb
- Telf tal-bilanċ jew bidla fil-mod kif timxi jew titkellem
- Nuqqas ta' saħħa jew dgħufija fuq naħa waħda tal-ġisem tiegħek
- Vista mċajpra jew telf tal-vista.

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn, għid lil tabib jew infermier minnufih. Għandek tghidilhom ukoll dwar it-trattament tiegħek b'Ituxredi.

Fejn nista' nikseb aktar informazzjoni

Ara l-fuljett ta' tagħrif ta' Ituxredi għal aktar informazzjoni.

Data tal-bidu tat-trattament u dettalji ta' kuntatt

Data tal-aktar infużjoni reċenti: _____

Data tal-ewwel infużjoni: _____

Isem il-Pazjent: _____

Isem it-Tabib: _____

Dettalji ta' kuntatt

tat-Tabib: _____

Kun ċert li jkollok lista tal-medicini kollha tiegħek meta tara professjonist tal-kura tas-saħħa.

Jekk jogħġbok kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet dwar l-informazzjoni f'din il-kartuna.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Ituxredi 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Ituxredi 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' tgħin 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.

- Zomm 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 effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Ituxredi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Ituxredi
3. Kif jingħata tuża Ituxredi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Ituxredi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Ituxredi u għalxiex jintuża

X'inhum Ituxredi

Ituxredi fih is-sustanza attiva "rituximab". Din hija tip ta' proteina msejha "antikorp monoklonali". Din tehel mas-superfiċje ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demem imsejha "Limfoċiti B". Meta rituximab jehel mas-superfiċje ta' din iċ-ċellula, iċ-ċellula tmut.

Għalxiex jintuża Ituxredi

Ituxredi jista' jintuża għat-trattament ta' diversi kondizzjonijiet differenti fl-adulti u fit-tfal. It-tabib tiegħek jista' jordna Ituxredi għat-trattament ta':

a) Limfoma Mhux ta' Hodgkin

Din hija marda tat-tessut limfatiku (parti mis-sistema immuni) li taffettwa tip ta' ċelluli bojod tad-demem imsejha Limfoċiti B.

Fl-adulti, Ituxredi jista' jingħata wahdu jew flimkien ma' mediċini oħra msejha "kimoterapija". F'pazjenti adulti fejn it-trattament ikun qed jahdem, Ituxredi jista' jintuża bħala trattament ta' manteniment għal sentejn wara li jintemm it-trattament inizjali.

Fit-tfal u fl-adolesxenti, Ituxredi jingħata flimkien ma' "kimoterapija".

b) Lewkimja limfoċitika kronika

Lewkimja limfoċitika kronika (CLL - *Chronic lymphocytic leukaemia*) hija l-aktar forma komuni ta' lewkimja fl-adulti. CLL taffettwa limfoċit partikolari, iċ-ċellula B, li toriġina mill-mudullun u tiżviluppa fil-glandoli tal-limfa. Pazjenti b'CLL għandhom limfoċiti mhux normali żejda, li jakkumulaw fil-biċċa l-kbira fil-mudullun u fid-demem. Il-proliferazzjoni ta' dawn il-limfoċiti B mhux normali hija l-kawża tas-sintomi li jista' jkollok. Ituxredi flimkien ma' kimoterapija jkisser dawn iċ-ċelluli li jitnehhew b'mod gradwali mill-ġisem permezz ta' proċessi bijoloġiċi.

ċ) Artrite reumatika

Ituxredi jintuża għat-trattament tal-artrite reumatika. L-artrite reumatika hija marda tal-ġogi.

Il-limfoċiti B huma involuti fil-kawża ta' xi wħud mis-sintomi li għandek. Ituxredi jintuża sabiex tiġi ttrattata l-artrite reumatika f'persuni li diġà jkunu ppruvaw mediċini oħra li jew ikunu waqfu jahdmu, ma jkunux ħadmu tajjeb biżżejjed jew ikkawżaw effetti sekondarji. Ituxredi ġeneralment jittiehed ma'

medicina oħra msejha methotrexate.

Ituxredi jnaqqas il-progressjoni tal-ħsara fil-gogi tiegħek ikkawżata minn artrite reumatika u jtejjeb il-hila tiegħek li twettaq l-attivitajiet normali ta' kuljum.

