

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Truxima 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni
Truxima 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Truxima 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

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

Truxima 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' inginerija ġenetika mill-ġurdien u l-bniedem li jirrappreżenta immunoglobulina glikosilata b'sekwenzi ta' reġjuni kostanti ta' IgG1 uman, u sekwenzi ta' reġjun varjabbli ta' *light-chain* u *heavy-chain* tal-ġrieden. 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-jone, inkluża l-inattivazzjoni virali speċifika u proċeduri tat-tneħħija.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Polisorbati

Kull kunjett ta' 10 mL fih 7 mg ta' polysorbate 80.
Kull kunjett ta' 50 mL fih 35 mg ta' polysorbate 80.

Sodju

Kull kunjett ta' 10 mL fih 2.3 mmol (52.6 mg) ta' sodium.
Kull kunjett ta' 50 mL fih 11.5 mmol (263.2 mg) ta' sodium.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni.
Likwidu ċar, mingħajr kulur b'pH ta' 6.3 – 6.8 u ożmolalità ta' 329 – 387 mOsmol/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

Limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL)

Truxima huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'limfoma follikulari fl-istadju III-IV li ma kinux ikkurati qabel flimkien ma' kimoterapija.

Terapija ta' manteniment bi Truxima hija indikata għall-kura ta' pazjenti adulti b'limfoma follikulari li jirrispondu għal terapija ta' induzzjoni.

Monoterapija bi Truxima hija ndikata għall-kura ta' pazjenti adulti b'limfoma follikulari fi stadju III-IV li huma kimoreżistenti jew li reġgħet tfaċċat għat-tieni darba jew aktar wara l-kimoterapija.

Truxima huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'limfoma mhux ta' Hodgkin ta' ċ-ċellula B kbira mifruxa pożittiva għal CD20 flimkien ma' kimoterapija CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone).

Truxima flimkien ma' kimoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti pedjatriċi (minn età ta' ≥ 6 xhur sa < 18 -il sena) b'limfoma ta' ċ-ċellula B kbira mifruxa (DLBCL - *diffuse large B-cell lymphoma*), limfoma ta' Burkitt (BL - *Burkitt lymphoma*)/lewkimja ta' Burkitt (lewkimja akuta ta' ċ-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)

Truxima flimkien ma' kimoterapija huwa indikat għall-kura ta' pazjenti b'CLL mhux ikkurata minn qabel jew li reġgħet tfaċċat/refrattarja. Hemm disponibbli tagħrif limitat biss dwar l-effikaċja u s-sigurtà għal pazjenti kkurati minn qabel b'antikorpi monoklonali inkluż Truxima jew pazjenti refrattarji għal trattament minn qabel ta' Truxima flimkien ma' kimoterapija.

Ara sezzjoni 5.1 għal aktar informazzjoni.

Artrite rewmatika

Truxima flimkien ma' methotrexate huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'artrite rewmatika attiva severa li kellhom rispons inadegwat jew intolleranza għal mediċini anti-rewmatiċi li jimmodifikaw il-marda (disease-modifying anti-rheumatic medicinal product -DMARD) oħrajn fosthom terapija ta' inibizzjoni waħda jew aktar tal-fattur tan-nekrosi tat-tumuri (TNF).

Meta jingħata flimkien ma' methotrexate Truxima intwera li jnaqqas ir-rata ta' progressjoni ta' ħsara fil-ġogi kif imkejjel minn X-ray u li jtejjeb l-funzjoni fiżika.

Granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika

Truxima, 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*).

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

Pemphigus vulgaris

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Medikazzjoni minn qabel u medikazzjonijiet profilattiċi

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.

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 glukokortikoidi.

Għall-pazjenti adulti b'NHL u CLL mogħtija rituximab skont ir-rata tal-infużjoni ta' 90 minuta, għandha tiġi kkunsidrata medikazzjoni minn qabel bi glukokortikoidi jekk rituximab ma jingħatax flimkien ma' kimoterapija li fiha glukokortikoidi.

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.

Għall-pazjenti b'CLL huwa rakkomandat profilassi b'idratazzjoni adegwata u l-ġhoti ta' urikostatiċi minn 48 siegħa qabel il-bidu tat-terapija biex jitnaqqas ir-riskju ta' sindrome tal-lisi tat-tumur. Għall-pazjenti b'CLL li l-għadd ta' limfoċiti tagħhom huwa ta' $> 25 \times 10^9/L$ huwa rakkomandat li jingħata 100 mg prednisone/prednisolone fil-vina eżatt qabel infużjoni b'rituximab biex jitnaqqas ir-rata u s-severità ta' reazzjonijiet akuti għall-infużjoni u/jew is-sindrome tar-reġa taċ-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-ħtieġa klinika) matul u wara kors ta' induzzjoni ta' 4 ġimgħat ta' kura b'rituximab.

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

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti pedjatriċi b'GPA jew MPA, qabel l-ewwel infużjoni ġol-vinata' rituximab, għandu jingħata methylprednisolone ġol-vina 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 ġol-vina qabel l-ewwel infużjoni ta' rituximab.

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

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

Požoloġija

Limfoma mhux ta' Hodgkin

Limfoma follikulari mhux ta' Hodgkin

Terapija kkombinata

Id-doża rakkomandata ta' rituximab f'taħlita ma' kimoterapija għall-kura ta' induzzjoni ta' pazjenti b'limfoma follikulari li ma kienux ikkurati 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 fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' kimoterapija, wara l-ghoti fil-vini tal-komponent glucocorticoid tal-kimoterapija jekk japplika.

Terapija ta' manteniment

- Limfoma follikulari mhux ikkurata minn qabel

Id-doża rakkomandata ta' rituximab użata bħala kura ta' manteniment għal pazjenti b'limfoma follikulari mhux ikkurata minn qabel li rrispondew għall-kura 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 kura ta' manteniment għal pazjenti b'limfoma follikulari li reġgħet tfaċċat/reżistenti li rrispondew għall-kura 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 bi rituximab wżata bħala kura 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 kura mill-ġdid b'Truxima bħala monoterapija għall-pazjenti li rrispondew għal kura minn qabel b'Truxima 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

Truxima għandu jintuża flimkien ma' kimoterapija CHOP. Id-dożaġġ rakkomandat huwa ta' 375 mg/m² ta' arja tas-superfiċje tal-ġisem, amministrat fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' kimoterapija għal 8 ċikli wara l-infużjoni fil-vini tal-komponent glukokortikoidi ta' CHOP. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Truxima ma ġewx stabbiliti flimkien ma' kimoterapiji oħrajn f'limfoma mhux ta' Hodgkin taċ-ċellula B kbira mifruxa.

Aġġustamenti fid-doża waqt il-kura

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

Lewkimja limfoċitika kronika

Id-dożaġġ rakkomandat ta' rituximab flimkien ma' kimoterapija għall-pazjenti mhux ikkurati minn qabel u pazjenti b'marda li reġgħet tfaċċat/refrattarja huwa ta' 375 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħti f'ġurnata 0 tal-ewwel ċiklu ta' kura segwit minn 500 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħti fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu sussegwenti għal total ta' 6 ċikli. Il-kimoterapija għandha tingħata wara infużjoni ta' rituximab.

Artrite rewmatika

Pazjenti kkurati bi rituximab għandhom jingħataw il-kartuna ta' twissija għall-pazjent ma' kull infużjoni.

Kors ta' rituximab jikkonsisti minn żewġ infużjonijiet fil-vini ta' 1,000 mg. Id-dożaġġ rakkomandat ta' rituximab huwa ta' 1,000 mg permezz ta' infużjoni fil-vini segwit minn infużjoni fil-vini oħra ta' 1,000 mg ġimagħtejn wara.

Il-htieġa ta' aktar korsijiet għandha tiġi evalwata 24 ġimgha wara l-kors precedent. Kura mill-ġdid għandha tingħata f' dak il-waqt jekk tibqa' l-attività residwa tal-marda, inkella kura mill-ġdid għandha tiġi ttardjata sakemm tirritorna l-attività tal-marda.

Id-data disponibbli tissuggerixxi li r-rispons kliniku normalment jintlaħaq fi żmien 16-24 ġimgha wara kors ta' kura 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 kkurati bi rituximab 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 hija ta' 375 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem, mogħti bħala infużjoni fil-vini darba fil-ġimgha għal 4 ġimghat (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 ġimgha 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 ġimghat ta' wara r-remissjoni tal-marda.

Rituximab għandu jingħata bħala żewġ infużjonijiet ġol-vinata' 500 mg ġimagħtejn bogħod minn xulxin, segwiti minn infużjoni ġol-vinata' 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 trattati 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' 1,000 mg mogħti bħala infużjoni ġol-vinasegwit ġimagħtejn wara mit-tieni infużjoni ġol-vinata' 1,000 mg flimkien ma' kors ta' glukokortikoidi li jitnaqqsu għax-xejn.

Trattament ta' manteniment

Infużjoni ta' manteniment ta' 500 mg ġol-vinagħandha 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 1,000 mg ġol-vina. 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 ma jistgħux jingħataw qabel 16-il ġimgha wara l-infużjoni precedenti.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemmx b'zonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani (età ta' > 65 sena).

Popolazzjoni pedjatrika

Limfoma mhux ta' Hodgkin

F'pazjent pedjatriki 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, 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 ġol-vina. Mhumex meħtieġa aġġustamenti fid-doża ta' rituximab, minbarra skont il-BSA.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rituximab f'pazjenti pedjatriki minn età ta' ≥ 6 xhur sa < 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 pedjatriki mit-twelid sa età ta' < 6 xhur b'limfoma taċċellula B kbira mifruxa pożittiva għal CD20 (ara sezzjoni 5.1)

Tabella 1 Pożoloġija tal-ghoti ta' rituximab għal pazjenti pedjatriki 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	Jum 28 tal-kors ta' manteniment 1 (M1)	-

Ċiklu	Jum tat-trattament	Dettalji tal-ghoti
(M2)	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 għal 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	Faži preliminari segwita minn 4 korsijiet: 2 korsijiet ta' induzzjoni (COPADM) b'HDMTX 3 g/m ² u 2 korsijiet ta' konsolidazzjoni (CYM)
Grupp C	Grupp C1: B-AL CNS negattiva, Stadju IV & BAL CNS pożittiva u CSF negattiv	Faži preliminari segwita minn 6 korsijiet: 2 korsijiet ta' induzzjoni (COPADM) b'HDMTX 8 g/m ² , 2 korsijiet ta' konsolidazzjoni (CYVE) u 2 korsijiet ta' manteniment (M1 u M2)
	Grupp C3: BAL CSF pożittiv, Stadju IV CSF pożittiv	
Korsijiet konsekuttivi għandhom jinghataw malli jippermettu dan l-irkupru tal-ghadd tad-demem u l-kondizzjoni tal-pazjent hliet għall-korsijiet ta' manteniment li jinghataw 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 = <i>Lactic Acid Dehydrogenase</i>		

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

Induzzjoni ta' remissjoni

Id-dożagġ 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-gisem), mogħti bħala infużjoni IV darba fil-gimgha għal 4 gimghat.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rituximab f'pazjenti pedjatriċi (b'età minn ≥ 2 sa < 18 -il sena) ma ġewx determinati f'indikazzjonijiet oħra li mhumie x 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. hosba, gattone, rubella, u poljomelite) (ara sezzjoni 5.1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Truxima huwa għal użu ġol-vini.

Is-soluzzjoni ppreparata ta' rituximab għandha tingħata bħala infużjoni fil-vina permezz ta' pajp separat. M'għandiex tingħata bħala *push* jew *bolus* fil-vini.

Il-pazjenti għandhom jiġu monitorati mill-qrib għall-bidu tas-sindrome tar-reha taċ-ċitokina (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti li jiżviluppaw evidenza ta' reazzjonijiet severi, speċjalment qtugħ ta' nifs sever, bronkospazmu jew ipoxja għandu jkollhom l-infużjoni imwaqqa immedjatament. Pazjenti b'limfoma mhux ta' Hodgkin imbagħad għandhom jiġu evalwati għall-evidenza tas-sindrome tal-lisi tat-tumur

inkluż testijiet tal-laboratorju xierqa, u għal infiltrazzjoni pulmonari, b'X-ray tas-sider. Fil-pazjenti kollha, l-infuzjoni m'għandhiex tissokta mill-ġdid qabel is-sintomi kollha jkunu għaddew għal kollox, u l-valuri tal-laboratorju u s-sejbiet tal-X-ray tas-sider jirritornaw għan-normal. F'dan iż-żmien l-infuzjoni tista' tissokta mill-ġdid, inizjalment b'mhux aktar minn nofs ir-rata preċedenti. Jekk l-istess reazzjonijiet avversi severi jerggħu jseħħu għat-tieni darba, għandha tiġi kkunsidrata serjament id-deċiżjoni li titwaqqaf il-kura, skont il-każ.

Reazzjonijiet assoċjati mal-infuzjoni (IRRs - *infusion-related reactions*) ħfief jew moderati (sezzjoni 4.8) ġeneralment jirrispondu għal tnaqqis fir-rata tal-infuzjoni. Kif jitjiebu s-sintomi, r-rata tal-infuzjoni tista' tiġi miżjuda.

L-ewwel infużjoni

Ir-rata inizjali rakkomandata għall-infuzjoni 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

Indikazzjonijiet kollha

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.

Pazjenti pedjatriċi – limfoma mhux ta' Hodgkin

L-ewwel infużjoni

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

Infużjonijiet sussegwenti

Dożi sussegwenti ta' Truxima 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.

Pazjenti adulti - Limfoma mhux Hodgkin (NHL) u Lewkimja limfoċitika kronika (CLL) biss:

Jekk il-pazjenti ma esperjenzawx avveniment avvers ta' Grad 3 jew 4 relatat mal-infuzjoni matul iċ-Ċiklu 1, tista' tingħata infużjoni ta' 90 minuta fiċ-Ċiklu 2 b'kors ta' kimoterapija li jkun fih glukokortikoidi. Ibda b'rata ta' 20% tad-doża totali mogħtija fl-ewwel 30 minuta u t-80% li jifdal tad-doża totali mogħtija matul is-60 minuta li jmiss. Jekk l-infuzjoni ta' 90 minuta tkun ittollerata fiċ-Ċiklu 2, l-istess rata tista' tintuża meta jingħata l-bqija tal-kors ta' trattament (permezz taċ-Ċiklu 6 jew 8). Pazjenti li għandhom mard kardjovaskulari klinikament sinifikanti, inklużi aritmiji, jew reazzjonijiet serji ta' infużjoni preċedenti għal kwalunkwe terapija bijoloġika preċedenti jew għal rituximab, m'għandhomx jingħataw infużjoni aktar rapida.

Artrite reumatika biss

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

Jekk pazjenti ma kellhomx reazzjoni serja relatata mal-infuzjoni bl-ewwel infużjoni jew b'infużjonijiet sussegwenti tagħhom ta' doża ta' 1,000 mg ta' rituximab mogħtija skont l-iskeda standard tal-infuzjoni, 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-infuzjoni aktar rapida, din l-iskeda ta' infużjoni tista' tintuża meta jingħataw

infużjonijiet sussegwenti.

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Ipersensittività għas-sustanza attiva jew għall-proteini tal-ġrieden, jew għal kwalunkwe eċċipjent elenkat fit-taqsima 6.1.

Infezzjonijiet attivi, severi (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti fi stat immunokompromess sever.

Kontraindikazzjonijiet għall-użu f'artrite rewmatika, granulomatosi b'poliangite, poliangite mikroskopika u pemphigus vulgaris

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għall-proteini tal-ġrieden, jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti l-oħra elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Infezzjonijiet severi, attivi (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti fi stat immunokompromess sever.

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex titjieb it-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem tal-kummerċ u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandu jiġi mnizzel b'mod ċar.

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva

Il-pazjenti kollha kkurati bi 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 lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML).

Każijiet rari ħafna ta' PML fatali kienu rrapportati wara l-użu ta' rituximab. Il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati f'intervalli regolari għal kull sinjal jew sintomu newroloġiku ġdid jew li rkada li jista' jassuġġerixxi 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 possibiltà 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 preferibilmment 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' j

ma jinnutax (eż. sintomi konoxxittivi, newroloġiċi jew psikjatriċi). Il-pazjenti għandhom jiġu avżati wkoll biex jinfurmaw lis-sieheb/sieħba tagħhom jew daww li qed jiehdu l-ħsiebhom dwar il-kura 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 għal kollox.

Wara r-rikostituzzjoni tas-sistema immuni f'pazjenti immunokompromessi b'PML, kien osservat stabilizzazzjoni jew titjib fir-riżultat. Għadu mhux magħruf jekk identifikazzjoni bikrija ta' PML u sospensjoni ta' terapija bi rituximab jistax iwwassal għal stabilizzazzjoni jew titjib simili tar-riżultat.

Limfoma mhux ta' Hodgkin u lewkimja limfoċitika kronika

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

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 jingħarafx 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, anġjoedima u sintomi oħrajn (ara sezzjoni 4.8).

Sindrome severa tar-reħa ta' ċitokina hija kkaratterizzata minn dispnea severa, spiss akkumpanjata minn bronkospazmu u ipossija, flimkien ma' deni, tertir, roġħda, urtikarja, u anġjoedima. Din is-sindrome tista' tiġi assoċjata ma' xi karatteristiċi tas-sindrome tal-lisi tat-tumur bħall-iperuricemija, iperkalimja, ipokalcimja, iperfosfatimja, insuffiċjenza akuta tal-kliewi, lactate dehydrogenase (LDH) elevat u tista' tkun assoċjata ma' kollass respiratorju akut u mewt. Kollass respiratorju akut jista' jkun akkumpanjat minn episodji bħall-infiltrazzjoni interstizjali pulmonari jew edima, li jkunu jidhru fuq X-ray tas-sider. Is-sindrome spiss tidher fi żmien siegħa jew sagħtejn mill-bidu tal-ewwel infużjoni. Pazjenti b'passat ta' insuffiċjenza pulmonari jew daww b'infiltrazzjoni ta' tumor pulmonari jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' riżultat fqir u għandhom jiġu trattati b'aktar attenzjoni. Għal pazjenti li jiżviluppaw sindrome tar-reħa ta' ċitokina gravi l-infużjoni għandha tiġi interrotta immedjatament (ara sezzjoni 4.2) u għandhom jingħataw kura sintomatika aggressiva. Minhabba li t-titjib inizjali ta' sintomi kliniċi jista' jkun segwit minn deterjorament, dawn il-pazjenti għandhom ikunu monitorati mill-qrib sakemm is-sindrome tal-lisi tat-tumur u l-infiltrazzjoni pulmonari jkunu ġew riżolti jew eliminati. Aktar kura tal-pazjenti wara li s-sinjali u s-sintomi jkunu għaddew għal kollox evidenti rari rriżultat f' sindrome tar-reħa ta' ċitokina gravi ripetuta.