L-aħjar rispons għal Ituxredi huwa osservat f'dawk li jkollhom test tad-demmm pożittiv għall-fattur reumatiku (RF - *rheumatoid factor*) u/jew għall-*anti-Cyclic Citrullinated Peptide* (anti-CCP). Iż-żewġ testijiet hafna drabi huma pożittivi f'artrite reumatika u jgħinu biex tiġi kkonfermata d-dijanjsi.

d) Granulomatosi b'poliangite jew poliangite mikroskopika

Ituxredi jintuża għat-trattament ta' adulti u tfal b'età minn sentejn 'il fuq bi granulomatosi b'poliangite (li qabel kienet tissejjah granulomatosi ta' Wegener) jew poliangite mikroskopika, fejn jittiehed flimkien ma' kortikosteroidi.

Granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika huma żewġ forom ta' infjammazzjoni tal-kanali tad-demmm li fil-biċċa l-kbira jaffettwaw il-pulmun u l-kliewi, iżda jistgħu jaffettwaw organi oħrajn ukoll. Limfoċiti B huma involuti fil-kawża ta' dawn il-kondizzjonijiet.

e) Pemphigus vulgaris

Ituxredi jintuża għat-trattament ta' pazjenti b'pemphigus vulgaris moderat sa sever. Pemphigus vulgaris hija kondizzjoni awtoimmuni li tikkawża nfafet li juġġu fuq il-ġilda u l-kisja tal-ħalq, l-imnieher, il-gerżuma u l-ġenitali.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Ituxredi Tihux Ituxredi jekk:

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

Tihux Ituxredi jekk xi waħda minn dawn ta' fuq tghodd għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Ituxredi.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Ituxredi jekk:

- qatt kellek jew jista' jkun li għandek infezzjoni tal-epatite. Dan huwa minħabba li fi ftit każijiet, Ituxredi jista' jġiegħel lill-epatite B terġa' ssir attiva, li tista' tkun fatali f'każijiet rari hafna. Pazjenti li xi darba kellhom infezzjoni tal-epatite B se jiġu ċċekkjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjali ta' din l-infezzjoni.
- qatt kellek problemi tal-qalb (bħal aġina, palpitazzjonijiet jew insuffiċjenza tal-qalb) jew problemi biex tieħu n-nifs.

Jekk xi waħda minn dawn ta' fuq tghodd għalik (jew jekk m'intix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Ituxredi. It-tabib tiegħek għandu mnejn ikollu bżonn joqgħod attent hafna għalik waqt it-trattament tiegħek b'Ituxredi.

Kellem ukoll lit-tabib tiegħek jekk taħseb li jista' jkollok bżonn xi tilqim fil-futur qrib, fosthom tilqim meħtieġ biex tivvjaġġa lejn pajjiżi oħra. Xi vaċċini m'għandhomx jingħataw fl-istess żmien ma' Ituxredi jew fix-xhur wara li tirċievi Ituxredi. It-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk għandekx tieħu xi vaċċini qabel ma tirċievi Ituxredi.

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

- jekk taħseb li jista' jkollok infezzjoni, anki waħda ħafifa bħal riħ. Iċ-ċelluli li huma affettwati minn Ituxredi jgħinu biex tkun miġġielda l-infezzjoni u inti għandek tistenna sakemm tgħaddi l-infezzjoni qabel ma tingħata Ituxredi. Jekk jogħġbok għid ukoll lit-tabib tiegħek f'każ li kellek ħafna infezzjonijiet fil-passat jew inkella tbat minn infezzjonijiet severi.

Tfal u adolexxenti

Limfoma mhux ta' Hodgkin

Ituxredi 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-ċellula B kbira mifruxa (DLBCL - *diffuse large B-cell lymphoma*), limfoma ta' Burkitt (BL - *Burkitt lymphoma*)/lewkimja ta' Burkitt (lewkimja akuta taċ-ċellula B matura) (BAL - *Burkitt leukaemia*) jew limfoma tixbah lil ta' Burkitt (BLL - *Burkitt-like lymphoma*) pożittivi għal CD20.

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar 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

Ituxredi 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'hemmx ħafna tagħrif dwar l-użu ta' Ituxredi fi tfal u adolexxenti b'mard ieħor.

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

Mediċini oħra u Ituxredi

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini mingħajr riċetta u mediċini mill-ħxejjex. Dan huwa peress li Ituxredi jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini oħra. Barra minn hekk xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Ituxredi.

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek:

- jekk qed tiehu mediċini għall-pressjoni għolja. Għandek mnejn tintalab biex ma tihux dawn il-mediċini l-oħra 12-il siegħa qabel ma tingħata Ituxredi. Dan għaliex xi persuni jkollhom tnaqqis fil-pressjoni tagħhom waqt li jkun qad jingħataw Ituxredi.
- jekk qatt ħadt mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek – bħal kimoterapija jew mediċini immunosoppressivi.

Jekk xi wieħed minn ta' fuq japplika għalik (jew jekk m'intix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Ituxredi.

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 għaliex Ituxredi jista' jgħaddi mill-plaċenta u għandu mnejn jaffettwa lit-tarbija tiegħek.

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

Ituxredi jgħaddi fil-ħalib tas-sider f'ammonti żgħir ħafna. Peress li l-effetti fit-tul fuq it-trabi mreddgħa mhumix magħrufa, għal raġunijiet ta' prekawzjoni, it-treddigh mhuwix rakkomandat matul it-trattament b'Ituxredi u għal 6 xhur wara t-trattament.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhux magħruf jekk Ituxredi għandux effett fuq il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem għodda jew magni.

Ituxredi fih is-sodium

Din il-mediċina fiha 52.6 mg ta' sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull kunjett ta' 10 mL u 263.2 mg f'kull kunjett ta' 50 mL.

Dan huwa ekwivalenti għal 2.6% (għall-kunjett ta' 10 ml) u 13.2% (għall-kunjett ta' 50 ml) tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

3. Kif jingħata Ituxredi Kif jingħata

Ituxredi se jingħatalek minn tabib jew infermier li għandhom esperjenza fl-użu ta' dan it-trattament. Huma se josservawk mill-viċin waqt li tkun qed tingħata din il-mediċina. Dan huwa f'każ li jkollok xi effetti sekondarji.

Inti dejjem se tingħata Ituxredi bħala dripp (infużjoni fil-vini).

Mediċini mogħtija qabel kull għoti ta' Ituxredi

Qabel ma tingħata Ituxredi, inti se tingħata mediċini oħra (medikazzjoni ta' qabel) sabiex jiġu evitati jew titnaqqas il-possibbiltà ta' effetti sekondarji.

Kemm u kemm ta' spiss se tirċievi t-trattament tiegħek

a) Jekk qed tiġi ttrattat/a għal Limfoma mhux ta' Hodgkin

- *Jekk qed tiehu Ituxredi waħdu*
Ituxredi se jingħatalek darba fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat. Korsijiet ripetuti ta' trattament b'Ituxredi huma possibbli.
- *Jekk qed tiehu Ituxredi flimkien ma' kimoterapija*
Ituxredi se jingħatalek fl-istess jum tal-kimoterapija tiegħek. Din normalment tingħata kull 3 ġimgħat sa 8 darbiet.
- Jekk tirrispondi sew għat-trattament, għandek mnejn tingħata Ituxredi bħala trattament ta' manteniment kull xahrejn jew 3 xhur għal sentejn. It-tabib tiegħek jista' jibdel dan, skont kif inti tirrispondi għall-mediċina.
- Jekk għandek inqas minn 18-il sena, se tingħata Ituxredi flimkien ma' kimoterapija. Inti ser tirċievi Ituxredi sa 6 darbiet fuq perjodu ta' 3.5 – 5.5 xhur.

b) Jekk qed tiġi ttrattat/a għal-lewkimja limfoċitika kronika

Meta tkun qed tiġi ttrattat b'Ituxredi flimkien ma' kimoterapija, inti se tirċievi infużjonijiet ta' Ituxredi fil- Jum 0 taċ-ċiklu 1 u wara fil Jum 1 ta' kull ċiklu għal total ta' 6 ċikli. Kull ċiklu għandu tul ta' 28 ġurnata. Il-kimoterapija għandha tingħata wara l-infużjoni ta' Ituxredi. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tirċievi terapija ta' appoġġ fl-istess waqt.

c) Jekk qed tiġi ttrattat/a għall-artrite rewmatika

Kull kors ta' trattament huwa magħmul minn żewġ infużjonijiet separati li jingħataw ġimagħtejn bogħod minn xulxin. Korsijiet ripetuti ta' trattament b'Ituxredi huma possibbli. Skont is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek, it-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tirċievi aktar Ituxredi. Dan jista' jkun xhur mil-lum.

d) Jekk qed tiġi ttrattat għal granulomatosi b'poliangite jew poliangite mikroskopika

Trattament b'Ituxredi juża erba' infużjonijiet separati mogħtija f'intervalli ta' ġimgħa. Kortikosteroidi normalment jingħataw permezz ta' injezzjoni qabel il-bidu tat-trattament b'Ituxredi. Kortikosteroidi mogħtija mill-ħalq jistgħu jinbdew fi kwalunkwe żmien mit-tabib tiegħek biex jittratta l-kondizzjoni tiegħek.