Pazjenti b'piz ta' tumor 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 severa ħafna, għandhom jiġu kkurati 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 mnaqqsqa 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 kkurati b'rituximab (inkluz is-sindrome tar-reħa ta' ċitokina flimkien ma' pressjoni baxxa u bronkospazmu f'10% tal-pazjenti) ara sezzjoni 4.8. Dawn is-sintomi huma ġeneralment reversibbli bl-interruzzjoni tal-infużjoni ta' rituximab u l-amministrazzjoni ta' mediċina kontra d-deni, antistamina, u, xi kultant, ossiġnu, soluzzjoni ta' klorur tas-sodju fil-vini jew bronkodilaturi, u glukokortikoidi jekk meħtieġ. Jekk joġġbok ara s-sindrome tar-reħa ta' ċitokina hawn fuq għal reazzjonijiet severi.

Wara l-amministrazzjoni fil-vini ta' proteini lill-pazjenti ġew irrappurtati reazzjonijiet anafilattiċi u reazzjonijiet oħrajn ta' sensittività eċċessiva. B'kuntrast mas-sindrome tar-reġa taċ-ċitokina, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva veri tipikament isehħu f'temp ta' minuti wara l-bidu tal-infużjoni. Għandhom ikunu disponibbli għall-użu immedjat prodotti mediċinali għall-kura ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, eż. epinefrina (adrenalina), antistamini u glukokortikoidi, f'każ li jkun hemm reazzjoni allergika waqt l-amministrazzjoni ta' rituximab. Manifestazzjonijiet kliniċi ta' anafilassi jistgħu jidhru simili għal manifestazzjonijiet kliniċi tas-sindrome tar-reġa taċ-ċitokina (deskritt aktar 'il fuq). Reazzjonijiet attribwiti għas-sensittività eċċessiva kienu rrappurtati inqas spiss minn dawk attribwiti għar-reġa taċ-ċitokina.

Reazzjonijiet oħra irrappurtati f'xi każijiet kienu infart mijokardijaku, fibrillazzjoni atriġali, edima fil-pulmun u tromboċitopenija reversibbli akuta.

Minhabba li jista' jkun hemm pressjoni baxxa waqt l-għoti ta' rituximab, għandha tiġi kkunsidrata l-possibbiltà li jitwaqqfu l-prodott mediċinali kontra l-pressjoni għolja 12-il siegħa qabel l-infużjoni ta' rituximab.

Disturbi fil-qalb

Angina pektoris, aritmija kardijaka bħal tahbit u fibrillazzjoni atriġali, insuffiċjenza tal-qalb u/jew infart mijokardijaku deħru f'pazjenti trattati b'rituximab. Għaldaqstant, pazjenti b'passat ta' mard tal-qalb u/jew kimoterapija kardjotossika għandhom ikunu monitorati mill-qrib.

Tossiċitajiet ematoloġiċi

Għalkemm rituximab mhux mijelosuppressiv fil-monoterapija, għandha tingħata attenzjoni meta tiġi kkunsidrata l-kura ta' pazjenti b'newtrofili $< 1.5 \times 10^9/L$ u/jew għadd ta' plejtlits $< 75 \times 10^9/L$, minhabba li l-esperjenza klinika f'din il-popolazzjoni hija limitata. Rituximab ġie użat fuq 21 pazjent li għaddew minn trapjant awtologu tal-mudullun tal-għadam u gruppi f'riskju oħrajn bil-funzjoni tal-mudullun presubilment imnaqqsa mingħajr ma kkawża mijelotossiċità.

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

Infezzjonijiet

Waqt terapija bi rituximab jista' jkun hemm infezzjonijiet serji, inkluż fatalitajiet (ara sezzjoni 4.8). Rituximab m'għandux jingħata lill-pazjenti b'infezzjoni attiva, severa (eż. tuberkułosi, sepsis u infezzjonijiet opportunistiċi, ara sezzjoni 4.3).

It-tobba għandhom jużaw kawtela meta jikkunsidraw l-użu ta' rituximab f'pazjenti b'passat tal-infezzjonijiet li jergħu jiffaċċaw jew kroniċi jew b'kundizzjonijiet sottostanti li jistgħu jippredisponu aktar lill-pazjenti għall-infezzjoni serja (ara sezzjoni 4.8).

F'individwi li kienu qed jirċievu rituximab kienu rrappurtati każijiet ta' riattivazzjoni ta' epatite B, inkluż epatite fulminanti b'riżultat fatali. Il-maġġoranza ta' dawn l-individwi kienu esposti wkoll għal kimoterapija ċitotossika. Tagħrif limitat minn studju wiehed f'pazjenti b'CLL li reġġhet tfaċċat/refrattarja jissuġġerixxi li kura b'rituximab tista' taggrava wkoll l-effett ta' infezzjonijiet primarji ta' epatite B. Qabel tinbeda l-kura bi rituximab għandu jsir ittestjar għall-virus tal-epatite B (HBV) fil-pazjenti kollha. Tal-inqas dan għandu jinkludi l-istat ta' HBsAg u l-istat ta' HBcAb. Dawn jistgħu jiġu kkumpliementati minn markaturi xierqa oħra skont il-linji gwida lokali. Pazjenti b'marda attiva tal-epatite B m'għandhomx jiġu kkurati bi rituximab. Pazjenti b'seroloġija pożittiva għall-epatite B (HBsAg jew HBcAb) għandhom jikkonsultaw esperti tal-mard tal-fwied qabel ma tinbeda l-kura u għandhom jiġu mmonitorjati u mmanigjati skont standards mediċi lokali biex tiġi evitata attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B.

Każijiet rari ħafna ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) kienu rrappurtati waqt l-użu ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' rituximab f'NHL u CLL (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rċeew rituximab flimkien ma' kimoterapija jew bħala parti minn trapjant ematopoetiku ta' ċelluli staminali.

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

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 newborreljożi.

Tilqim

Is-sigurtà ta' tilqim b'vaċċini virali haġġin, wara terapija bi rituximab ma ġietx studjata għall-pazjenti b'NHL u CLL u tilqim b'vaċċini virali haġġin mhux rakkomandata. Pazjenti kkurati bi rituximab jistgħu jirċievu tilqim mhux haġ; madankollu, ir-rati ta' rispons b'vaċċini mhux haġġin jistgħu jkunu mnaqqsa. Fi studju mhux randomised, pazjenti adulti b'NHL ta' grad baxx li rkadat li rċevew monoterapija ta' rituximab meta mqabbel ma' kontrolli f'saħħithom mhux ikkurati kellhom rata ta' rispons aktar baxxa għal tilqim b'*tetanus recall antigen* (16% vs. 81%) u b'*Keyhole Limpet Haemocyanin* (KLH) *neoantigen* (4% vs. 76% meta stmat għal zieda ta' > darbtejn fit-titer 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.

Il-medja tat-titri tal-antikorpi ta' qabel it-terapija kontra sensiela ta' antigens (*Streptococcus pneumoniae*, influwenza A, hošba, rubella, varicella) inżammu għal tal-inqas 6 xhur wara kura b'rituximab.

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, il-kura għandha titwaqqaf b'mod permanenti.

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-infużjoni

Rituximab huwa assoċjat ma' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs), li jistgħu jkunu relatati marreħa 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-infużjoni rrapportati fi provi kliniċi kienu ħfief sa moderati fis-severità. L-aktar sintomi komuni kienu reazzjonijiet allergiċi bħal uġiġħ ta' ras, ħakk, irritazzjoni fil-ġriżmejn, fwawar, raxx, urtikarja, pressjoni għolja, u deni. B'mod ġenerali, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom esperjenza ta' xi reazzjoni għall-infużjoni kien oġhla wara l-ewwel infużjoni milli wara t-tieni infużjoni ta' kwalunkwe kors ta' kura. 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-amministrazzjoni ta' mediċina kontra d-deni, antistamina, u kultant, ossiġnu, soluzzjoni ta' klorur tas sodju 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-każi, 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 għall-kura ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, eż. epinefrina (adrenalina), antistamini u glukokortikoidi, f'każ li jkun hemm reazzjoni allergika waqt l-amministrazzjoni ta' rituximab.

M'hemmx informazzjoni dwar is-sigurtà ta' rituximab f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb moderata (NYHA klassi III) jew mard kardjovaskulari serju, mhux ikkontrollat. Fil-pazjenti kkurati b'rituximab, l-okkorrenza ta' kundizzjonijiet tal-qalb iskemiċi diġà eżistenti li jsiru sintomatiċi, bħal angina pectoris, kienet osservata, l-istess bħall-fibrillazzjoni atrijsjali u t-taħbit tal-qalb irregolari. 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 il-kura bi 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-possibiltà li jitwaqqaf il-prodott mediċinali kontra l-pressjoni għolja 12-il siegħa qabel l-infużjoni ta' rituximab.

IRRs fil-pazjenti bi 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).

Disturbi fil-qalb

Angina pectoris, aritmija kardijaka bħal ritmu mhux normali u fibrillazzjoni atrijsjali, insuffiċjenza tal-qalb u/jew infart mijokardijaku seħħew f'pazjenti kkurati b'rituximab. Għalhekk, pazjenti b'passat ta' mard tal-qalb għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib (ara Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, aktar 'l fuq).

Infezzjonijiet

Ibbażat fuq il-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 bi rituximab (ara sezzjoni 5.1). Infezzjonijiet serji, fosthom fatalitajiet, jistgħu jseħħu waqt terapija bi rituximab (ara sezzjoni 4.8). Rituximab m'għandux jingħata lil pazjenti b'infezzjoni attiva, severa (eż. tuberkułożi, sepsis u infezzjonijiet opportunistiċi, ara sezzjoni 4.3) jew pazjenti immunokompromessi severament (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 rikorrenti jew kroniċi jew b'kundizzjonijiet sottostanti li jistgħu jippredisponu aktar lill-pazjenti għal infezzjoni serja eż. ipogammaglobulinemija (ara sezzjoni 4.8). Huwa rakkomandat li l-livelli ta' immunoglobulina jiġu determinati qabel ma tinbeda l-kura bi rituximab.

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

Wara l-użu ta' rituximab għall-kura ta' artrite reumatika u mard awtoimmuni inkluż Lupus Eritematosus Sistemika (SLE) u vaskulite kienu irrappurtati każijiet rari ħafna ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) fatali.

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

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 newroborreljozi.

Infezzjonijiet tal-epatite B

Każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B, inkluż dawk b'riżultat fatali, kienu rrappurtati f'pazjenti b'artrite reumatika, GPA u MPA li kienu qed jirċievu rituximab.

Qabel tinbeda l-kura bi rituximab għandu jsir ittestjar għall-virus tal-epatite B (HBV) fil-pazjenti kollha. Tal-inqas dan għandu jinkludi l-istat ta' HBsAg u l-istat ta' HBcAb. Dawn jistgħu jiġu kkumpliementati minn markaturi xierqa oħra skont il-linji gwida lokali. Pazjenti b'marda attiva tal-epatite B m'għandhomx jiġu kkurati bi rituximab. Pazjenti b'seroloġija pożittiva għall-epatite B (HBsAg jew HBcAb) għandhom jikkonsultaw esperti tal-mard tal-fwied qabel ma tinbeda l-kura u għandhom jiġu mmonitorjati u mmaniġġati skont standards mediċi lokali biex tiġi evitata attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B.

Newtropenija ttardjata

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

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, il-kura għandha titwaqqaf b'mod permanenti.

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 jibdwu terapija bi 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 bi rituximab ma ġietx studjata. Għalhekk tilqim b'vaċċini virali ħajjin mhuwiex rakkomandat waqt terapija bi rituximab jew waqt tnaqqis ta' ċelluli B fil-periferiji.

Pazjenti kkurati bi rituximab jistgħu jirċievu tilqim mhux ħaj, madankollu, r-rati ta' rispons għall-vaċċini mhux ħajjin jistgħu jkunu mnaqqsa. Fi prova randomised, pazjenti b'artrite rewmatika kkurati b'rituximab u methotrexate kellhom rati ta' rispons komparabbli għat-tetanus recall antigen (39% vs. 42%), u rati mnaqqsa għall-vaċċin ta' polysaccharide pneumokokkali (43% vs. 82% għal tal-inqas żewġ serotipi ta' antikorpi pneumokokkali), u KLH neoantigen (47% vs. 93%), meta mogħtija 6 xhur wara rituximab meta mqabbla ma' pazjenti li rċievu methotrexate biss. Jekk waqt terapija bi rituximab hemm il-ħtieġa ta' tilqim mhux ħaj, dawn għandhom jiġi komplut tal-inqas 4 ġimgħat qabel il-bidu tal-kors li jmiss ta' rituximab.

Fl-esperjenza globali ta' kura ripetuta b'rituximab fuq medda ta' sena f'artrite rewmatika, il-proporzjon ta' pazjenti b'titri ta' antikorpi pożittivi kontra *S. pneumoniae*, influwenza, ħosba, rubella, varicella u tosojdi tat-tetanus ġeneralment kienu simili għall-proporzjonijiet fil-linja bażi.

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

L-użu konkomitanti ta' rituximab u terapiji anti-rewmاتيċi għajr dawk speċifikati taħt l-indikazzjoni u l-pożoloġija għall-artrite rewmatika mhux rakkomandat.

Hemm tagħrif limitat 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). It-tagħrif disponibbli jindika li r-rata ta' infezzjoni ta' rilevanza klinika ma tinbidilx meta terapiji bħal dawn jintużaw f'pazjenti kkurati 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 bi rituximab.

Tumuri malinni

Il-prodotti mediċinali 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

Polisorbati

Din il-medicina fiha 7 mg ta' polysorbate 80 (E433) f'kunjett ta' 10 mL u 35 mg ta' polysorbate 80 (E433) f'kunjett ta' 50 mL, li huwa ekwivalenti għal 0.7 mg/mL (għal kunjett ta' 10 mL) jew 3.5 mg/mL (għal kunjett ta' 50 mL). Polysorbati jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Sodju

Dan il-prodott medikinali fih 2.3 mmol (jew 52.6 mg) sodium f'kull kunjett ta' 10 mL u 11.5 mmol (jew 263.2 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 medikinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Attwalment, teżisti informazzjoni limitata dwar l-interazzjonijiet possibbli ta' medikini ohra ma' rituximab.

F'pazjenti b'CLL, l-għoti flimkien ma' rituximab ma jidhri 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'titres ta' antikorpi umani ta' kontra l-grieden (HAMA - *human anti-mouse antibody*) jew antikorp kontra l-medicina (ADA - *anti-drug antibody*) jista' jkollhom reazzjonijiet allergiċi jew ta' sensittività eċċessiva meta trattati b'antikorpi monoklonali dijanjostiċi jew terapewtiċi oħrajn.

F'pazjenti b'artrite reumatika, 283 pazjent irċevew terapija sussegwenti b'DMARD bijoloġiku wara rituximab. F'dawn il-pazjenti ir-rata ta' infezzjoni ta' rilevanza klinika waqt terapija b'rituximab kienet ta' 6.01 għal kull 100 sena tal-pazjent meta mqabbel ma 4.97 għal kull 100 sena tal-pazjent wara kura b'DMARD bijoloġiku.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni

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 il-kura u għal 12-il xahar wara kura bi rituximab.

Tqala

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

Il-livelli taċ-ċellula B fi trabi umani tat-twelid wara l-esponiment tal-omm għal rituximab ma ġewx studjati fi provi kliniċi. M'hemmx tagħrif adegwat u kkontrollat 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, jekk il-benefiċċju possibbli ma jkunx aktar mir-riskju potenzjali, rituximab m'għandux jingħata lil nisa tqal.

Treddigh

Data limitata dwar l-eliminazzjoni ta' rituximab fil-halib tas-sider tissuġġerixxi konċentrazzjonijiet baxxi ħafna ta' rituximab fil-halib (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-treddiġh 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 effetti ta' ħsara ta' rituximab fuq l-organi riproduttivi.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Rituximab m'għandu l-ebda influwenza jew influwenza negligibbli fuq il-kapaċità ta' sewqan u thaddim ta' 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 tagħrif minn pazjenti minn provi kliniċi u minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Dawn il-pazjenti kienu kkurati b'rituximab bħala monoterapija (bħala kura ta' induzzjoni jew kura ta' manteniment wara kura ta' induzzjoni) jew flimkien ma' kimoterapija.

L-aktar reazzjonijiet avversi (ADRs - *adverse drug reactions*) 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 f'30-50% tal-pazjenti waqt provi kliniċi f'pazjenti b'CLL.

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

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

ADRs serji oħra irrappurtati jinkludu riattivazzjoni ta' epatite B u PML (ara sezzjoni 4.4.).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Il-frekwenza tal-ADRs irrappurtati b'rituximab waħdu jew flimkien ma' kimoterapija huma miġbura fil-qosor f'Tabella 3. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), 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 ħafna ($< 1/10,000$) 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.

L-ADRs identifikati biss waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq, u li għalihom il-frekwenza ma tistax tiġi stmata, huma mnizzla taħt "mhux magħrufa".