Jekk għandek 18-il sena jew aktar u tirrispondi sew għat-trattament, għandek mnejn tingħata Ituxredi bħala trattament ta' manteniment. Dan se jingħata bħala 2 infużjonijiet separati li jingħataw ġimagħtejn bogħod minn xulxin, segwiti minn infużjoni waħda kull 6 xhur għal mill-inqas sentejn. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jittrattak għal żmien itwal b'Ituxredi (sa 5 snin), skont kif tirrispondi għall-mediċina.

e) Jekk qed tiġi ttrattat/a għal pemphigus vulgaris

Kull kors ta' trattament huwa magħmul minn żewġ infużjonijiet separati li jingħataw għimagħtejn bogħod minn xulxin. Jekk tirrispondi sew għat-trattament, għandek mnejn tingħata Ituxredi bħala trattament ta' manteniment. Dan se jingħata sena u 18-il xahar wara t-trattament inizjali u mbagħad kull 6 xhur skont il-bżonn jew it-tabib tiegħek jista' jibdel dan, skont kif tirrispondi għall-medicina.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermieri tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Il-biċċa l-kbira tal-effetti sekondarji huma ħfief għal moderati iżda xi wħud jistgħu jkunu serji u jkollhom bżonn trattament. Rarament, xi wħud minn dawn ir-reazzjonijiet kienu fatali.

Reazzjonijiet għall-infużjoni

Waqt jew sa l-ewwel 24 siegħa mill-infużjoni inti tista' tiżviluppa deni, tertir u roġha. B'mod anqas frekwenti, xi pazjenti jistgħu jesperjenzaw uġiġħ fis-sit tal-infużjoni, infafet, ħakk, taqligħ (dardir), għeja, uġiġħ ta' ras, diffikultajiet tan-nifs, żieda fil-pressjoni, tħarhir, skumdità fil-gerżuma, nefha fl-ilsien jew fil-gerżuma, imnieher iqattar jew jieklok, rimettar, fwawar jew palpitazzjonijiet, attakk ta' qalb jew għadd baxx ta' plejtlits. Jekk għandek mard tal-qalb jew angina, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jmorru għall-aġġar. **Għid immedjatement lill-persuna li tkun qiegħda tagħtik l-infużjoni** jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tiżviluppaw xi wieħed minn dawn is-sintomi, billi l-infużjoni għandu mnejn ikollha bżonn tingħata aktar bil-mod jew titwaqqaf. Inti jista' jkollok bżonn ta' trattament addizzjonali bhal antistamina jew paracetamol. Meta dawn is-sintomi jmorru jew jitjiebu, l-infużjoni tkun tista' titkompla. Dawn ir-reazzjonijiet huma anqas probabbli li jseħħu wara t-tieni infużjoni. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament tiegħek b'Ituxredi jekk dawn ir-reazzjonijiet ikunu serji.

Infezzjonijiet

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

- deni, sogħla, uġiġħ fil-griżmejn, ħruq meta tgħaddi l-awrina jew tħossok dgħajjef jew ma tiflaħx b'mod ġenerali
- telf ta' memorja, problemi biex taħseb, diffikultà fil-mixi jew telf tal-vista - dawn jistgħu jkunu minhabba infezzjoni serja u rari ħafna fil-moħħ, li ġieli kienet fatali (Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva jew PML).
- deni, uġiġħ ta' ras u għonq iebes, nuqqas ta' koordinazzjoni (atassja), bidla fil-personalità, allucinazzjonijiet, bidla fl-istat konxju, aċċessjonijiet jew koma – dawn jistgħu jkunu minhabba infezzjoni serja fil-moħħ (meningoencefalite enterovirali), li tista' tkun fatali.

Għandu mnejn jaqbdur infezzjonijiet b'mod aktar faċli waqt it-trattament tiegħek b'Ituxredi. Ħafna drabi dawn ikunu rjiħat, iżda kien hemm każijiet ta' pnemonja, infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina u infezzjonijiet serji kkawżati minn virus. Dawn huma mnizzla hawn isfel taħt "Effetti sekondarji oħra".

Jekk qed tiġi ttrattat/a għal artrite reumatika, granulomatosi b'poliangite, poliangite mikroskopika jew pemphigus vulgaris, se ssib dan it-tagħrif ukoll fil-Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent li tak it-tabib tiegħek. Huwa importanti li żżomm din il-Kartuna ta' Twissija u turiha lis-sieħeb/sieħba tiegħek jew lill-persuna li tiegħu tsew.