Tabella 3 ADRs irrappurtati fil-provi kliniċi jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq f'pazjenti bil-mard NHL u CLL ikkurati b'rituximab bhala monoterapija/manteniment jew flimkien ma' kimoterapija

Klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux maghrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	infezzjonijiet mill-batterja, infezzjonijiet mill-virus, +bronkite	sepsi, +pnewmonja, +infezzjoni bid-deni, +herpes zoster, +infezzjoni fl-apparat respiratorju, infezzjoni mill-moffa, infezzjonijiet b'etjoloġija mhux maghrufa, +bronkite akuta, +sinusite, epatite B ¹		infezzjoni serja ikkawżata minn virus ² Pneumocystis jirovecii	PML	meningoencefalite enterovirali ^{2, 3}
Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika	newtropenija, lewkopenija, +newtropenija bid-deni, +tromboċitopenija	anemija, +panċitopenija, +granuloċitopenija	disturbi fil-koagulazzjoni, anemija aplastika, anemija emolitika, limfadenopatija		żieda temporanja fil-livelli ta' IgM fis-serum ⁴	newtropenija ittardjata ⁴
Disturbi fis-sistema immuni	reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni ⁵ , anġioedima	sensittività eċċessiva		anafilassi	sindrome tal-lisi tat-tumur, sindrome tar-reha taċ-ċitokina ⁵ , marda tas-serum	tromboċitopenija akuta riversibbli relatata mal-infuzjoni ⁵
Disturbi fil-metaboliżm u un-nutrizzjoni		iperglicemija, 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 kranjali, telf ta' sensi oħra ⁶
Disturbi fl-ghajnejn		disturb tal-lakrimazzjoni, konġuntivite			telf sever tal-vista ⁶	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		tinnitus, uġigh fil-widnejn				telf tas-smigh ⁶

Klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux maghrufa
Disturbi fil-qalb		*infart mijokardijaku ^{5 u 7} , aritmija, *fibrillazjoni atrijsali, takikardja, *disturb fil-qalb	*insuffiċjenza ventrikulari tax-xellug, *takikardja supraventrikulari, *takikardja ventrikulari, *angina, *iskemija mijokardijaka, bradikardja	disturbi kardijaċi severi ^{5 u 7}	insuffiċjenza tal-qalb ^{5 u 7}	
Disturbi vaskulari		pressjoni għolja, pressjoni ortostatika baxxa, pressjoni baxxa			vaskulite (primarjament fil-ġilda), vaskulite lewkoċitoklastika	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Bronkospazmu ⁵ , marda respiratorja, uġigh fis-sider, qtugħ ta' nifs, żieda fis-sogħla, rinite	ażżma, bronkolite obliterans, disturb fil-pulmun, ipoxja	marda tal-interstizju tal-pulmun ⁸	insuffiċjenza respiratorja ⁵	infiltrati fil-pulmun
Disturbi gastro-intestinali	tqalligh	rimettar, dijarea, uġigh addominali, disfaġja, stomatite, stitikezza, dispepsja, anoressija, irritazzjoni fil-griżmejn	tkabbir tal-addome		perforazzjoni gastro-intestinali ⁸	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	ħakk, raxx, *alopeċja	urtikarja, għaraq, għaraq bil-lejl, *disturb fil-ġilda			reazzjonijiet bl-imsiemer severi fil-ġilda, sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi tossika tal-epidermi de (sindrome ta' Lyell) ⁸	
Disturbi muskolu-skeltrali u tattessut konnettiv		ipertonja, mijaġġja, artroalġja, uġigh fid-dahar, uġigh fl-ghonq, uġigh				
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja					insuffiċjenza tal-kliwi ⁵	
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	deni, dehxa ta' bard, astenja, uġigh ta' ras	uġigh tat-tumur, fwawar, thossok ma' tiflaħx, sindrome ta' riħ, *għeja, *tregħid, *insuffiċjenza ta' hafna organi ⁵	uġigh fis-sit tal-infuzjoni			
Investigazzjonijiet	livelli mnaqqsa ta' IgG					

Klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux maghrufa
--	--------------	--------	-------------	------	------------	---------------

Għal kull terminu, l-għadd tal-frekwenza kien ibbażat fuq reazzjonijiet ta' kull grad (minn hfiel sa severi), hfiel għat-termini mmarkati b'"+" fejn l-għadd tal-frekwenza kien ibbażat biss fuq reazzjonijiet severi (kriterji komuni tat-tossicità ta' NCI $\geq$ grad 3). Kienet irrappurtata biss l-ogħla frekwenza osservata fil-provi.

¹ tinkludi riattivazzjoni u infezzjonijiet primarji; frekwenza ibbażata fuq kors ta' R-FC f'CLL li reġgħet tfaċċat/refrattarja

² ara wkoll is-sezzjoni infezzjoni taht

³ osservata waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq

⁴ ara wkoll is-sezzjoni reazzjonijiet ematoloġiċi avversi taht

⁵ ara wkoll is-sezzjoni reazzjonijiet relatati mal-infużjoni taht. Każijiet fatali rrappurtati b'mod rari

⁶ sinjali u sintomi ta' newropatija kranjali. Sehħew fi żminijiet differenti sa diversi xhur wara t-tmiem tat-terapija b'rituximab

⁷ osservati l-aktar f'pazjenti b'kundizzjoni tal-qalb minn qabel u/jew kimoterapija kardjotossika u kienu assoċjati l-aktar ma' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

⁸ inklud każijiet fatali

It-termini li ġejjin kienu rrappurtati bħala avvenimenti avversi waqt provi kliniċi, iżda kienu rrappurtati b'incidenza simili jew aktar baxxa fil-gruppi b'rituximab meta mqabbel mal-gruppi ta' kontroll: ematotossicità, infezzjoni newtropenika, infezzjoni fl-apparat urinarju, disturb sensorjali, deni.

Sinjali u sintomi li jissuggerixxu reazzjoni relatata mal-infużjoni kienu rrappurtati f'aktar minn 50% tal-pazjenti fi provi kliniċi, u fil-biċċa l-kbira dehru waqt l-ewwel infużjoni, normalment fl-ewwel siegħa jew sagħtejn. Dawn is-sintomi prinċipalment kienu deni, dehxa ta' bard u tertir. Sintomi oħra inkludew fwawar, angjoedima, bronkospazmu, rimettar, tqalligh, urtikarja/raxx, gheja, uġigh ta' ras, irritazzjoni fil-griżmejn, rinite, ħakk, uġigh, takikardja, pressjoni għolja, pressjoni baxxa, qtugh ta' nifs, dispepsja, astenja u karatteristiċi tas-sindrome tal-lisi tat-tumur. Reazzjonijiet severi relatati mal-infużjoni (bħal bronkospazmu, pressjoni baxxa) sehħew f'mhux aktar minn 12% tal-każijiet. Reazzjonijiet oħra rrappurtati f'xi każijiet kienu infart mijokardijaku, fibrillazzjoni atrijali, edima pulmonari u tromboċitopenija reversibbli akuta. Rkadar ta' kondizzjonijiet kardijaċi eżistenti minn qabel bħal angina pectoris jew insufficjenza tal-qalb kongestiva jew disturbi kardijaċi severi (insufficjenza tal-qalb, infart mijokardijaku, fibrillazzjoni atrijali), edima pulmonari, insufficjenza ta' hafna organi, sindrome tal-lisi tat-tumur, sindrome tar-reħa ta' cytokine, insufficjenza tal-kliewi, u insufficjenza respiratorja kienu rrappurtati bi frekwenza aktar baxxa jew bi frekwenza mhux maghrufa. L-incidenza ta' sintomi relatati mal-infużjoni naqset b'mod sostanzjali b'infużjonijiet sussegwenti u hija < 1% tal-pazjenti mat-tmien ciklu ta' kura li tinkludi 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 biss f'minoranza ta' pazjenti.

Infezzjonijiet lokalizzati ta' candida kif ukoll Herpes zoster kienu rrappurtati f'incidenza oghla fil-grupp li kien fih rituximab tal-istudji randomised. Infezzjonijiet severi kienu rrappurtati f'madwar 4% tal-pazjenti kkurati b'rituximab bħala monoterapija. Waqt kura ta' manteniment b'rituximab sa sentejn, kienu osservati frekwenzi globalment oghla ta' infezzjonijiet, inklud infezzjonijiet ta' grad 3 jew 4, meta mqabbel mal-osservazzjoni. Ma kienx hemm tossicità kumulattiva f'termini ta' infezzjonijiet irrappurtata fuq perjodu ta' kura ta' sentejn. Barra dan, infezzjonijiet virali serji oħra, godda, attivazzjoni mill-ġdid jew irkadar, li whud minnhom kienu fatali, ġew irrappurtati b'kura b'rituximab. Il-maġġoranza ta' pazjenti kienu rċewew rituximab flimkien ma' kimoterapija jew bħala parti minn trapjant ematopoetiku ta' ċelluli staminali. 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 (leukoencefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*)), enterovirus (meningoencefalite) u virus tal-epatite C (ara sezzjoni 4.4). Fi provi kliniċi kienu rrappurtati wkoll każijiet ta' PML fatali li sehħew wara l-progressjoni tal-marda u kura mill-ġdid. Kienu rrappurtati każijiet ta' riattivazzjoni tal-epatite B, li l-maġġoranza tagħhom sehħew f'pazjenti li rċewew rituximab flimkien ma' kimoterapija ċitotossika. F'pazjenti b'CLL li reġgħet tfaċċat/refrattarja, l-incidenza ta' infezzjoni ta' epatite B ta' grad 3/4 (riattivazzjoni u infezzjoni primarja) kienet ta' 2% f'R-FC vs 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 ġimghat, anormalitajiet ematoloġiċi sehhew f'minoranza ta' pazjenti u normalment kienu ħfief u reversibbli. Newtropsenja severa (grad 3/4) kienet irrappurtata f'4.2%, anemija f'1.1% u tromboċitopenija f'1.7% tal-pazjenti. Waqt kura ta' manteniment b'rituximab sa sentejn, lewkopenija (5% vs 2%, grad 3/4) u newtropsenja (10% vs 4%, grad 3/4) kienu rrappurtati f'incidenza oghla meta mqabbel mal-osservazzjoni. L-incidenza ta' tromboċitopenija kienet baxxa (< 1%, grad 3/4) u ma kinitx differenti bejn il-gruppi ta' kura. Waqt il-kors ta' kura fi studji b'rituximab flimkien ma' kimoterapija, lewkopenija ta' grad 3/4 (R-CHOP 88% vs CHOP 79%, R-FC 23% vs FC 12%), newtropsenja (R-CVP 24% vs CVP 14%; R-CHOP 97%, vs CHOP 88%, R-FC 30% vs FC 19% f'CLL mhux ikkurata minn qabel), panċitopenija (R-FC 3% vs FC 1% f'CLL mhux ikkurata minn qabel) normalment kienu rrappurtati bi frekwenza oghla meta mqabbel ma' kimoterapija waħedha. Madankollu, l-incidenza oghla ta' newtropsenja f'pazjenti kkurati b'rituximab u kimoterapija ma kinitx assoċjata ma' incidenza oghla ta' infezzjonijiet u infestazzjonijiet meta mqabbel ma' pazjenti kkurati b'kimoterapija waħedha. Studji dwar CLL mhux ikkurata minn qabel u li reġġet tfaċċat/refrattarja stabbilew li f'sa 25% tal-pazjenti kkurati b'R-FC in-newtropsenja kienet imtawwla (definita bħala għadd ta' newtrofilu li baqa taħt $1 \times 10^9/L$ bejn jum 24 u jum 42 wara l-aħħar doża) jew seħhet b'bidu ttardjat (definita bħala għadd ta' newtrofilu taħt $1 \times 10^9/L$ aktar tard minn 42 ġurnata wara l-aħħar doża f'pazjenti bl-ebda newtropsenja mtawwla minn qabel jew li rkupraw qabel jum 42) wara kura b'rituximab flimkien ma' FC. Ma kienx hemm differenzi rrappurtati għall-incidenza ta' anemija. Kienu rrappurtati xi każijiet ta' newtropsenja ttardjata li sehhew aktar minn erba' ġimghat wara l-aħħar infużjoni ta' rituximab. Fl-istudju primarju dwar CLL, pazjent fl-istadju Binet C kellhom aktar avvenimenti avversi fil-grupp R-FC meta mqabbel mal-grupp FC (R-FC 83% vs. FC 71%). Fl-istudju dwar CLL li reġġet tfaċċat/refrattarja, kienet irrappurtata tromboċitopenija ta' grad 3/4 fi 11% tal-pazjenti fil-grupp ta' R-FC meta mqabbel ma' 9% tal-pazjenti fil-grupp ta' FC.

Fi studji dwar rituximab f'pazjenti b'makroglobulinimja ta' Waldenstrom, ġew osservati żjiediet temporanji fil-livelli ta' IgM fis-serum wara l-bidu tal-kura, 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

Waqt il-provi kliniċi b'monoterapija b'rituximab, reazzjonijiet kardjovaskulari kienu rrappurtati fi 18.8% tal-pazjenti u l-aktar avvenimenti rrappurtati b'mod frekwenti kienu pressjoni baxxa u pressjoni għolja. Kienu rrappurtati każijiet ta' aritmija ta' grad 3 jew 4 (inkluż takikardija ventrikulari u supraventrikulari) u aġina pectoris waqt l-infużjoni. Waqt kura ta' manteniment, l-incidenza ta' disturbi kardijaċi ta' grad 3/4 kienet komparabbli bejn pazjenti kkurati b'rituximab u l-osservazzjoni. Avvenimenti kardijaċi kienu rrappurtati bħala avvenimenti avversi severi (inkluż fibrillazzjoni atriġali, infart mijokardijaku, insuffiċjenza ventrikolari tax-xellug, iskemija mijokardijaka) f'3% tal-pazjenti kkurati b'rituximab meta mqabbel ma' < 1% fuq osservazzjoni. Fi studji li vvalutaw rituximab flimkien ma' kimoterapija, l-incidenza ta' aritmiji kardijaċi ta' grad 3 u 4, l-aktar aritmiji supraventrikolari bħal takikardija u tahbit irregolari/fibrillazzjoni atriġali, kienu oghla 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-kuntast ta' infużjoni ta' rituximab jew kienu assoċjati ma' kudizzjonijiet li jippreddisponu 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 CHOP fl-incidenza 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-incidenza 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 reġġet tfaċċat/refrattarja (4% R-FC, 4% FC).

Sistema respiratorja

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

Disturbi newroloġiċi

Waqgħ il-perjodu ta' kura (fażi ta' kura ta' induzzjoni li tinkludi R-CHOP għal mhux aktar minn tmien ċikli), erba' pazjenti (2%) iġurati b'R-CHOP, kollha b'fatturi ta' riskju kardjovaskulari, kelliom esperjenza ta' inċidenti ċerebrovaskulari tromboembolitiċi waqt l-ewwel ċiklu ta' kura. Ma kien hemm l-ebda differenza bejn il-gruppi ta' kura fl-inċidenza ta' avvenimenti tromboembolitiċi oħra.

B'kuntrast, tliet pazjenti (1.5%) fil-grupp ta' CHOP kelliom avvenimenti ċerebrovaskulari li koll 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/refrattarja (3% R-FC, 3% FC).

Kienu rappurtati każijiet ta' sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES) / sindrome ta' lewkoenċefalopatija posterjuri reversibbli (RPLS). Sinjali u sintomi jinkludu disturbi fil-vista, uġiħ ta' ras, aċċessjonijiet u bidla fl-istat mentali, bi jew mingħajr pressjoni għolja fl-istess waqt. Dijanjosi ta' PRES/RPLS teħtieġ konferma permezz ta' xbihat tal-moħħ. Il-każijiet irrappurtati kelliom fatturi ta' riskju rikonoxxuti għall PRES/RPLS, inkluż il-marda sottostanti tal-pazjent, pressjoni għolja, terapija immunosoppressiva u/jew kimoterapija.

Disturbi gastro-intestinali

Perforazzjoni gastro-intestinali li f'xi każijiet wasslet għall-mewt kienet osservata f'pazjenti li rċevew rituximab għall-kura ta' limfoma mhux ta' Hodgkin. Fil-maġġoranza ta' dawn il-każijiet, rituximab ingħata flimkien ma' kimoterapija.

Livelli ta' IgG

Fil-prova klinika li vvalutat kura ta' manteniment b'rituximab f'limfoma follikulari li rkadat jew reġgħet tfaċċat, livelli medjana ta' IgG kien taħt il-limitu l-baxx tan-normal (LLN) (< 7 g/L) wara l-kura 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' kura ta' sentejn, filwaqt li naqas fil-grupp ta' osservazzjoni (36% wara sentejn).

Numru żgħir ta' każijiet spontani u fil-letteratura ta' ipogammaglobulinemija kienu osservati f'pazjenti pedjatriċi kkurati b'rituximab, f'xi każijiet severi u li jeħtieġu terapija fit-tul ta' sostituzzjoni tal-immunoglobulina. Il-konsegwenzi ta' tnaqqis fit-tul taċ-ċellula B f'pazjenti pedjatriċi mhux magħrufa.

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 rappurtati b'mod rari ħafna.

Sottopopolazzjonijiet ta' pazjenti - monoterapija ta' rituximab

Anzjani (≥ 65 sena):

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

Bulky disease

Kien hemm inċidenza oġħla ta' ADRs ta' grad 3/4 f'pazjenti b'*bulky disease* meta mqabbel ma' pazjenti mingħajr *bulky disease* (25.6% vs 15.4%). L-inċidenza ta' ADRs ta' kull grad kienet simili f'dawn iż-żewġ gruppi.

Kura mill-ġdid

Il-perċentwal ta' pazjenti li rappurtaw ADRs wara kura mill-ġdid b'aktar korsijiet ta' rituximab kien simili għall-perċentwal ta' pazjenti li rappurtaw ADRs wara li kienu esposti fil-bidu (kwalkunkwe grad u ADRs ta' grad 3/4).