Reazzjonijiet fil-Ġilda

Rari ħafna, jistgħu jseħħu kondizzjonijiet severi tal-ġilda bi nfafet li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Ħmura, ħafna drabi assoċjata ma' nfafet, tista' tidher fuq il-ġilda jew fuq il-membrani mukużi, bhal ġewwa l-halq, fil-partijiet ġenitali jew tebqet l-ġajm, u jista' jkun preżenti d-deni. **Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi.**

Effetti sekondarji ohra jinkludu:

a) Jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek qed tiġu ttrattati għal Limfoma mhux ta' Hodgkin jew lewkimja limfoċitika kronika

Effetti sekondarji komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10):

- infezzjonijiet ikkawżati minn batterja jew minn virusis, bronkite
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm, flimkien ma' deni jew minghajr deni jew ċelluli tad-demm imsejha "plejtlits"
- thossok imdardar (tqalligh)
- zoni bla xagħar fil-qurriegħa, dehxa ta' bard, uġigh ta' ras
- immunità aktar baxxa – minhabba livelli aktar baxxi ta' antikorpi msejha "immunoglobulini" (IgG - *immunoglobulins*) fid-demm li jgħinu jiproteġu kontra l-infezzjoni.

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10):

- infezzjonijiet fid-demm (sepsis), pnemonja, hruq ta' Sant' Antnin, rih, infezzjonijiet fit-tubi tal-bronki, infezzjonijiet ikkawżati minn fungus, infezzjonijiet ta' origini mhux magħrufa, infjammazzjoni tas-sinus, epatite B
- għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm (anemija), għadd baxx ta' ċelluli kollha tad-demm
- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- livell għoli ta' zokkor fid-demm, telf ta' piż, nefha fil-wiċċ u fil-ġisem, livelli għolja tal-enzima "LDH" fid-demm, livelli baxxi ta' calcium fid-demm
- sensazzjonijiet mhux tas-soltu fil-ġilda – bħal tnefnim, tingiż, qris, hruq, thoss bħal dud miexi fuq il-ġilda, sensazzjoni għall-mess imnaqqsa.
- thossok bla sabar, problemi biex torqod
- wiċċek u partijiet ohra tal-ġilda jihmaru hafna bħala konsegwenza ta' dilatazzjoni tal-kanali tad-demm
- thossok sturdut jew ansjuż
- tipproduċi aktar dmugħ, problemi fil-kanali tad-dmugħ, għajn infjammata (konguntivite)
- żanżin fil-widnejn, uġigh fil-widnejn
- problemi tal-qalb – bħal attakk ta' qalb, rata tal-qalb irregolari jew mġaġġla
- pressjoni għolja jew baxxa (pressjoni baxxa speċjalment meta bilwieqfa)
- issikkar tal-muskoli fil-passaġġi tal-arja li jikkawża tharhir (bronkospazmu), infjammazzjoni, irritazzjoni fil-pulmuni, fil-grizmejn jew fis-sinusis, qtugħ ta' nifs, imnieher iqattar
- rimettar, dijarea, uġigh fl-istonku, irritazzjoni jew ulċeri fil-grizmejn u fil-ħalq, problemi biex tibra', stitikezza, indigestjoni
- disturbi fit-tehid tal-ikel, ma ticolx biżżejjed, li jwasslu għal telf ta' piż
- ħorriqija, zieda fl-għaraq, għaraq billejl
- problemi fil-muskoli – bħal muskoli ibsin, uġigh fil-ġogi jew fil-muskoli, uġigh fid-dahar jew fl-għonq
- uġigh ikkawżat mit-tumur
- skonfort ġenerali jew thossok disturbat jew għajjen, roġħda, sinjali tal-influwenza
- insuffiċjenza ta' hafna organi.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100):

- problemi fit-tagħqid tad-demm, tnaqqis fil-produzzjoni ta' ċelluli ħomor tad-demm u zieda fid-distruzzjoni ta' ċelluli ħomor tad-demm (anemija emolitika aplastika), glandoli tal-limfa minfuħa jew imkabbra
- burdata depressa u nuqqas ta' interess jew pjaċir li tagħmel l-affarijiet, thossok nervuż
- problemi fit-togħma - bħal bidliet fit-togħma
- problemi tal-qalb - bħal rata tal-qalb imnaqqsa jew uġigh fis-sider (angina)
- azzma, wisq ftit ossiġnu jilhaq l-organi tal-ġisem
- nefha tal-istonku.