Sottopopolazzjonijiet ta' pazjenti – rituximab bħala terapija kkombinata

Anzjani (≥ 65 sena):

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

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

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

Il-profil tas-sigurtà ta' rituximab f'pazjenti pedjatriċi (minn età ta' ≥ 6 xhur sa < 18-il sena) b'DLBCL/BL/BAL/BLL pożittivi għal CD20 fi stadju avanzat li ma kinix 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 (inkluż 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 tagħrif 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) moderata sa severa huwa miġbur fil-qosor fis-sezzjonijiet taħt. Fi provi kliniċi aktar minn 3,100 pazjent irċevew mill-anqas kors wiehed ta' kura u kienu segwiti għal perjodi li varjaw minn 6 xhur għal aktar minn 5 snin; madwar 2,400 pazjent irċevew żewġ korsijiet jew aktar ta' kura, b'aktar minn 1,000 pazjent li rċevew 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 rċevew 2 x 1,000 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 rċevew ukoll kura bi prednisone orali għal 15-il jum.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Reazzjonijiet avversi huma mnizzla fit-Tabella 4. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), 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 ħafna (< 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 mnizzla l-ewwel.

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 sehhew 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 rrapportati lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) (ara sezzjoni 4.4) u reazzjoni li tixbaħ lill-marda tas-serum.

Tabella 4 Sommarju ta' reazzjonijiet avversi rrappurtati fi provi kliniċi jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suk li sehhew 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 Maghrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, infezzjonijiet fl-apparat urinarju	bronkite, sinožite, gastroenterite, tinea pedispedis			PML, attivazzjoni mill-gdid tal-epatite B	infezzjoni serja kkawżata minn virus ¹ , meningoencefalite enterovirali ²
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Newtropsenja ³		newtropsenja ttardjata ⁴	reazzjoni li tixbah lill-marda tas-serum	
Disturbi fis-sistema immuni	⁵ reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni (pressjoni għolja, tqalligh, raxx, deni, ħakk, urtikarja, irritazzjoni fil-griżmejn, fwawar, pressjoni baxxa, rinite, tertir, takikardija, gheja, uġigh orofaringali, edima periferali, eritema)		⁵ reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni (edima generalizzata, bronkospazmu, tharhir, edima fil-laringi, edima angjonewrotika, ħakk generalizzat, anafilassi, reazzjoni anafilattojda)			
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		iperkolesterolimja				
Disturbi psikjatriċi		depressjoni, ansjetà				
Disturbi fis-sistema nervuża	uġigh ta' ras	parasteżija, emigranja, sturdament, xjatika				
Disturbi fil-qalb				angina pectoris, fibrillazzjoni atrijali, insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardijaku	tahbit mhux normali tal-qalb li ġej mill-atriju	
Disturbi gastro-intestinali		dispepsja, dijarea, rifluss gastro-esofagali, 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 ⁶	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		artralġja / uġigh muskolu-skeletrali, osteoartrite, bursite				
Investigazzjonijiet	livelli mnaqqsa ta' IgM ⁶	livelli mnaqqsa ta' IgG ⁶				

Klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux Maghrufa
--	--------------	--------	-------------	------	------------	---------------

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-infuzjoni. Ara wkoll reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni hawn taht. IRRs jistgħu 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' kura huma assoċjati ma' profil simili ta' ADR għal dak osservat wara l-ewwel esponiment. Wara l-ewwel esponiment għal rituximab, ir-rata tal-ADRs 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' kura), irkadar ta' RA u infezzjonijiet, li kollha kienu aktar frekwenti fl-ewwel 6 xhur ta' kura.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni

Fi studji kliniċi, l-aktar ADRs frekwenti wara t-tehid ta' rituximab kienu IRRs (irreferi għal Tabella 4). Fost 3,189 pazjent kkurat b'rituximab, 1,135 (36%) kellhom esperjenza ta' mill-inqas IRR waħda b'733/3,189 (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 b'glukokortikoidi fil-vina naqqset b'mod sinifikanti l-inċidenza u s-severità tal-IRR (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq kienu rrapportati IRRs severi b'riżultat fatali.

Fi prova maħsuba biex tiġi evalwata s-sigurtà ta' infużjoni aktar mgħaġġla ta' rituximab f'pazjenti b'artrite reumatika, 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, tipi u severità ta' IRRs kienu konsistenti ma' dak osservat storikament. Ma kinux osservati IRRs serji.

Infezzjonijiet

Ir-rata globali ta' infezzjoni rrapportata 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 urinarju. L-inċidenza ta' infezzjonijiet, li kienu serji jew li kienu jehtieġu antibijotiċi ġol-vina 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 (inkluz pnemonja) kienu rrapportati b'inċidenza simili fil-gruppi b'rituximab meta mqabbel mal-gruppi ta' kontroll.

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

Wara l-użu ta' rituximab għall-kura ta' mard awtoimmuni kienu rrapportati każijiet ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) b'riżultat fatali. Dan jinkludi artrite reumatika u mard awtoimmuni *off-label* ieħor, inkluz Lupus Eritematosus Sistemika (SLE) u vaskulite.

F'pazjenti b'limfoma mhux ta' Hodgkin li 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'artrite reumatika 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 kkurati b'rituximab meta mqabbel ma' 1.3 għal kull 100 sena ta' pazjent f'pazjenti kkurati bil-plaċebo. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti li kellhom esperjenza ta' reazzjonijiet kardijaċi (kollha jew serji) ma żdiedux 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*). Sinjali u sintomi jinkludu disturbi fil-vista, uġiġħ ta' ras, aċċessjonijiet u stat mentali mibdul, bi jew mingħajr pressjoni għolja fl-istess waqt. Dijanjożi ta' PRES/RPLS tehtieg 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.

Newtropenija

Avvenimenti ta' newtropenija li l-maġġoranza tagħhom kienu temporanji u ħfief jew moderati fis-severità kienu osservati b'kura b'rituximab. Newtropenija tista' sseħħ diversi xhur wara l-ġħoti ta' rituximab (ara sezzjoni 4.4).

F'perijodi kkontrollati bil-plaċebo tal-provi kliniċi, 0.94% (13/1382) tal-pazjenti kkurati b'rituximab u 0.27% (2/731) tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo żviluppaw newtropenija severa.

Avvenimenti newtropeniċi, inkluż newtropenija severa, ttardjata u persistenti, ġew irrappurtati b'mod rari fl-isfond ta' wara t-tqegħid fis-suq, li wħud 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

Ipgammaglobulinimja (IgG jew IgM taħt il-limitu l-aktar baxx tan-normal) ġiet osservata f'pazjenti b'RA kkurati b'rituximab. Ma kien hemm l-ebda rata miżjuda ta' infezzjonijiet globali jew infezzjonijiet serji wara żvilupp 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 kkurati b'rituximab, f'xi każijiet severi u li jehtieġu terapija fit-tul ta' sostituzzjoni tal-immunoglobulina. Il-konsegwenzi ta' tnaqqis fit-tul taċ-ċellula B f'pazjenti pedjatriċi mhux magħrufa.

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

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-ġimgħa għal 4 ġimgħat) u glukokortikojdi (ara sezzjoni 5.1).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

L-ADRs elenkati f'Tabella 5 kienu l-avvenimenti avversi kollha li seħħew b'incidenza ta' $\geq 5\%$ fil-grupp ta' rituximab u bi frekwenza oġġla mill-grupp ta' paragon.

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

Klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA Reazzjoni avversa	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	7%
Bronkite	5%
Herpes zoster	5%
Nażofaringite	5%
Infezzjoni serja kkawżata minn virus ^{1, 2}	mhux magħrufa
Meningoencefalite enterovirali ¹	mhux magħrufa
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Tromboċitopenija	7%
Disturbi fis-sistema immuni	
Sindrome tar-reħa ta' ċitokina	5%
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Iperkalimja	5%
Disturbi psikjatriċi	
Insomnja	14%
Disturbi fis-sistema nervuża	
Sturdament	10%
Rogħda	10%
Disturbi vaskulari	
Pressjoni għolja	12%
Fwawar	5%
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Sogħla	12%
Qtugħ ta' nifs	11%
Epistassi	11%
Kongestjoni fl-immieħer	6%
Disturbi gastrointestinali	
Dijarea	18%
Dispepsja	6%
Stitikezza	5%
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Akne	7%
Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Spazmi fil-muskoli	18%
Artralġja	15%
Uġiħ fid-dahar	10%
Debbulizza fil-muskoli	5%
Uġiħ muskoluskelettriku	5%
Uġiħ fl-estremittajiet	5%
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Edima periferali	16%
Investigazzjonijiet	
Emoglobina mnaqqsa	6%

¹ Osservata waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid 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-tqeghid fis-suq.

Klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA Reazzjoni avversa tal-medicina	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Bronkite	14%
Rinite	5%
Infezzjoni serja kkawżata minn virus ^{1, 2}	mhux magħrufa
Meningoenċefalite enterovirali ¹	mhux magħrufa
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Deni	9%
Marda tixbah lill-influwenza	5%
Edima periferali	5%
Disturbi gastro-intestinali	
Dijarea	7%
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Qtugħ ta' nifs	9%
Korrimient, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ³	12%
¹ Osservata waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid 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	

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 rappurtati bl-aktar mod komuni meqjusa bħala ADRs 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 wiehed f'25 pazjent pedjatriku b'GPA jew MPA attivi u severi. Il-perjodu globali tal-istudju kien jikkonsisti f'fażi ta' induzzjoni tar-remissjoni ta' 6 xhur b'segwitu ta' mill-inqas 18-il xahar, sa mhux aktar minn 4.5 snin b'kollox. Matul il-fażi ta' segwitu, rituximab nghata 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-ADRs kienu kkunsidrati bħala l-avvenimenti avversi kollha li seħhew f'incidenza ta' $\geq 10\%$. Dawn kienu jinkludu: infezzjonijiet (17-il pazjent [68%] fil-fażi ta' induzzjoni tar-remissjoni; 23 pazjent [92%] fil-perjodu globali tal-istudju), IRRs (15-il pazjent [60%] fil-fażi ta' induzzjoni tar-remissjoni; 17-il pazjent [68%] fil-perjodu globali tal-istudju), u dardir (4 pazjenti [16%] fil-fażi 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-fażi ta' induzzjoni tar-remissjoni.

Il-profil tas-sigurtà ta' rituximab f'pazjenti pedjatriki 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 definiti bħala kwalunkwe avveniment avvers li seħh fi żmien 24 siegħa wara infużjoni u li huwa meqjus bħala relatat mal-infużjoni mill-investigaturi fil-popolazzjoni ta' sigurtà. Mid-99 pazjent kienu kkurati b'rituximab u 12 (12%) kellhom mill-inqas IRR wiehed. L-IRRs kollha kienu ta' Grad CTC 1 jew 2. L-IRRs l-aktar komuni kienu jinkludu sindrome tar-reħa ta' ċitokina, fwawar, irritazzjoni fil-griżmejn, u roġħda. Rituximab ingħata flimkien ma' glukokortikoidi fil-vini li jistgħu jnaqqsu l-incidenza u s-severità ta' dawn l-avvenimenti.

F l-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-oġġla matul jew wara l-ewwel infużjoni (9%) u naqqset ma' infużjonijiet sussegwenti (<4%).

Fil-prova klinika f'pazjenti pedjatriki b'GPA jew MPA, l-IRRs irrappurtati kienu osservati b'mod predominanti mal-ewwel infużjoni (8 pazjenti [32%]), u mbagħad 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 rrappurtati matul il-fażi ta' induzzjoni tar-remissjoni kienu: uġiġħ ta' ras, raxx, rinorea u deni (8%, għal kull sintomu). Is-sintomi ta' IRRs osservati kienu simili għal dawk magħrufa fil-pazjenti adulti b'GPA jew MPA ttrattati b'rituximab. Il-maġġoranza tal-IRRs kienu ta' Grad 1 u Grad 2, kien hemm żewġ IRRs mhux serji ta' Grad 3, u ma giet irrappurtata l-ebda IRR ta' Grad 4 jew 5. Giet irrappurtata IRR serja ta' Grad 2 waħda (edima ġeneralizzata li għaddiet mat-trattament) f'pazjent wiehed (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 irrappurtata 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-incidenza 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-tqegħid fis-suq, kienu rrapportati infezzjonijiet serji kkawżati minn virus f'pazjenti b'GPA/MPA ttrattati b'rituximab.

Tumuri malinni

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA, l-inċidenza ta' tumuri malinni f'pazjenti kkurati 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' visti ta' wara). Fuq il-bażi ta' proporzjonijiet ta' inċidenza standardizzati, l-inċidenza ta' tumuri malinni tidher li hija simili għal dak irrappurtat qabel f'pazjenti b'vaskulite assoċjata ma' ANCA.

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

Reazzjonijiet 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 tal-atriju (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*). Sinjali u sintomi jinkludu disturbi fil-vista, uġiġħ ta' ras, aċċessjonijiet u stat mentali mibdul, bi jew mingħajr pressjoni għolja fl-istess waqt. Dijanjożi 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 irrappurtati 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 l-aktar baxx 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.

Fl-Istudju 2 dwar GPA/MPA, matul il-prova kollha ma giet 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 rappurtaw 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 rċewew 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 mhumiex magħrufa.

Newtropenija

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

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

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 rappurtati b'mod rari ħafna.

Esperjenza b'pempfigus vulgaris

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'pempfigus vulgaris gie studjat fi studju ta' Fażi 3, randomizzata, ikkontrollat, b'aktar minn ċentru wieħed, open-label f'pazjenti b'pempfigus li kien jinkludi 38 pazjent b'pempfigus vulgaris (PV) mħalltin għall-grupp ta' rituximab (l-Istudju 1 dwar PV). Il-pazjenti randomised għall-grupp ta' rituximab rċewew 1,000 mg ġol-vina inizjali fil-Jum 1 tal-Istudju u t-tieni 1,000 mg ġol-vina fil-Jum 15 tal-Istudju. Dożi ta' manteniment ta' 500 mg ġol-vina ingħataw fix-xhur 12 u 18. Il-pazjenti setgħu jirċievu 1,000 mg ġol-vina 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 wieħed li evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' rituximab meta mqabbel ma' mycophenolate mofetil (MMF) f'pazjenti b'PV moderata sa severa li kienu jeħtieġu kortikosteroidi orali, 67 pazjent b'PV irċewew trattament b'rituximab (fil-bidu b'doża ta' 1000 mg ġol-vina fil-Jum 1 tal-Istudju u wara b'doża ta' 1000 mg ġol-vina fil-Jum 15 tal-Istudju ripetuta fil-Ġimgħat 24 u 26) sa 52 ġimgħa (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

Ir-reazzjonijiet avversi mill-Istudji 1 u 2 dwar PV huma ppreżentati fit-Tabella 7. Fl-Istudju 1 dwar PV, l-ADRs kienu ddefiniti bħala avvenimenti avversi li seħhew 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 sa xahar 24. L-ebda pazjent ma rtira minhabba ADRs fl-Istudju 1. Fl-Istudju 2 dwar PV, l-ADRs kienu ddefiniti bħala avvenimenti avversi li seħhew 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} Meningoencefalite 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	Uġigh ta' ras	Sturdament	
Disturbi fil-qalb		Takikardija	
Disturbi gastrointestinali		Uġigh fin-naħa ta' fuq tal-addome	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja	Hakk Urtikarja Disturb fil-ġilda	
Disturbi muskoluskelettriċi, tat-tessuti konnettivi u tal-ghadam		Uġigh muskoluskelettriku Artralġja Uġigh fid-dahar	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Gheja kbira Astinja Deni	
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ³		

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

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

Fl-Istudju 2 dwar PV, IRRs sehħew primarjament mal-ewwel infużjoni u l-frekwenza ta' IRRs tnaqqset ma' infużjonijiet sussegwenti: 17.9%, 4.5%, 3% u 3% tal-pazjenti kellhom IRRs mal-ewwel, it-tieni, it-tielet u r-raba' infużjoni, rispettivament. Fi 11/15-il pazjent li kellhom mill-inqas IRR waħda, l-IRR kienu ta' Grad 1 jew 2. F'4/15-il pazjent, kienu rappurtati IRRs ta' Grad ≥3 u wasslu għall-waqfien tat-trattament b'rituximab; tlieta mill-erba' pazjenti kellhom IRRs serji (ta' periklu għall-ħajja). IRRs serji sehħew mal-ewwel (2 pazjenti) jew it-tieni (pazjent wieħed) 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*, trombożi infettiva, infezzjoni fl-ispazju bejn id-diski vertebrali, infezzjoni fil-pulmun u sepsis ikkawżata minn *Staphylococcus*) u pazjent wieħed (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-tqegħid fis-suq, kienu rrapportati infezzjonijiet serji kkawżati minn virus f'pazjenti b'PV ittrattati b'rituximab.

Anormalitajiet tal-laboratorju

Fl-Istudju 2 dwar PV, fil-grupp ta' rituximab, ġew osservati b'mod komuni ħafna wara l-infużjoni tnaqqis temporanju fl-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 ġol-vina qabel il-medikazzjoni.

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

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 ieoħr 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 rrapporti 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, kodiċi ATC:

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

Rituximab 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 ematopoetiċi, ċelluli pro-B, ċelluli tal-plażma normali jew tessuti normali oħrajn. Dan l-antigen ma jinternalizzax wara l-irbit tal-antikorp u ma jinqalax mill-wieċ taċ-ċellula. CD20 ma jiċċirkolax fil-plażma bħala antigen liberu u, għaldaqstant, ma jikkompertix għall-irbit tal-antikorp.

Il-partiFab ta' rituximab tintrabat mal-antigen CD20 fuq limfoċiti B u l-parti Fc tkun tista' tqabbaad funzjonijiet li jaffettwaw l-immunità sabiex iservu ta' medjaturi fil-lisi taċ-ċellula B. Il-mekkanizmi possibbli ta' lisi taċ-ċellula *effector-mediated* jinkludu ċitotossicità dipendenti mill-komplimentari (CDC) li tirriżulta minn irbit ta' C1q, u ċitotossicità ċellulari dipendenti fuq l-antikorp (ADCC) medjata mir-riċetturi Fcγ, wieħed jew aktar, fuq il-wieċ tal-granuloċiti, makrofagi u ċelluli NK. L-irbit ta' Rituximab mal-antigen CD20 fuq il-limfoċiti B wera wkoll li jwassal għall-mewt taċ-ċelluli permezz ta' apoptosi.

L-għadd ta' ċelluli B periferali niżel taht in-normal wara t-tehid tal-ewwel doża ta' rituximab. Fil-pazjenti kkurati għal tumuri ematoloġiċi malinni, l-irkupru ta' ċellula B beda fi żmien 6 xhur mill-kura u ġeneralment reġa' lura għal-livelli normali fi żmien 12-il xahar wara li tlestiet it-terapija, għalkemm f'xi pazjenti dan jista' jdum aktar (sa hin ta' rkupru medjan ta' 23 xahar wara terapija ta' induzzjoni). F'pazjenti morda bl-artrite reumatika, tnaqqis immedjat taċ-ċelluli B fid-demem periferali ġie osservat wara żewġ infużjonijiet ta' 1,000 mg rituximab separati b'intervall ta' 14-il jum. L-għadd ta' ċelluli B fid-demem periferali jibda jiżdied minn ġimgħa 24 u evidenza ta' popolazzjoni mill-ġdid hija osservata fil-maġġoranza tal-pazjenti sa ġimgħa 40, kemm jekk rituximab ngħata bħala monoterapija kif ukoll flimkien ma' methotrexate. Proporzjon żgħir ta' pazjenti kellhom tnaqqis fit-tul taċ-ċelluli B periferali li dam sentejn jew iktar wara l-aħħar doża tagħhom ta' rituximab. F'pazjenti b'GPA jew MPA, in-numru ta' ċelluli B fid-demem periferali naqas għal < 10 ċelluli/μL 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 taċ-ċelluli B, b'għadd ta' > 10 ċelluli/μL wara 12-il xahar, li żdiedu sa 87% tal-pazjenti wara 18-il xahar.

L-Esperjenza klinika f'limfoma mhux ta' Hodgkin u f'lewkimja limfoċitika kronika

Limfoma follikulari

Monoterapija

Kura inizjali, darba fil-ġimgħa għal 4 doži

Fil-prova pivali, 166 pazjent b'NHL taċ-ċellula B follikulari jew ta' grad baxx, kimoreżistenti jew li reġgħet tfaċċat ingħataw 375 mg/m² ta' rituximab bħala infużjoni fil-vini darba fil-ġimgħa għal erba' ġimgħat. Ir-rata ta' rispons ġenerali (ORR) fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata (ITT) kienet ta' 48% (CI_{95%} 41% - 56%) b'rispons komplut (CR) ta' 6% u rata ta' rispons parzjali (PR) ta' 42%. Il-medja taż-żmien previst għall-progresssjoni (TTP) għall-pazjenti li rrispondew kienet ta' 13.0-il xahar. F'analizi tas-sottogruppi, ORR kien oġġla f'pazjenti b'sottotipi istoloġiċi IWF B, Ċ u D kif ikkomparati mas-sottotip IWF A (58% kontra 12%), oġġla f'pazjenti li l-akbar leżjoni tagħhom kienet < 5 cm kontra > 7 cm fl-akbar dijametru (53% kontra 38%), u oġġla f'pazjenti li reġgħu esperjenzaw il-kimosensittività meta kkumparata ma' dawk li reġgħu esperjenzaw il-kimoreżistenza (definita bħala tul ta' rispons ta' < 3 xhur) (50% kontra 22%). ORR f'pazjenti trattati preċedement bi trapjant awtologu tal-mudullun (ABMT) kienet ta' 78% kontra 43% f'pazjenti mingħajr ABMT. L-eżatt, is-sess, il-grad tal-limfoma, id-dijanjożi inizjali, il-preżenza jew in-nuqqas ta' *bulky disease*, LDH normali jew għoli u l-preżenza ta' mard ektranodali 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, ikkumparati ma' 59% tal-pazjenti li ma' kellhomx involviment tal-mudullun ($p = 0.0186$). Din is-sejba ma kinitx appoġġjata minn analiżi tar-rigressjoni loġistika f'termini ta' stadji li fiha ġew identifikati l-fatturi segwenti bħala fatturi pronjoſtiċi: it-tip istoloġiku, il-pożittività għal bcl-2 fil-linja bażi, ir-reżistenza għall-ahħar kimoterapija u l-*bulky disease*.

Kura inizjali, darba fil-ġimgħa għal 8 dożi

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

Kura inizjali, bulky disease, darba fil-ġimgħa għal 4 dożi

F'gabra ta' informazzjoni komuni minn tliet provi, 39 pazjent b'NHL taċ-ċellula B follikulari jew ta' grad baxx, kimoreżistenti jew li reġgħet tfaċċat, jew b'*bulky disease* (leżjoni waħda ≥ 10 ċm fid-dijametru) ingħataw 375 mg/m² ta' rituximab bħala infużjoni fil-vini kull ġimgħa 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).

Kura mill-ġdid, darba fil-ġimgħa għal 4 dożi

Fi prova b'aktar minn ċentru wieħed, bi grupp wieħed, 58 pazjent b'NHL taċ-ċellula B follikulari jew ta' grad baxx, kimoreżistenti jew li reġgħet tfaċċat, li kienu laħqu għal rispons kliniku oġġettiv għal kors preċedenti ta' rituximab, ġew trattati mill-ġdid bi 375 mg/m² ta' rituximab bħala infużjoni fil-vini kull ġimgħa għal erba' dożi. Tlieta mill-pazjenti kienu ngħataw żewġ korsijiet ta' rituximab qabel ma dahl u għalhekk waqt l-istudju ingħataw it-tliet kors. Żewġ pazjenti ġew trattati mill-ġdid darbtejn fl-istudju. Għas-60 kura mill-ġdid fl-istudju, L-ORR kienet ta' 38% (CI_{95%} 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).

Kura inizjali, flimkien ma' kimoterapija

Fi prova klinika tat-tip open-label u randomised, total ta' 322 pazjent b'limfoma follikulari li ma kinux irċewew kura qabel ġew 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' kura. Total ta' 321 pazjent (162 R-CVP, 159 CVP) irċewew it-terapija u ġew analizzati għall-effikaċja. Iż-żmien medjan ta' visti ta' wara għall-pazjenti kien ta' 53 xahar. R-CVP wassal għal benefiċċju sinifikanti fuq CVP għall-punt finaliprimarju, iż-żmien sal-falliment tal-kura (27 xahar vs. 6.6 xhur, $p < 0.0001$, test log-rank). Il-proporzjon ta' pazjenti b'rispons tat-tumur (CR, CRu, PR) kien sinifikattivament oghla ($p < 0.0001$ test Chi-Square) fil-grupp ta' R-CVP (80.9%) milli fil-grupp ta' CVP (57.2%). Kura b'R-CVP tawwlet b'mod sinifikanti ż-żmien sal-progressjoni tal-marda jew sal-mewt meta mqabbel ma' CVP, 33.6 xhur u 14.7 xhur, rispettivament ($p < 0.0001$, test log-rank). Il-tul medjan ta' rispons kien 37.7 xhur fil-grupp ta' R-CVP u kien ta' 13.5 xhur fil-grupp ta' CVP ($p < 0.0001$, test log-rank).

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

Riżultati minn tliet provi randomised ohra 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 kruċjali mill-erba' studji kollha huma mqassra f'tabella 8.

Tabella 8 Sommarju ta' riżultati kruċjali minn erba' studji randomised ta' fażi III li

vvalutaw il-benefiċċju ta' rituximab ma' korsijiet differenti ta' kimoterapija f'limfoma follikulari

Studju	Kura, N	FU Medjan, Xhur	ORR, %	CR, %	TTF/PFS/EFS Medjani, 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 90 95 p = 0.016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	PFS medjan: 28.8 Ma ntlahaqx p < 0.0001	48 xahar 74 87 p = 0.0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IF N, 175	42	85 94	49 76	EFS medjan: 36 Ma ntlahaqx p < 0.0001	42 xahar 84 91 p = 0.029

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

Terapija ta' manteniment

Limfoma follikulari mhux ikkurata minn qabel

Fi prova prospettiva, open-label, internazzjonali, b'aktar minn ċentru wieħed, ta' fażi III, 1,193 pazjenti b'limfoma follikulari avanzata mhux ikkurata minn qabel irċewew terapija ta' induzzjoni b'R-CHOP (n = 881), R-CPV (n = 268) jew R-FCM (n = 44), skont l-għażla tal-investigaturi. Total ta' 1,078 pazjenti irrispondew għal terapija ta' induzzjoni, li minnhom 1,018 kienu randomised għal terapija ta' manteniment b'rituximab (n = 505) jew għal osservazzjoni (n = 513). Iż-żewġ gruppi ta' kura kienu b'bilanċjati tajjeb rigward il-karatteristiċi u l-istat tal-marda fil-linja bażi. Kura ta' manteniment b'rituximab kienet tikkonsisti 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 mir-randomization, f'pazjenti b'limfoma follikulari mhux ikkurati minn qabel, terapija ta' manteniment b'rituximab wasslet għal titjib klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti fil-punt finali primarju ta' sopravivenza minghajr progressjoni (PFS) evalwata mill-investigatur meta mqabbla ma' osservazzjoni (Tabella 9).

Kien osservat ukoll benefiċċju sinifikanti minn kura ta' manteniment b'rituximab għall-punti finali sekondarji ta' sopravivenza minghajr avvenimenti (EFS), żmien sal-kura li jmiss kontra l-limfoma (TNLT), żmien sal-kimoterapija li jmiss (TNCT) u rata ta' rispons globali (ORR) 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-rizultati tal-effikaċja għal manteniment b'rituximab kontra osservazzjoni fl-analiżi primarja definita 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 minghajr progressjoni	NR	NR	4.06 snin	10.49 sena

(medjana) valur p log-rank proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) tnaqgis tar-riskju	<0.0001 0.50 (0.39, 0.64) 50%	<0.0001 0.61 (0.52, 0.73) 39%
Effikaċja sekondarja Sopravivenza globali (medjana) valur p log-rank proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) tnaqgis tar-riskju	NR 0.7246 0.89 (0.45, 1.74) 11%	NR 0.7948 1.04 (0.77, 1.40) -6%
Sopravivenza mingħajr avveniment (medjana) valur p log-rank proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) tnaqgis tar-riskju	38 xahar NR <0.0001 0.54 (0.43, 0.69) 46%	4.04 snin 9.25 sena <0.0001 0.64 (0.54, 0.76) 36%
TNLT (medjan) valur p log-rank proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) tnaqgis tar-riskju	NR 0.0003 0.61 (0.46, 0.80) 39%	6.11-il sena NR <0.0001 0.66 (0.55, 0.78) 34%
TNCT (medjan) valur p log-rank proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) tnaqgis tar-riskju	NR 0.0011 0.60 (0.44, 0.82) 40%	9.32 sena 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% 74% <0.0001 2.33 (1.73, 3.15)	61% 79% <0.0001 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% 67% <0.0001 2.21 (1.65, 2.94)	53% 67% <0.0001 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.

Kura ta' manteniment b'rituximab ipprovdiet benefiċċju konsistenti fis-sottogruppi kollha ittestjati li kienu definiti 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 rrispettivament mill-kwalità ta' rispons għat-terapija ta' induzzjoni (CR, CRu jew PR). Analiżi esploratorja tal-benefiċċju ta' kura ta' manteniment wera effett anqas evidenti f'pazjenti anzjani (> 70 sena), madankollu id-daqsijiet tal-kampjuni kienu żgħar.

Limfoma follikulari li Rkadat/Reġgħet tfaċċat

Fi prova prospettiva, internazzjonali, tat-tip *open label*, b'aktar minn ċentru wieħed ta' fażi III, 465 pazjent b'limfoma follikulari li reġgħet tfaċċat/refrattarja ntgħażlu b'mod każwali fl-ewwel stadju għal terapija ta' induzzjoni b'CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; n = 231) jew rituximab flimkien ma' CHOP (R-CHOP, n = 234). Iż-żewġ gruppi ta' kura kienu bilanċjati tajjeb fir-rigward tal-karatteristiċi bażiċi u l-istat tal-marda. Total ta' 334 pazjent li kisbu remissjoni kompluta jew parzjali wara terapija ta' induzzjoni ġew randomised fi stadju ieħor għal terapija ta' manteniment b'rituximab (n = 167) jew osservazzjoni (n = 167). Il-kura ta' manteniment b'rituximab kienet tikkonsisti minn infużjoni wahda ta' rituximab f'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 għaž-żewġ partijiet tal-istudju. Wara żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 31 xahar għall-pazjenti randomised għall-fażi ta' induzzjoni, R-CHOP tejbet b'mod sinifikanti r-riżultat tal-pazjenti b'limfoma follikulari li reġgħet

tfacċat/refrattarja meta mqabbel ma' CHOP (ara Tabella 10).

Tabella 10 Fażi ta' induzzjoni: deskrizzjoni ġenerali tar-riżultati tal-effikaċja għal CHOP vs. R-CHOP (perjodu 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-listimi 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

Fil-każ tal-pazjenti randomised għall-fażi ta' manteniment tal-prova, il-perjodu medjan ta' osservazzjoni kien ta' 28 xahar mill-għażla każwali tal-manteniment. Il-kura ta' manteniment b'rituximab wasslet għal titjib klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti fil-punt finali primarju, PFS, (żmien mill-għażla każwali tal-manteniment sar-rikaduta, progressjoni tal-marda jew mewt) meta pparagunata ma' osservazzjoni waħedha ($p < 0.0001$ log-rank test). Il-PFS medjana kienet ta' 42.2 xhur fil-grupp ta' manteniment b'rituximab, ipparagunat ma' 14.3 xhur fil-grupp ta' osservazzjoni. Bl-użu ta' analiżi tar-rigressjoni cox, ir-riskju li jkunu esperjenzati mard progressiv jew mewt tnaqqas b'61% bil-kura ta' manteniment ta' rituximab meta mqabbel mal-osservazzjoni (CI ta' 95%; 45% - 72%). Stmati Kaplan-Meier —tar-rati mingħajr ta' progressjoni wara 12-il xahar kienu 78% fil-grupp ta' manteniment b'rituximab vs 57% fil-grupp ta' osservazzjoni. Analizi tas-sopravivenza globali kkonfermat il-vantaġġ sinifikanti ta' manteniment b'rituximab fuq l-osservazzjoni ($p = 0.0039$ test log-rank). Il-kura ta' manteniment b'rituximab naqqset ir-riskju ta' mewt b'56% (CI ta' 95%; 22% - 75%).

Tabella 11 Fażi ta' manteniment: deskrizzjoni ġenerali tar-riżultati tal-effikaċja rituximab vs. osservazzjoni (perjodu medjan ta' osservazzjoni ta' 28 xahar)

Parametru tal-Effikaċja	Stima Kaplan-Meier tal-perjodu medjan sa avveniment (xhur)			Tnaqqis tar-riskju
	Osservazzjoni (N = 167)	Rituximab (N = 167)	Log-rank valur p	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS)	14.3	42.2	< 0.0001	61%
Sopravivenza globali	NR	NR	0.0039	56%
Żmien sa kura ġdida kontra l-limfoma	20.1	38.8	< 0.0001	50%
Sopravivenza ħielsa mill-marda ^a	16.5	53.7	0.0003	67%
Analiżi 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: mhux milhuq; ^a: tapplika biss għall-pazjenti li kisbu CR

Il-benefiċċju tal-kura ta' manteniment b'rituximab gie kkonfermat fis-sottogruppi kollha kkonfermati, irrISPettivament mir-reġim ta' induzzjoni (CHOP jew R-CHOP) jew il-kwalità tar-rispons għall-kura ta' induzzjoni (CR jew PR) (tabella 11). Il-kura ta' manteniment b'rituximab tawlet b'mod sinifikanti l-PFS medjana fil-pazjenti li rrispondew għat-terapija ta' induzzjoni CHOP (PFS medjana ta' 37.5 xhur vs. 11.6 xhur, $p < 0.0001$) kif ukoll f'dawk li rrispondew għall-induzzjoni b'R-CHOP (PFS medjana ta' 51.9 xhur vs 22.1 xahar, $p = 0.0071$). Għalkemm is-sottogruppi kienu żgħar, il-kura ta' manteniment b'rituximab pprovdiet vantaġġ sinifikanti f'termini ta' sopravivenza globali kemm għall-pazjenti li

rrispondev għal CHOP kif ukoll għall-pazjenti li rrispondev għal R-CHOP, għalkemm huwa meħtieġ perjodu itwal ta' wara l-kura biex tiġi kkonfermata din l-osservazzjoni.

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

Fi prova tat-tip open label magħmula b'għażla każwali, total ta' 399 pazjent anzjani mhux trattati preċedentement (età —minn 60 sa 80 sena) b'limfoma taċ-ċellula B kbira mxerrda ngħataw kimoterapija CHOP standard (cyclophosphamide 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², vincristine 1.4 mg/m² sa massimu ta' 2 mg fl-ewwel ġurnata, u prednisolone 40 mg/m²/ġurnata fil-ġranet 1-5) kull 3 ġimgħat għal tmien ċikli, jew rituximab 375 mg/m² kif ukoll CHOP (R-CHOP). Rituximab kien amministrat fl-ewwel ġurnata taċ-ċiklu ta' kura.

L-analiżi finali tal-effikaċja kienet tinkludi l-pazjenti meħudin b'mod każwali kollha (197 CHOP, 202 R-CHOP), u kollha medja ta' tul ta' żmien ta' osservanza wara l-kura ta' madwar 31 xahar. Iż-żewġ gruppi ta' kura kienu bbilanċjati tajjeb fil-karatteristiċi bażiċi tal-mard u fl-istat tal-mard. L-analiżi finali kkonfermat li l-kura R-CHOP kienet assoċjata ma' titjib klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti fit-tul ta' żmien ta' sopravivenza mingħajr episodji (il-parametru primarju tal-effikaċja; fejn l-episodji kienu l-mewt, l-esperjenza ta' limfoma mill-ġdid jew il-progressjoni tagħha, jew il-bidu ta' kura ġdida kontra l-limfoma) ($p = 0.0001$). L-istimi Kaplan Meier tat-tul ta' żmien medjan ta' sopravivenza mingħajr episodji kienu ta' 35 xahar fil-grupp ta' R-CHOP ikkumparat ma' 13-il xahar fil-grupp ta' CHOP, li jirrappreżentaw tnaqqis tar-riskju ta' 41%. F'xahar 24, l-istimi ta' sopravivenza globali kienu ta' 68.2% fil-grupp ta' R-CHOP ikkumparati ma' 57.4% fil-grupp ta' CHOP. Analizi sussegwenti tat-tul tas-sopravivenza globali, imwettqa b'tul ta' żmien medjan ta' segwitu ta' 60 xahar, ikkonfermat il-benefiċċju tal-kura R-CHOP fuq dik b'CHOP ($p = 0.0071$), li tirrappreżenta tnaqqis ta' 32%.