Effetti sekondarji rari hafna (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10,000):

- zieda għal żmien qasir fl-ammont ta' xi tipi ta' antikorpi fid-demmm (imsejha immunoglobulini – IgM), disturbu kimiċi fid-demmm ikkawżati mit-tifrik ta' ċelluli tal-kanċer li qed imutu
- ħsara fin-nervaturi fid-dirgħajn u fir-riglejn, paralisi fil-wiċċ
- insuffiċjenza tal-qalb
- infjammazzjoni tal-kanali tad-demmm inkluż dawkk li jwasslu għal sintomi fil-ġilda
- insuffiċjenza respiratorja
- ħsara fil-ħajt tal-musrana (perforazzjoni)
- problemi severi fil-ġilda li jikkawżaw infafet li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Hmura, hafna drabi assoċjata ma' nfafet, tista' tidher fuq il-ġilda jew fuq il-membrani mukużi, bħal ġewwa l-ħalq, fil-partijiet ġenitali jew tebqet l-għajn, u jista' jkun preżenti d-deni.
- insuffiċjenza tal-kliewi
- telf sever tal-vista.

Mhux magħrufa (il-frekwenza ta' dawn l-effetti sekondarji mhix magħrufa):

- tnaqqis fiċ-ċelluli bojod tad-demmm li ma jseħħ minnufih
- tnaqqis fin-numru ta' plejtlits eżatt wara l-infużjoni – dan jista' jitreggħa' lura, iżda f'każijiet rari jista' jkun fatali
- telf ta' smigh, telf ta' sensi oħra
- infezzjoni/infjammazzjoni fil-moħħ u fil-meningi (meningoencefalite enterovirali)

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 dawkk fl-adulti b'limfoma mhux ta' Hodgkin jew lewkimja limfoċitika kronika. L-aktar effetti sekondarji komuni osservati kienu deni assoċjat ma' livelli baxxi ta' tip ta' ċelluli bojod fid-demmm (newtrofili), infjammazzjoni jew ulċeri fil-kisja tal-ħalq, u reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva).

b) Jekk qed tiġi ttrattat/a għall-artrite reumatika**Effetti sekondarji komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10):**

- infezzjonijiet bħal pnemonja (ikkawżati minn batterja)
- uġiġħ biex tgħaddi l-awrina (infezzjoni fl-apparat tal-awrina)
- reazzjonijiet allergiċi li x'aktarx isehħu waqt infużjoni, iżda jistgħu jseħħu sa 24 siegħa wara infużjoni
- bidliet fil-pressjoni tad-demmm, tqalligh, raxx, deni, ħakk, imnieher iqattar jew imblokkat u għatis, roghda, qalb tħabbat b'rata mgħagġla, u għeja
- uġiġħ ta' ras
- bidliet fit-testijiet tal-laboratorju mwettqa mit-tabib tiegħek. Dawn jinkludu tnaqqis fl-ammont ta' xi proteini speċifiċi fid-demmm (immunoglobulini) li jgħinu biex jipproteġu kontra l-infezzjonijiet.

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10):

- infezzjonijiet bħal infjammazzjoni tat-tubu tal-bronki (bronkite)
- sensazzjoni ta' tagħfis jew uġiġħ itektek wara l-imnieher, il-ħaddejn u l-għajnejn (sinožite), uġiġħ fl-addome, rimettar u dijarea, problemi biex tieħu n-nifs
- infezzjoni kkawżata minn fungus fis-saqajn (*athlete's foot*)
- livelli ta' kolesterol għolja fid-demmm
- ensazzjonijiet mhux normali fil-ġilda, bħal partijiet imtarrxin, tnemnim, tingiż jew hruq, xjatika, emigranja, sturdament
- telf ta' xagħar
- nsjetà, depressjoni
- indigestjoni, dijarea, rifluss tal-aċidu, irritazzjoni u/jew ulċeri fil-griżmejn u fil-ħalq
- uġiġħ fiż-żaqq, fid-dahar, fil-muskoli u/jew fil-ġogi

Effetti sekondarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100):

- zamma eċċessiva ta' fluwidu fil-wiċċ u fil-ġisem
- infjammazzjoni, irritazzjoni u/jew tgħafis fil-pulmun, u fil-ġriżmejn, sogħla
- reazzjonijiet fil-ġilda inkluż horriqija, ħakk u raxx
- reazzjonijiet allergiċi inkluż tharhir jew qtugh ta' nifs, nefha fil-wiċċ u fl-ilsien, kollass

Effetti sekondarji rari hafna (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10,000):

- kumpless ta' sintomi li jseħhu fi żmien ftit ġimgħat minn infużjoni ta' Ituxredi inkluż reazzjonijiet li jixbhu allergija bħal raxx, ħakk, uġiġħ fil-ġogi, nefha fil-glandoli tal-limfa u deni
- kondizzjonijiet severi tal-ġilda bi nfafet li jistghu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Ħmura, hafna drabi assoċjata ma' nfafet, tista' tidher fuq il-ġilda jew fuq membrani mukużi, bħal ġewwa l-halq, partijiet genitali jew tebqet il-ġhajj, u jista' jkun preżenti d-deni.

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

- Infezzjoni serja kkawżata minn virus
- infezzjoni/infjammazzjoni fil-moħħ u fil-meningi (meningoencefalite enterovirali)

Effetti sekondarji ohra rrappurtati b'mod rari kkawżati minn Ituxredi jinkludu numru mnaqqas ta' ċelluli bojod fid-demm (newtrofili) li jgħinu biex jiġġieldu kontra l-infezzjonijiet. Xi infezzjonijiet jistghu jkunu severi (jekk jogħġbok ara l-informazzjoni dwar **Infezzjonijiet** f'din is-sezzjoni).

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

Effetti sekondarji komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10):

- infezzjonijiet, bħal infezzjonijiet fis-sider, infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (uġiġħ biex tgħaddi l-awrina), irjihat u infezzjonijiet mill-herpes
- reazzjonijiet allergiċi li huma l-aktar probabbli li jseħhu matul infużjoni, iżda jistghu jseħhu sa 24 siegħa wara infużjoni
- dijarea
- sogħla jew qtugh ta' nifs
- fsada mill-immieher
- pressjoni għolja
- uġiġħ fil-ġogi jew fid-dahar
- kontrazzjonijiet fil-muskoli jew roġħda
- thossok sturdut
- tregħid (roġħda, ġeneralment fl-idejn)
- diffikultà biex torqod (insomnja)
- nefha tal-idejn jew tal-għekiesi

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10):

- indigestjoni
- stitikezza
- raxx fil-ġilda, inkluż akne jew ponot
- fwawar jew ħmura fil-ġilda
- deni
- immieher miżdud jew iqattar
- muskoli ibsin jew juġġħu
- uġiġħ fil-muskoli jew fl-idejn jew is-saqajn
- numru baxx ta' ċelluli ħomor tad-dem (anemija)
- numru baxx ta' plejtlits fid-dem
- żieda fl-ammont ta' potassium fid-dem
- bidliet fir-ritmu tal-qalb, jew il-qalb thabbat b'mod aktar mgħaġġel min-normal

Effetti sekondarji rari hafna (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10,000):

- kondizzjonijiet severi tal-ġilda bi nfafet li jistghu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Ħmura, hafna drabi assoċjata ma' nfafet, tista' tidher fuq il-ġilda jew fuq membrani mukużi, bħal ġewwa l-ħalq, partijiet ġenitali jew tebqet il-ġhajn, u jista' jkun preżenti d-deni.
- infezzjoni tal-Epatite B terġa' titfaċċa

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

- infezzjoni serja kkawżata minn virus
- infezzjoni/infjammazzjoni fil-moħħ u fil-meningi (meningoencefalite enterovirali)

Tfal u adolexxenti bi granulomatosi b'poliangite jew poliangite mikroskopika

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

d) Jekk qed tiġi ttrattat/a għal pemphigus vulgaris

Effetti sekondarji komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10):

- reazzjonijiet allergiċi li huma l-aktar probabbli li jseħhu matul infużjoni, iżda jistghu jseħhu sa 24 siegħa wara infużjoni
- uġiġħ ta' ras
- infezzjonijiet bħal infezzjonijiet fis-sider
- depressjoni fit-tul
- telf ta' xagħar

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10):

- infezzjonijiet bħal riħ 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 irritabilità u depressjoni
- disturbi fil-ġilda bħal ħakk, ħorriqija, u għoqiedi beninni
- tħossok għajjen jew sturdut
- deni
- uġiġħ fil-ġogi jew fid-dahar
- uġiġħ fiż-zaqq
- uġiġħ fil-muskoli
- il-qalb tħabbat b'mod aktar mgħaġġel min-normal

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

- Infezzjoni serja kkawżata minn virus
- infezzjoni/infjammazzjoni fil-moħħ u fil-meningi (meningoencefalite enterovirali)

Ituxredi jista' jikkawża wkoll bidliet fit-testijiet tal-laboratorju mwettqa mit-tabib tiegħek. Jekk qed tiehu Ituxredi flimkien ma' mediċini oħra, xi wħud mill-effetti sekondarji li jista' jkollok jistghu jkunu minħabba l-mediċini l-oħra.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi kwalunkwe effett sekondarju possibbli mhux elenkat f'dan il-fuljett. Dawn jistghu jiġu rrappurtati permezz tal-Websajt ta' Rappurtar tal-ADR: www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex ttiprovdi aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħžen Ituxredi

Żomm din il-mediċina 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.