L-analiżi tal-parametri sekondarji kollha (rati tar-rispons, sopravivenza mingħajr progressjoni, sopravivenza mingħajr mard, tul taż-żmien tar-rispons) ivverifikat l-effett tal-kura ta' R-CHOP meta kkumparat 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 tas-CHOP ($p = 0.0028$). Ir-riskju ta' progressjoni fil-mard 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, involvement tal-mudullun), il-proporzjon tar-riskju għal sopravivenza mingħajr episodji u ta' sopravivenza ġenerali (R-CHOP ikkumparat ma' CHOP) kienu inqas minn 0.83 u 0.95 rispettivament. R-CHOP gie assoċjat ma' titjib fir-riżultat kemm f'pazjenti b'riskju baxx kif ukoll f'dawk b'riskju għoli skont l-IPI aġġustat skont l-età.

Sejbiet kliniċi tal-laboratorju

Mis-67 pazjent evalwat għall-antikorp uman kontra l-ġrieden (HAMA), ma kien innutat l-ebda rispons. Mit-356 pazjent evalwat 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 pazjent li ma kienux ikkurati minn qabel u 552 pazjent b'CLL li reġgħet tfaċċat/refrattarja kienu randomised biex jirċievu kimoterapija ta' FC (fludarabine 25 mg/m², cyclophosphamide 250 mg/m², ġranet 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' kura sussegwenti. Pazjenti ma thallewx jidhlu fl-istudju dwar CLL li reġgħet tfaċċat/refrattarja jekk kienu kkurati minn qabel b'antikorpi monoklonali jew jekk kienu refrattarji (definit b'halla falliment li tinkiseb remissjoni parzjali għal tal-inqas 6 xhur) għal fludarabine jew xi analugu ta' nucleoside. Total ta' 810 pazjent (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 reġgħet tfaċċat/refrattarja (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-analiżi tas-sopravivenza globali wriet benefiċċju sinifikanti ta' kura b'R-FC fuq kimoterapija b'FC wahdu ($p = 0.0319$, 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 Kura preferita ta' lewkimja limfoċitika kronika
sommarju tar-riżultati tal-effikaċja għal rituximab flimkien ma' FC vs. 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)	Log-rank valur p	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS)	32.8	55.3	< 0.0001	45%
Sopravivenza globali	NR	NR	0.0319	27%
Sopravivenza mingħajr avveniment	31.3	51.8	< 0.0001	44%
Rata ta' rispons (CR, nPR, jew PR)	72.6%	85.8%	< 0.0001	n.a.
Rati ta' CR	16.9%	36.0%	< 0.0001	n.a.
Tul tar-rispons*	36.2	57.3	< 0.0001	44%
Sopravivenza ħielsa mill-marda (DFS)**	48.9	60.3	0.0520	31%
Żmien sa kura ġdida	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 Kura preferita 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)	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 reġġet tfaċċat/refrattarja, s-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 Kura ta' lewkimja limfoċitika kronika li reġġet tfaċċat/refrattarja – sommarju tar-riżultati tal-effikaċja għal rituximab flimkien ma' FC vs. FC wahdu (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 25.3 xhur)

Parametru tal-effikaċja	Estimu Kaplan-Meier ta' Żmien medjan sal-avveniment (xhur)			Tnaqqis ta' riskju
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Valur p ta' Log-Rank	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS)	20.6	30.6	0.0002	35%
Sopravivenza globali	51.9	NR	0.2874	17%
Sopravivenza mingħajr avveniment	19.3	28.7	0.0002	36%

Rata ta' rispons (CR, nPR, jew PR)	58.0%	69.9%	0.0034	n.a.
Rati ta' CR	13.0%	24.3%	0.0007	n.a.
Tul tar-rispons * Sopravivenza minghajr marda (DFS)**	27.6	39.6	0.0252	31%
Żmien sa kura ġdida għal CLL	42.2	39.6	0.8842	-6%
	34.2	NR	0.0024	35%

Rata ta' rispons u rati ta' CR analizzati bl-użu tat-Test Chi-squared. NR: ma ntlahaqx n.a. ma japplikax

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

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

Riżultati minn studji oħra ta' support bl-użu ta' rituximab flimkien ma' korsijiet oħra ta' kimoterapija (inkluż CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustine u cladribine) għall-kura ta' pazjenti b'CLL mhux ikkurata minn qabel u/jew li reġgħet tfaċċat/refrattarja wkoll urew rati ta' rispons globali għolja b'benefiċċju f'termini ta' rati ta' PFS, għalkemm b'tossiċità kemmxejn oġġla (speċjalment majelotossiċità). Dawn l-istudji jsostnu l-użu ta' rituximab ma' kull kimoterapija.

Tagħrif minn madwar 180 pazjent ikkurati minn qabel b'rituximab wera benefiċċju kliniku (inkluż CR) u jsostni kura mill-ġdid b'rituximab.

Popolazzjoni pedjatrika

Studju b'aktar minn ċentru wieħed, *open-label* u *randomised* ta' kimoterapija ta' Lymphome Malin B (LMB) (kortikosteroidi, vincristine, cyclophosphamide, doża għolja ta' methotrexate, cytarabine, doxorubicin, etoposide u terapija ġot-teka b'medicina tripla [methotrexate/cytarabine/kortikosteroidi]) wahedha jew flimkien ma' rituximab twesttaq 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 ġol-vinajew BAL. Il-pazjenti kienu *randomised* biex jirċievu kimoterapija ta' LMB jew sitt infużjonijiet ġol-vinata' rituximab b'doża ta' 375 mg/m² BSA flimkien ma' kimoterapija ta' LMB (tnejn matul kull wieħed miż-żewġ korsijiet ta' induzzjoni u wieħed matul kull wieħed miż-żewġ korsijiet ta' konsolidazzjoni) skont l-iskema ta' LMB. Total ta' 328 pazjent *randomised* kienu inklużi fl-analiżi tal-effikaċja, li minnhom pazjent wieħed 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 tumor 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.

Analizi 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-analizi 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 analizi 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-Mediċini neħhiet l-obbligu li jiġu sottomessi r-riżultati tal-istudji b'rituximab fis-subsettijiet kollha tal-popolazzjoni pedjatrika b'limfoma follikulari u lewkimja limfoċitika kronika, 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.

Esperjenza klinika f'artrite rewmatika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' rituximab fis-solliet tas-sintomi u s-sinjali tal-artrite rewmatika 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 kienu esperjenzaw rispons inadegwat jew intolleranza għal terapija waħda jew aktar ta' inibizzjoni tat-TNF. Il-pazjenti eligibbli kellhom artrite rewmatika attiva, iddijanostikata skont il-kriterji tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija (ACR). Rituximab ngħata bħala żewġ infużjonijiet ġol-vinaseparati b'intervall ta' 15-il jum. Il-pazjenti rċewew 2 x 1,000 mg infużjonijiet fil-vini ta' rituximab jew placebo flimkien ma' MTX. Il-pazjenti kollha rċewew ukoll 60 mg prednisone orali fi ġranet 2-7 u 30 mg fi ġranet 8-14 wara l-ewwel infużjoni. Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ACR20 f'gimgha 24. Il-pazjenti ġew segwiti lil hinn minn gimgha 24 għal punti finali fuq perjodu fit-tul, fosthom evalwazzjoni radjografika wara 56 gimgha u wara 104 gimghat. F'dan iż-żmien, 81% tal-pazjenti mill-grupp oriġinali fuq il-placebo rċewew rituximab bejn il-gimgha 24 u l-gimgha 56, taht protokoll ta' studju ta' estensjoni tat-tip *open label*.

Provi ta' rituximab f'pazjenti b'artrite bikrija (pazjenti li qatt ma ġew ikkurati b'methotrexate u pazjenti b'rispons inadegwat għal methotrexate, iżda li ma kienux ikkurati 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' kura fit-tul 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-puntegġ ACR meta mqabbel mal-pazjenti kkurati b'methotrexate waħdu (Tabella 12). Tul l-istudji ta' żvilupp kollha il-benefiċċju tal-kura 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 minfuhin, evalwazzjoni globali mill-pazjent u t-tabib, puntegġi fuq l-indiċi tad-diżabilità (HAQ), evalwazzjoni tal-uġiġh 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 1,000 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 kkurati b'rituximab flimkien ma' methotrexate kellhom tnaqqis sinifikanti akbar fil-puntegġ tal-attività tal-marda (DAS28) mill-pazjenti kkurati b'methotrexate waħdu (Tabella 15). B'mod simili, rispons *European League Against Rheumatism* (EULAR) tajjeb sa moderat ġie miksub minn ammont sinifikattivament akbar ta' pazjenti kkurati b'rituximab ikkurati b'rituximab u methotrexate meta mqabbla mal-pazjenti kkurati b'methotrexate waħdu (Tabella 15).

Rispons radjugrafiku

Hsara strutturali fil-ġogi kienet evalwata b'mod radjugrafiku, u imfissra bħala bidla fil-puntegġ Sharp Totali Modifikat (mTSS) u l-komponenti tiegħu, il-puntegġ tat-tgħawwir u l-puntegġ ta' tidjiq tal-ispazju bejn il-ġogi.

Fi Prova 1, imwettaq 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 oriġinarjament irċeview methotrexate waħdu wara 56 ġimgha. Mill-pazjenti li oriġinarjament kienu qegħdin jirċievu methotrexate waħdu, 81% rċeview rituximab jew bħala salvatagġ bejn il-ġimghat 16-24 jew fil-prova ta' estensjoni, qabel ġimgha 56. Proporzjon akbar ta' pazjenti li kienu qegħdin jirċievu l-kura oriġinali 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 x 1,000 mg
Prova 1	(n = 184)	(n = 273)
Bidla Medja mil-linja bażi: Puntegġ 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 oriġinarjament randomised għal placebo + MTX fi Prova 1 irċewew tal-inqas kors wieħed ta' RTX + MTX wara sena

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

Inibizzjoni tar-rata ta' hsara progressiva fil-ġogi kienet osservat ukoll fit-tul. Fi prova 1 analizi 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 wahdu kif ukoll proporzjon sinifikattivament oghla ta' pazjenti bl-ebda progressjoni ta' hsara fil-ġogi matul il-perjodu ta' sentejn.

Funzjoni Fizika u riżultati tal-Kwalità tal-ħajja

Kien osservat tnaqqis sinifikanti fil-punteġġi tal-indiċi tad-diżabilità (HAQ-DI), u tal-għeja (FACIT-Fatigue) fil-pazjenti kkurati b'rituximab meta mqabbel mal-pazjenti kkurati b'methotrexate wahdu. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti kkurati b'rituximab li wrew differenza minima ta' importanza klinika (MCID) f'HAQ-DI (definita bħala tnaqqis fil-punteġġ individwali totali ta' > 0.22) kienu wkoll oghla minn dawk fost pazjenti li rċewew methotrexate wahdu (Tabella 17).

Titjib sinifikanti fil-kwalità tal-ħajja relatat mas-saħħa intwera ukoll bħala titjib sinifikanti kemm fil-punteġġ tas-saħħa fizika (PHS) kif ukoll fil-punteġġ tas-saħħa mentali (MHS) 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 riżultati tal-kwalità tal-ħajja fil-ġimgha 24 fi prova 1

Riżultat†	Placebo+MTX	Rituximab+MTX (2 x 1,000 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% *

† Riżultat wara 24 ġimgha

Differenza sinifikanti mill-placebo fil-punt ta' ħin primarju: * p < 0.05, **p < 0.001, ***p ≤ 0.0001 MCID HAQ-DI ≥ 0.22, MCID SF-36 PHS > 5.42, MCID SF-36 MHS > 6.33

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

Pazjenti seropożittivi għall-Fattur Rewmatiku (RF) u/jew għall-anti-Cyclic Citrullinated Peptide (anti-CCP) li kienu kkurati b'rituximab flimkien ma' methotrexate urew rispons mtejjeb meta mqabbel ma' pazjenti negattivi għat-tnejn.

Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti kkurati b'rituximab kienu analizzati bbażat fuq l-istat tal-awtoantikorpi qabel il-bidu tal-kura. F'Ġimgha 24, pazjenti li kienu seropożittivi għal RF u/jew għall-anti-CCP fil-linja bażi kellhom probabbiltà akbar b'mod sinifikanti li jilħqu rispons ACR20 u 50 meta mqabbla ma' pazjenti seronegattivi (p = 0.0312 u p = 0.0096) (Tabella 18). Dawn is-sejbiet kienu replikati f'Ġimgha 48, meta seropositività għall-awtoantikorpi wkoll żdiedet b'mod sinifikanti l-probabbiltà li jintlaħaq ACR70. F'ġimgha 48 pazjenti seropożittivi kienu 2-3 darbiet aktar probabbli

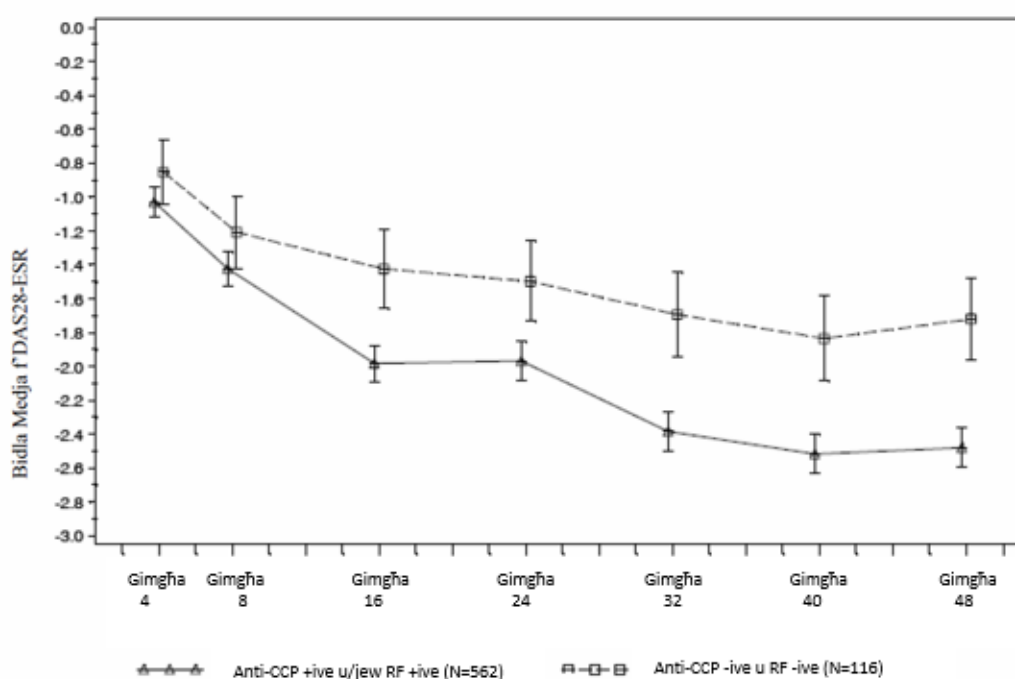
li jiksbu risponsi ACR meta mqabbel ma' pazjenti seronegattivi. Pazjenti seropożittivi kellhom wkoll tnaqqis sinifikament akbar f'DAS28-ESR meta mqabbel ma' pazjenti seronegattivi (Figura 1).

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

	Ġimgħa 24		Ġimgħa 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 definiti bħala * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.0001$.

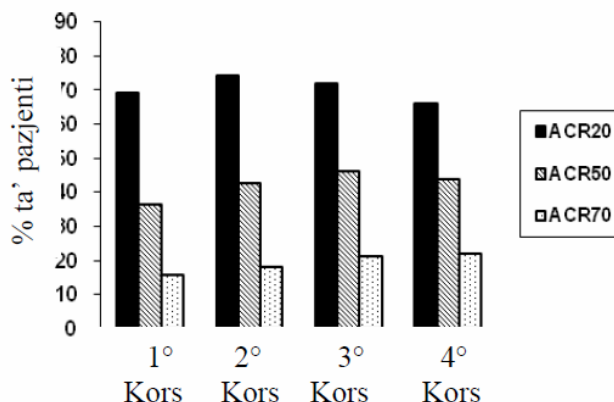
Figura 1: Bidla mil-linja bażi ta' DAS28-ESR skont l-istat tal-awtoantikorpi fil-linja bażi:



Effikaċja fit-tul b'terapija ta' korsijiet multipli

Kura b'rituximab flimkien ma' methotrexate fuq korsijiet multipli wasslet għal titjib sostnut fis-sinjali u 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-punteġġ HAQ-DI u l-proporzjon ta' pazjenti li laħqu MCID għal HAQ-DI.

Figura 2: Rispons ACR għal 4 korsijiet ta' kura (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 għal infużjonijiet suċċessivi fil-magġoranza tal-pazjenti. Il-preżenza ta' ADA tista' tkun assoċjata ma' aggravart ta' reazzjonijiet għall-infużjoni jew allergiċi wara t-tieni infużjoni ta' korsijiet sussegwenti.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini nehhiet l-obbligu li jiġu sottomessi r-riżultati tal-istudji b'rituximab fis-subsettijiet kollha tal-popolazzjoni pedjatrika b'artrite awtoimmuni. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

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

Induzzjoni ta' remissjoni fl-adulti

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA, total ta' 197 pazjent b'età minn 15-il sena 'l fuq b'GPA attiva severa (75%) u MPA (24%) kienu rreġistrati u kkurati 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-ġimgha għal 4 ġimghat. Il-pazjenti kollha fil-grupp ta' cyclophosphamide rċewew terapija ta' manteniment ta' azathioprine waqt il-perjodu li fih ġew segwiti. Pazjenti fiż-żewġ gruppi rċewew 1,000 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 tal-kura tal-prova.

Il-kejl tar-riżultat primarju kien il-kisba ta' remissjoni kompluta wara 6 xhur definita 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 glukokortikoid. Il-marġni ta' nuqqas ta' inferjorità speċifikat minn qabel għad-differenza fil-kura 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 ddijanjożtika għall-ewwel darba kif ukoll għal 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 kkurata*)

	Rituximab (n = 99)	Cyclophosphamide (n = 98)	Differenza fil-kura (Rituximab - cyclophosphamide)
Rata	63.6%	53.1%	10.6% 95.1% ^b CI (-3.2%, 24.3%) ^a

- CI = intervall ta' kunfidenza.

- * Imputazzjoni tal-agħar każ

^a Nuqqas ta' inferjorità intweriet peress li l-parti l-baxxa (- 3.2%) kienet oghla mill-marġni ta' nuqqas ta' inferjorità determinat 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 95%)
Pazjenti kollha	n = 99	n = 98	
iddijanostikati għall-ewwel darba	n = 48	n = 48	
b'marda li reġghet tfaċċat	n = 51	n = 50	
Remissjoni kompluta			
Pazjenti kollha	63.6%	53.1%	10.6% (-3.2, 24.3)
Iddijanostikati 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 tapplikaa 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 kkurati 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. Minn xahar 12 sa xahar 18, kienu osservati 8 rikaduti fil-grupp ta' rituximab meta mqabbel ma' erbgħa fil-grupp ta' cyclophosphamide.

Valutazzjonijiet tal-laboratorju

Total ta' 23/99 (23%) pazjent ikkurat b'rituximab mill-prova dwar l-induzzjoni ta' remissjoni kienu pożittivi għal ADA wara 18-il xahar. L-ebda wiehed mid-99 pazjent ikkurat 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.

Trattament ta' manteniment 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 inkluzi kellhom età minn 21 sa 75 sena u kellhom marda ddijanostikata 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-dijanosi jew matul il-kors tal-marda tagħhom; kellhom vaskulite nekrotizzanti kkonfermata istoloġikament fil-kanali ż-żgħir 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 ġol-vina, 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 ġol-vinata' 500 mg ġimagħtejn bogħod minn xulxin (f'Jum 1 u Jum 15) segwiti minn 500

mg ġol-vinakull 6 xhur għal 18-il xahar) jew inkella azathioprine (mogħti mill-ħalq 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 xahar 18 thallew għad-diskrezzjoni tal-investigatur.

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

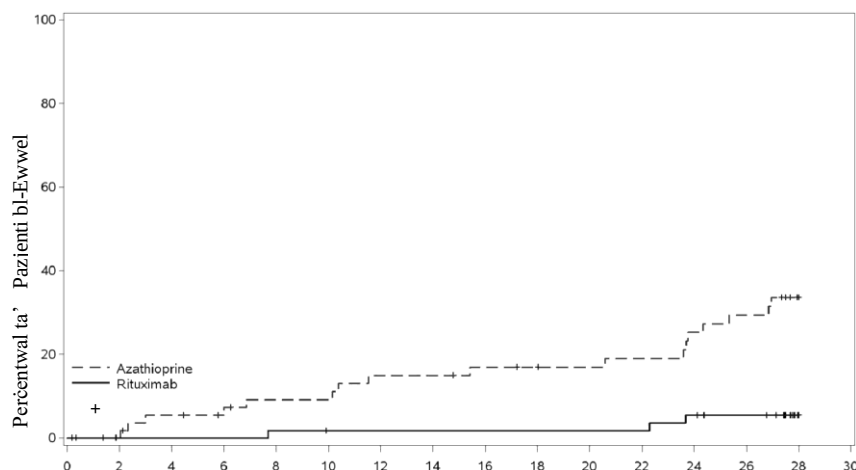
Il-kejl tal-eżitu primarju kien ir-rata ta' rkadar maġġuri f' xahar 28.

Riżultati

F' xahar 28, irkadar maġġuri (definit permezz ta' dehra mill-ġdid ta' sinjali kliniċi u/jew tal-laboratorju ta' attività ta' vaskulite ([BVAS] > 0) li setgħu jwasslu għal falliment jew ħsara fl-organi jew li setgħu jkunu 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' incidenza kumulattiva wrew li ż-żmien sal-ewwel irkadar maġġuri kien itwal f' pazjenti b' rituximab b' bidu minn xahar 2 u nżamm sa xahar 28 (Figura 3).

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



Żmien ta' Sopravivenza (Xhur)

Numru ta' Indivdwi b' Irkadar Maġġuri															
Azathiopri	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' Indivdwi f' Riskju															
Azathiopri	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 f' 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

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

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

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

Il-25 pazjent kollha lestew l-erba' infużjonijiet ġol-vinata' darba fil-ġimgħa 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 pedjatriki b'GPA u MPA (b'età ta' ≥ 2 sa < 18 -il sena). L-għanijiet tal-effikaċja tal-istudju kienu esploratorji u ġew evalwati prinċipalment bl-użu tal-Puntegġ tal-Attività tal-Vaskulite Pedjatrika (PVAS - *Pediatric Vasculitis Activity Score*) (Tabella 21).

Doża kumulattiva ta' Glukokortikoidi (ġol-vinau 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-Ġimgħa 1 (medjan = doża ekwivalenti għal 45 mg prednisone [IQR: 35 – 60]) sax-Xahar 6 (medjan = 7.5 mg [IQR: 4-10]), li sussegwentement inżamm sax-Xahar 12 (medjan = 5 mg [IQR: 2-10]) u x-Xahar 18 (medjan = 5 mg [IQR: 1-5]).

Trattament ta' Segwitu

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

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

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

* PVAS ta' 0 u kisba ta' tnaqqis bil-mod ta' glukokortikoidi għal 0.2 mg/kg/jum (jew 10 mg/jum, skont liema jkun l-aktar baxx) fil-punt taż-żmien tal-valutazzjoni.

^air-riżultati tal-effikaċja huma esploratorji u ma twettaq l-ebda ttestjar statistiku formali għal dawn il-punti finali

It-trattament b'rituximab (375 mg/m² x 4 infużjonijiet) sax-Xahar 6 kien identiku għall-pazjenti kollha. It-trattament ta' segwitu wara x-Xahar 6 kien skont id-diskrezzjoni tal-investigatur.

Valutazzjonijiet tal-laboratorju

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

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

L-Aġenzija Ewropea għall-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.

Esperjenza klinika 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 wieħed. 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' 1,000 mg rituximab fil-Jum 1 tal-Istudju flimkien ma' 0.5 mg/kg/jum ta' prednisone mill-ħalq li tnaqqas għax-xejn fuq perjodu ta' 3 xhur jekk kellhom marda moderata jew 1 mg/kg/jum ta' prednisone mill-ħalq li tnaqqas għax-xejn fuq perjodu ta' 6 xhur jekk kellhom marda severa, u t-tieni infużjoni fil-vini ta' 1,000 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-ħalq li tnaqqas għax-xejn fuq perjodu ta' 12-il xahar jekk kellhom marda moderata jew 1.5 mg/kg/jum ta' prednisone mill-ħalq 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 1,000 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-ghan primarju tal-istudju kien remissjoni kompluta (epiteljalizzazzjoni kompluta u nuqqas ta' leżjonijiet godda u/jew stabbiliti) f'xahar 24 minghajr l-użu ta' terapija bi prednisone għal xahrejn jew aktar (CR_{off} għal $\geq$ xahrejn - *complete remission without the use of prednisone therapy for two months or more*).

Riżultati tal-Istudju 1 dwar PV

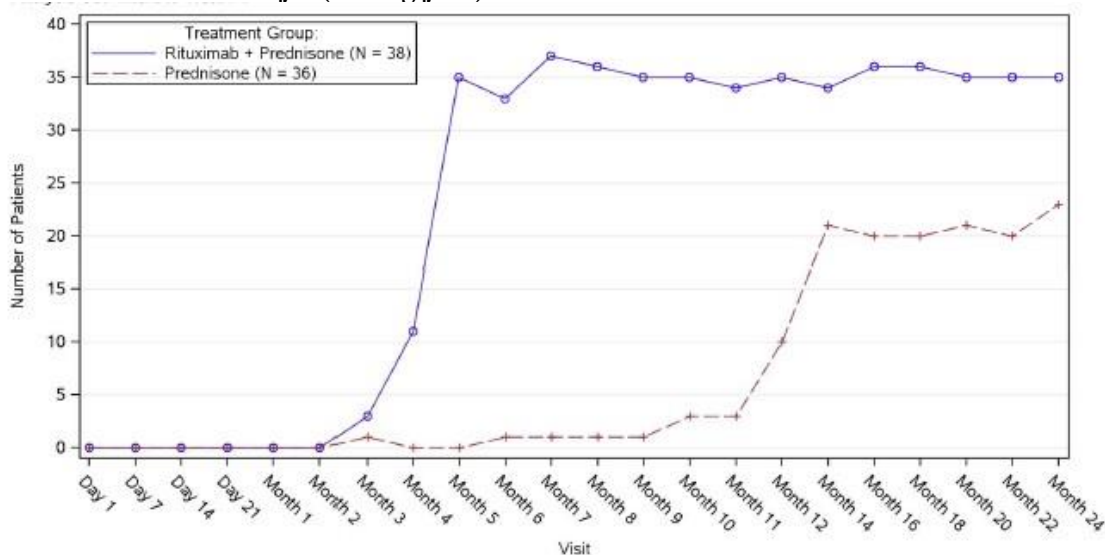
L-istudju wera riżultati statistikament sinifikanti ta' rituximab u doża baxxa ta' prednisone fuq doża standard ta' prednisone fil-kisba ta' CR_{off} għal $\geq$ xahrejn f'xahar 24 f'pazjenti b'PV (ara Tabella 22).

Tabella 22 Perċentwali ta' pazjenti b'PV li kisbu remissjoni kompluta minghajr terapija b'kortikosteroidi għal xahrejn jew aktar f'xahar 24 (Popolazzjoni b'Intenzjoni li Tiġi 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 minghajr 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' sterojdi (Figura 4).

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



Treatment Group: = Grupp ta' Trattament

Number of Patients = Numru ta' Pazjenti

Day = Jum

Month = Xahar

Visit = Vista

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 b'hala 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 b'hala 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 b'hala 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 iddijanostikati 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 ddijanostikati 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 ddijanostikati 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' kortikosteroidi 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-agħar

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

Valutazzjonijiet tal-laboratorju

Sal-gimgha 52, total ta' 20/63 (31.7%) pazjent b'PV ittrattati b'rituximab (19 indott mit-trattament u 1 imsahha 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

Ibbażat fuq analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni f'298 pazjent b'NHL li rċewew infużjonijiet singoli jew multipli ta' rituximab bħala sustanza waħedha jew flimkien ma' terapija CHOP (id-dożi ta' rituximab applikati varjaw minn 100 sa 500 mg/m²), l-estimi tipiċi tal-popolazzjoni tat-tnehhija mhux speċifika (CL₁), tat-tnehhija 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-għadd ta' ċelluli pożittivi għal CD19 u tad-daqs ta' leżjonijiet tat-tumur li jistgħu jitkejjlu kkontribwixxew għal xi ftit mill-varjabilità fis-CL₂ ta' rituximab fit-tagħrif minn 161 pazjent mogħtija 375 mg/m² bħala infużjoni fil-vini għal 4 dożi ta' darba fil-gimgha. Pazjenti b'għadd oghla ta' ċelluli pożittivi għal CD19 jew ta' feriti tat-tumur kellhom CL₂ oghla. Madankollu wara l-korrezzjoni għall-għadd ta' ċelluli pożittivi għal CD19 u għad-daqs tal-leżjonijiet tat-tumur, jifdal komponent kbir ta' varjabilità bejn individwu u iehor għal CL₂. V₁ varja skont l-erja tas-superfċje tal-gisem (BSA) u mat-terapija CHOP. Din il-varjabilità f'V₁ (27.1% u 19.0%) ikkontribwita mill-firxa f'BSA (1.53 sa 2.32 m²) u t-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 tissuġġerixxi li aġġustament fid-doża ta' rituximab ma' kull ko-varjabbli ttestjat mhux 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 gimgha għal 4 dożi lil 203 pazjent b'NHL li qatt ma kienu hađu rituximab qabel, ipproduċa 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 kura.

Mal-ġhoti ta' rituximab f'doża ta' 375 mg/m² bħala infużjoni fil-vini f'intervalli ta' kull gimgha għal 8 dożi lil 37 pazjent b'NHL, is-C_{max} medja żdiedet ma' kull infużjoni ta' wara, 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-tmin infużjoni.

Il-profil farmakokinetiku ta' rituximab meta mogħti bħala 6 infużjonijiet ta' 375 mg/m² flimkien ma' 6 ċikli ta' kimoterpija 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 ġol-vinata' rituximab ta' 375 mg/m² f'kull wieħed miż-żewġ ċikli ta' induzzjoni (ċiklu 1 u 2) segwiti minn infużjoni ġol-vinawahda ta' rituximab ta' 375 mg/m² f'kull wieħed miż-żewġ ċikli ta' konsolidazzjoni (ċiklu 3 u 4), il-koncentrazzjoni massima laħqet l-ogħla livell wara r-raba' infużjoni (ċiklu 2) b'medja ġeometrika ta' 347 µg/mL segwita minn koncentrazzjonijiet massimi b'medja ġeometrika aktar baxxa wara dan (Ċiklu 4: 247 µg/mL). B'dan

il-kors tad-doża, inżammu l-aktar livelli baxxi (medji ġeometriċi: 41.8 µg/mL (qabel id-doża taċ-Ċiklu 2; wara ċiklu wieħed), 67.7 µg/mL (qabel id-doża taċ-Ċiklu 3, wara 2 ċikli) u 58.5 µg/mL (qabel id-doża taċ-Ċiklu 4, wara 3 ċikli)). Il-*half-life* medjana tal-eliminazzjoni f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' 3 snin jew aktar kienet ta' 26 jum.

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

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

Tabella 24: Parametri Mbassra tal-PK wara l-Kors ta' Dożaġġ ta' Rituximab f'Pazjenti Pedjatriċi b'DLBCL/BL/BAL/BLI

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 ingħata bħala infużjoni fil-vini b'doża tal-ewwel ċiklu ta' 375 mg/m² b'żieda għal 500 mg/m² kull ċiklu għal 5 dozi flimkien ma' fludarabine u cyclophosphamide f'pazjenti b'CLL. 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' 1,000 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 informazzjoni ta' 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 mhumex meqjusa ta' rilevanza klinika u mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża. Ma hija disponibbli l-ebda informazzjoni farmakokinetika għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi.

Il-farmakokinetika ta' rituximab kienet evalwata wara żewġ dozi fil-vini (IV) ta' 500 mg u 1,000 mg fi Ġranet 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 1,000 mg. Wara t-tieni infużjoni, is- C_{max} medja varjat minn 183 sa 198 µg/mL għad-doża ta' 2 x 500 mg u varjat minn 355 sa 404 µg/mL għad-doża ta' 2 x 1,000 mg. Il-*half-life* medja tat-tneħħija terminali varjat minn 15 sa 16-il ġurnata għall-grupp tad-doża ta' 2 x 500 mg u minn 17 sa 21 ġurnata għall-grupp tad-doża ta' 2 x 1,000 mg. Is- C_{max} medja kienet 16 sa 19% oġġla wara t-tieni infużjoni meta mqabbel mal-ewwel infużjoni għaž-żewġ dozi.

Il-farmakokinetika ta' rituximab kienet evalwata wara żewġ dozi fil-vini (IV) ta' 500 mg u 1,000 mg

ma' kura 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 x 500 mg u 317 sa 370 µg/mL għad-doża ta' 2 x 1,000 mg. Is- C_{max} wara t-tieni infużjoni, kienet ta' 207 µg/mL għad-doża ta' 2 x 500 mg u varjat minn 377 sa 386 µg/mL għad-doża ta' 2 x 1,000 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 x 500 mg u varjat minn 21 sa 22 ġurnata għad-doża ta' 2 x 1,000 mg. Il-parametri PK għal rituximab kienu komparabbli tul iż-żewġ korsijiet ta' kura.

Il-parametri farmakokinetiċi (PK) fil-popolazzjoni li rrispondiet b'mod inadegwat għall-mediċini kontra TNF, bl-użu tal-istess reġim ta' dożaġġ (2 x 1,000 mg, ġol-vina, 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'polianġite (GPA - *granulomatosis with polyangiitis*) u polianġite mikroskopika (MPA - *microscopic polyangiitis*)

Popolazzjoni Adulta

Ibbażat fuq l-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' data minn 97 pazjent bi granulomatosi b'polianġite u polianġite mikroskopika li rċewew 375 mg/m² rituximab darba fil-ġimgħa għal erba' doži, il-half-life medjana tal-eliminazzjoni terminali stmata kienet ta' 23 ġurnata (firxa, 9 sa 49 ġurnata). It-tneħħija u l-volum ta' distribuzzjoni medji ta' rituximab kienu ta' 0.313 L/jum (firxa, 0.116 sa 0.726 L/jum) u 4.50 L (firxa 2.25 sa 7.39 L) rispettivament. Il-konċentrazzjoni massima matul l-ewwel 180 jum (C_{max}), il-konċentrazzjoni minima fil-Jum 180 (C180) u l-Erja kumulattiva taht il-kurva matul 180 jum (AUC180) kienu (medjan [medda]) 372.6 (252.3-533.5) 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 dawk 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' doži, 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 (C180) 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 dawk fl-adulti b'GPA jew MPA, ladarba jitqies l-effett tal-BSA fuq il-parametri tat-tneħħija u tal-volum ta' distribuzzjoni.

Pemphigus vulgaris

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

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

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

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

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

Rituximab wera li huwa speċifiku ħafna għall-antigen CD20 fuq iċ-ċelluli B. Studji dwar it-tossicità f'xadini cynomolgus ma urew l-ebda effett ieħor barra t-telf farmakoloġiku mistenni ta' ċelluli B fid-demm periferali u fit-tessut limfojdi.