Aħžen fi friġġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

- Wara dilwizzjoni asettika f'soluzzjoni ta' sodium chloride
Is-soluzzjoni ppreparata ta' l-infużjoni ta' Ituxredi f'soluzzjoni ta' 0.9% sodium chloride hija fiżikament u kimikament stabbli għal 60 jum f' $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ u 30 jum f' $25\pm 2^{\circ}\text{C}$.

- Wara dilwizzjoni asettika f'soluzzjoni ta' Dextrose
Is-soluzzjoni ta' infużjoni ppreparata ta' Ituxredi f'soluzzjoni ta' 5% Dextrose hija fiżikament u kimikament stabbli għal 48 siegħa f' $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ u $25\pm 2^{\circ}\text{C}$.

Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni tal-infużjoni ppreparata għandha tintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f' $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ u $25\pm 2^{\circ}\text{C}$.

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 Ituxredi

- Is-sustanza attiva f' Ituxredi hija msejha 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 l-oħra huma sodium citrate (E331), aċidu ċitriku (E330), polysorbate 80 (E433), sodium chloride, u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Ituxredi u l-kontenut tal-pakkett

Ituxredi huwa soluzzjoni ċara għal opalexxenti, bla kulur għal safranija, fornuta bħala konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni f'kunjetti tal-ħġieġ.

Kull pakkett fih jew kunjett 1 jew 2 kunjetti ta' Ituxredi.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-kummerċ.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Reddy Holding GmbH
Kobelweg 95
Augsburg 86156
Germany

I-Manifattur

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
Augsburg 86156
Germany

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

België/Belgique/Belgien

betapharm Arzneimittel GmbH

Tél/Tel: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de**България**

betapharm Arzneimittel GmbH

Тел.: +49 821 74881 0

info@betapharm.de**Česká republika**

betapharm Arzneimittel GmbH

Tel: +49 821 74881 0

info@betapharm.de**Danmark**

betapharm Arzneimittel GmbH

Tlf: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de**Deutschland**

betapharm Arzneimittel GmbH

Kobelweg 95

86156 Augsburg

Tel: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de**Eesti**

betapharm Arzneimittel GmbH

Tel: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de**Ελλάδα**

betapharm Arzneimittel GmbH

Τηλ: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de**España**

Reddy Pharma Iberia S.A.U.

Avenida Josep Tarradellas nº 38

E-08029 Barcelona

Tel: + 34 93 355 49 16

spain@drreddys.com**France**

Reddy Pharma SAS

9 avenue Edouard Belin

F-92500 Rueil-Malmaison

Tél: + 33 1 85 78 17 34

pv-infomedfrance@drreddys.com**Hrvatska**

betapharm Arzneimittel GmbH

Tel: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de**Ireland****Lietuva**

betapharm Arzneimittel GmbH

Tel: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de**Luxembourg/Luxemburg**

betapharm Arzneimittel GmbH

Tél/Tel: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de**Magyarország**

betapharm Arzneimittel GmbH

Tel.: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de**Malta**

betapharm Arzneimittel GmbH

Tel: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de**Nederland**

betapharm Arzneimittel GmbH

Tel: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de**Norge**

betapharm Arzneimittel GmbH

Tlf: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de**Österreich**

betapharm Arzneimittel GmbH

Tel: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de**Polska**

betapharm Arzneimittel GmbH

Tel.: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de**Portugal**

betapharm Arzneimittel GmbH

Tel: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de**România**

Dr. Reddy's Laboratories Romania SRL

Tel: + 4021 224 0032

office@drreddys.ro**Slovenija**

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Ísland

betapharm Arzneimittel GmbH
Sími: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Italia

Dr. Reddy's S.r.l.
Piazza Santa Maria Beltrade, 1
I-20123 Milano
Tel: + 39(0)2 70106808
infoitaly@drreddys.com

Κύπρος

betapharm Arzneimittel GmbH
Τηλ: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Latvija

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Slovenská republika

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Suomi/Finland

betapharm Arzneimittel GmbH
Puh/Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Sverige

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Dan il-fuljett għe rivedut l-aħħar fi **Marzu 2025**

Ituxredi fih l-istess sustanza attiva u jaħdem bl-istess mod bħal ‘medicina ta’ referenza’ diġà awtorizzata fl-UE.