Studji dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp ġew imwettqa fuq xadini cynomolgus b'dożi sa 100 mg/kg (kura f'jum 20-50 tat-tqala) u ma wrew l-ebda evidenza ta' tossicità għall-fetu minhabba rituximab. Madankollu, kien osservat tnaqqis farmakoloġiku dipendenti fuq id-doża taċ-ċelluli B fl-organi limfojdi tal-feti, li pperista wara t-twelid u kien akkumpanjat bi tnaqqis fil-livell ta' IgG fl-annimali tat-twelid affettwati. L-għadd ta' ċelluli B reġa' lura għan-normal f'dawn l-annimali sa 6 xhur mit-twelid u ma kkompromettix ir-reazzjoni għat-tilqim.

Ma sarux testijiet standard biex jinvestigaw il-mutagenicità, peress li testijiet bħal dawn mhumix rilevanti għal din il-molekula. Ma twettqux studji fuq perjodu ta' żmien fit-tul fuq l-annimali sabiex jistabbilixxu l-potenzjal karċinoġeniku ta' rituximab.

Ma sarux studji speċifiċi sabiex jiġu determinati 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

Klorur tas-sodju
Tri-sodium citrate dihydrate (E331)
Polisorbat 80 (E433)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Ma ġiex osservat li rituximab ma jaqbilx ma' boroż magħmula minn polyvinyl chloride jew

polyethylene jew mas-settijiet tal-infuzjoni.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

4 snin

Truxima jista' jinħażen f'temperaturi sa massimu ta' 30 °C għal perjodu wieħed sa 10 ijiem, iżda li ma jaqbiżx id-data ta' skadenza oriġinali. Id-data ta' skadenza l-għdida għandha tinkiteb fuq il-kartuna. Ladarba jitnehħa minn hażna fil-frigġ, Truxima m'għandux jitpoġġa lura f'hażna fil-frigġ.

Prodott dilwit

Is-soluzzjoni għal infużjoni mhejjija ta' rituximab f'soluzzjoni ta' 0.9% sodium chloride hija fiżikament u kimikament stabbli għal 30 ijiem f'temperatura ta' 2 °C - 8 °C u sussegwentement għal 24-il siegħa f'temperatura tal-kamra (≤ 30 °C) jew 10 ijiem f' ≤ 30 °C.

Is-soluzzjoni għal infużjoni mhejjija ta' rituximab hija fiżikament u kimikament stabbli għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C - 8 °C u sussegwentement għal 12-il siegħa f'temperatura tal-kamra (mhux aktar minn 30 °C).

Minn aspekk mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni għal infużjoni ppreparata għandha tintuża mill-ewwel. Jekk ma tintużax mill-ewwel, iż-żminijiet ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma fir-responsabilità ta' min jużaha u ġeneralment ma jkunux ta' aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u validati.

6.4 Prekawżjonijiet speċjali għall-hażna

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

Għall-kundizzjonijiet ta' ħżin wara dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara t-taqsima 6.3.

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

Truxima 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjetti tal-ħġieġ ta' Tip I ċar b'tapp tal-lastku butyl li fihom 100 mg ta' rituximab f'10 mL. Pakkett ta' 2 kunjetti.

Truxima 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjetti tal-ħġieġ ta' Tip I ċar b'tapp tal-lastku butyl li fihom 500 mg ta' rituximab f'50 mL. Pakkett ta' kunjett wieħed jew 2 (2 x 1) kunjetti (pakket b'ħafna).

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

6.6 Prekawżjonijiet speċjali għar-rimi u għal ġestjoni ieħor

Truxima jiġi fornit f'kunjetti sterili, mingħajr preservattivi, mhux piroġeniċi, li jintużaw darba biss.

Uża labra u siringa sterili biex tipprepara Truxima. Nehhi b'mod aseptiku l-ammont neċessarju ta' Truxima, u iddilwa 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' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) jew 5% D-glucose fl-ilma. Sabiex thawwad is-soluzzjoni, aqleb il-borża bil-galbu sabiex tevita li tiffurma r-ragħwa. Għandha tingħata attenzjoni sabiex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjonijiet ippreparati. Minħabba li l-prodott mediċinali ma jinkludix l-ebda preservattiv għal kontra l-mikrobi jew sustanzi batterjostatiki, għandha tiġi osservata teknika aseptika. Prodotti mediċinali parenterali għandhom ikunu spezzjonati viżwalment għal elementi partikulati u għall bidla fil-kulur qabell-amministrazzjoni.

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

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
L-Ungerija

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

Truxima 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
EU/1/16/1167/002

Truxima 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
EU/1/16/1167/001
EU/1/16/1167/003

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Frar, 2017
Data tal-aħħar tiġdid: 15 ta' Novembru, 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTURI RESPONSABBLI MILL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. 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 BIJOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI MILL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bioloġika attiva

CELLTRION Inc.(Plant I, CLT1) ,
23 Academy-ro
Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Repubblika tal-Korea

CELLTRION Inc. (Plant II, CLT2),
20, Academy-ro, 51 beon-gil,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Repubblika tal-Korea

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli mill-hruġ tal-lott

Nuvisan GmbH
Wegenerstrasse 13, Ludwigsfeld
89231 Neu-Ulm, Bavaria
il-Ġermanja

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles, 06410, Biot,
Franza

KYMOS S.L.
Ronda de Can Fatjó, 7B Parc Tecnològic del Vallès
08290 – Cerdanyola del Vallès, Barcelona,
Spanja

Midas Pharma GmbH
Rheinstrasse 49, West Ingelheim Am Rhein,
Rhineland-Palatinate 55218 Ingelheim,
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).

Ċ. 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 EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

Indikazzjonijiet mhux tal-onkoloġija

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

Informazzjoni dwar il-prodott

Informazzjoni għat-tabib

Informazzjoni għall-pazjenti

Kartuna ta' Twissija għall-pazjent

Informazzjoni għat-tabib dwar Truxima għandha tinkludi l-punti essenzjali li ġejjin:

- Il-htieġa ta' sorveljanza mill-qrib waqt għoti f'ambjent fejn ikunu disponibbli b'mod immedjat faċilitajiet kompluti ta' risussitazzjoni
- Il-htieġa li qabel kura bi Truxima wiehed għandu jiċċekkja għal infezzjonijiet, għal immunosoppressjoni, għal medikazzjoni mogħtija qabel/attwalment li taffettwa s-sistema immuni u storja reċenti ta' tilqim, jew tilqim ippjanat
- Il-htieġa li l-pazjenti jiġu ssorveljati għal infezzjonijiet, speċjalment PML, matul u wara kura bi Truxima
- Informazzjoni dettaljata dwar ir-riskju ta' PML, il-htieġa ta' dijanjosi f'waqtha ta' PML u miżuri xierqa biex tiġi dijanjostikata PML
- Il-bżonn li jgħarraf lill-pazjenti dwar ir-riskju ta' infezzjonijiet u PML, inkluż is-sintomi li wiehed għandu jkun konxju minnhom u l-htieġa li wiehed jikkuntattja lit-tabib tiegħu minnufih f'każ ta' xi sintomi
- Il-htieġa li jipprovi lill-pazjenti b'Kartuna ta' Twissija għall-pazjent ma' kull infużjoni

Informazzjoni għall-pazjent dwar Truxima għandha tinkludi l-punti essenzjali li ġejjin:

- Informazzjoni dettaljata dwar ir-riskju ta' infezzjonijiet u PML
- Informazzjoni dwar is-sinjali u sintomi ta' infezzjonijiet, speċjalment PML, u l-htieġa li wiehed jikkuntattja lit-tabib tiegħu minnufih f'każ ta' xi sintomi
- L-importanza li jaqsmu din l-informazzjoni mas-sieheb/sieħba tagħhom jew ma min jieħu hsiebhom
- Informazzjoni dwar il-Kartuna ta' Twissija għall-pazjent

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

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

Indikazzjonijiet dwar l-onkoloġija:

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

Informazzjoni dwar il-prodott

Informazzjoni għat-tabib

Informazzjoni għat-tabib dwar Truxima għandha tinkludi l-punti essenzjali li ġejjin:

- Informazzjoni li l-prodott għandu jingħata bħala ġol-vinabiss sabiex jiġu evitati żbalji

tal-mod tal-ghoti.

L-Informazzjoni għat-tabib u l-Informazzjoni għall-pazjent għandhom jiġu mifthemma mal-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti qabel jitqassmu u l-Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent għandha tigi inkluża bħala parti mill-ippakkjar intern.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

IT-TAGHRIF GHANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ ESTERN**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Truxima 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni
rituximab

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

Kunjett wiehed fih 100 mg ta' rituximab.
1 mL fih 10 mg ta' rituximab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: klorur tas-sodju, tri-sodium citrate dihydrate, polisorbat 80, ilma għall-injezzjonijiet.
Dan il-prodott mediċinali fih is-sodium. Aqra l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni
100 mg / 10 mL
2 Kunjetti

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. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
Jista' jinhażen f'temperatura tal-kamra sa 30 °C għal perjodu wiehed sa' 10 ijiem, iżda li ma jaqbizx id-data ta' skadenza oriġinali.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
L-Ungerija

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

EU/1/16/1167/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

truxima 100 mg

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

Truxima 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni
rituximab
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Għall-użu ġol-vina wara dilwizzjoni

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

(10 mg/mL)
100 mg / 10 mL

6. OHRAJN

IT-TAGHRIF GHANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ ESTERN**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Truxima 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni
rituximab

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

Kunnett wiehed fih 500 mg ta' rituximab.
1 mL fih 10 mg ta' rituximab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: klorur tas-sodju, tri-sodium citrate dihydrate, polisorbat 80, ilma għall-injezzjonijiet.
Dan il-prodott mediċinali fih is-sodium. Aqra l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni
500 mg / 50 mL
Kunnett wiehed
2 (2 x 1) kunjetti (pakkett b'hafna)

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. Żomm il-kunnett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
Jista' jinhażen f'temperatura tal-kamra sa 30 °C għal perjodu wiehed sa' 10 ijiem, iżda li ma jaqbizx id-data ta' skadenza oriġinali.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
L-Ungerija

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

EU/1/16/1167/001
EU/1/16/1167/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

truxima 500 mg

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

Truxima 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni
rituximab
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Għall-użu ġol-vina wara dilwizzjoni

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

(10 mg/mL)
500 mg / 50 mL

6. OHRAJN

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

<u>Kartuna ta' Twissija ta' Truxima (rituximab) għall-pazjenti b'mard mhux tal-kanċer</u> Għaliex ingħatajt din il-kartuna? Din il-mediċina tista' tagħmlek aktar suxxettibbli għal infezzjonijiet. Din il-kartuna tgħidlek: • Dak li għandek bżonn tkun taf qabel tiegħu Truxima • Liema huma s-sinjali ta' infezzjoni • X'għandek tagħmel jekk taħseb li se taqbddek infezzjoni. Tinkludi wkoll ismek u isem it-tabib u n-numru tat-telefon 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 Truxima. Żomm din il-kartuna miegħek għal sentejn wara l-aħħar doża tiegħek ta' Truxima. Dan għaliex l-effetti sekondarji jistgħu jiżviluppaw diversi xhur wara l-kura. Meta m'għandix niegħu Truxima? Tiħux Truxima jekk ikollok infezzjoni attiva jew problema serja bis-sistema immuni tiegħek. Għid lit-tabib jew lill-infermier jekk qed tiegħu jew haadt mediċini li jistgħu jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek dan jinkludi kimoterapija. X'inhuma s-sinjali li se taqbddek infezzjoni? Oqgħod attent għas-sinjali possibbli ta' infezzjoni li ġejjin: • Deni jew sogħla il-ħin kollu • Telf ta' piz	X'għandi nkun naf aktar? B'mod rari Truxima jista' jikkawża infezzjoni serja fil-moħħ, imsejha "lewkoenċefalopatija 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 tgħidilhom ukoll dwar il-kura tiegħek bi Truxima. Fejn nista' nikseb aktar informazzjoni Ara l-fuljett ta' tagħrif ta' Truxima għal aktar informazzjoni. Data tal-bidu tal-kura 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-mediċini kollha tiegħek meta tara professjonist fil-kura tas-saħħa. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet dwar l-informazzjoni f'din il-kartuna.
--	--

• Uġiġ bla ma tkun wegġajt • Thossok b'mod ġenerali ma tiflaħx jew mitluq. Jekk ikollok xi wieħed minn dawn, għid lil tabib jew infermier minnufih. Ghandek tghidilhom ukoll dwar il-kura tiegħek bi Truxima.	
--	--

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Truxima 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni

Truxima 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni

rituximab

Aqra l-fuljett ta' taghrif kollu bir-reqqa qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Truxima u għalxiex jintuża

X'inhum Truxima

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

Għalxiex jintuża Truxima

Truxima jista' jintuża għall-kura ta' diversi kundizzjonijiet differenti fl-adulti u fit-tfal. It-tabib tiegħek jista' jordna Truxima għall-kura ta':

a) Limfoma Mhux ta' Hodgkin

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

Fl-adulti, Truxima jista' jingħata waħdu jew flimkien ma' medicini oħra msejja "kimoterapija".

F'pazjenti adulti fejn il-kura tkun qed taħdem, Truxima jista' jitkompla għal sentejn wara li tintemm il-kura inizjali.

Fit-tfal u fl-adolesxenti, rituximab 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 tal-għadam u tiżviluppa fil-glandoli tal-limfa. Pazjenti b'CLL għandhom limfoċiti mhux normali żejda, li jakkumulaw fil-biċċa l-kbira fil-mudullun tal-għadam u fid-demem. Il-proliferazzjoni ta' dawn il-limfoċiti B mhux normali hija l-kawża tas-sintomi li jista' jkollok. Truxima flimkien ma' kimoterapija jkisser dawn iċ-ċelluli li jitneħħew b'mod gradwali mill-gisem permezz ta' proċessi bijoloġiċi.

ċ) Artrite Rewmatika

Truxima jintuża għall-kura tal-artrite rewmatika. L-artrite rewmatika hija marda tal-ġogi. Il-limfoċiti B huma involuti fil-kawża ta' xi wħud mis-sintomi li għandek. Truxima jintuża sabiex tiġi kkurata l-artrite rewmatika f'persuni li diġà jkunu ppruvaw medicini oħra li jew ikunu waqfu jaħdmu, ma jkunux haħmu tajjeb biżżejjed jew ikkawżaw effetti sekondarji. Truxima ġeneralment jittiehed ma' medicina oħra msejja methotrexate.

Truxima inaqqas il-progressjoni tal-ħsara fil-ġogi tiegħek ikkawżata minn artrite reumatika u jttejjeb il-hila tiegħek li twettaq l-attivitàt normalni ta' kuljum.

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

d) Granulomatosi b'poliangite jew poliangite mikroskopika

Truxima jintuża għat-trattament ta' adulti u tfal b'età minn sentejn 'il fuq bi granulomatosi b'poliangite (li qabel kienet tissejjjah 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-demmi li fil-biċċa l-kbira jaffettwaw il-pulmun u l-kliwi, iżda jistgħu jaffettwaw organi oħrajn ukoll. Limfoċiti B huma involuti fil-kawża ta' dawn il-kondizzjonijiet.

e) Pemphigus vulgaris

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Truxima

Tihux Truxima jekk:

- inti allergiku għal rituximab, proteini oħrajn li huma simili għal rituximab, jew għal xi ingredjenti oħra ta' din il-medicina (imnizzla f'taqsima 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 Truxima jekk xi waħda minn dawn ta' fuq tgħodd għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel ma tingħata Truxima.

Twissijiet u prekawzzjonijiet

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

- qatt kellek jew jista' jkun li għandek infezzjoni tal-epatite. Dan huwa minħabba li fi ftit każijiet, Truxima jista' jġieghel lill-epatite B terġa' ssir attiva, li tista' tkun fatali f'każijiet rari ħafna. 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 angina, palpitazzjonijiet jew insuffiċjenza tal-qalb) jew problemi biex tiehu n-nifs.

Jekk xi waħda minn dawn ta' fuq tgħodd għalik (jew jekk m'intix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel ma tingħata Truxima. It-tabib tiegħek għandu mnejn ikollu bżonn joqgħod attent ħafna waqt il-kura tiegħek bi Truxima.

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 Truxima jgħinu biex tkun miġġielda l-infezzjoni u inti għandek tistenna sakemm tgħaddi l-infezzjoni qabel ma tingħata Truxima. Jekk jogħġbok għid ukoll lit-tabib tiegħek f'każ li kellek ħafna infezzjonijiet fil-passat jew inkella tbat minn infezzjonijiet severi.
- jekk taħseb li jista' jkollok bżonn xi tilqimiet fil-futur qrib, fosthom tilqimiet meħtieġa biex tivvjaġġa lejn pajjiżi oħra. Xi vaċċini m'għandhomx jingħataw fl-istess żmien ma' Truxima jew fix-xhur wara li tirċievi Truxima. It-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk għandekx tiehu xi vaċċini qabel ma tirċievi Truxima.

Tfal u adolexxenti

Limfoma mhux ta' Hodgkin

Truxima jista' jintuza 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*) pozittivi 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

Truxima jista' jintuza 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 hafna tagħrif dwar l-użu ta' Truxima 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 Truxima

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

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek:

- jekk qiegħed tiehu mediċini għall-pressjoni għolja. Għandek mnejn tintalab biex ma tiħux dawn il-mediċini l-oħra 12-il siegħa qabel ma tingħata Truxima. Dan għaliex xi persuni ikollhom tnaqqis fil-pressjoni tagħhom waqt li jkun qad jingħataw Truxima
- jekk qatt haġt 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 Truxima.

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 Truxima 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 Truxima. Għandek tagħmel dan ukoll għal 12-il xahar wara l-aħħar kura tiegħek bi Truxima.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Rituximab m'għandu l-ebda influwenza jew influwenza negligibbli fuq il-kapaċità ta' sewqan u thaddim ta' magni.

Truxima fih polysorbate 80

Din il-medicina fiha 7 mg ta' polysorbate 80 (E433) f'kunjett ta' 10 mL u 35 mg ta' polysorbate 80 (E433) f'kunjett ta' 50 mL, li huwa ekwivalenti għal 0.7 mg/mL (għal kunjett ta' 10 mL) jew 3.5 mg/mL (għal kunjett ta' 50 mL). Polysorbati jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

Truxima fih is-sodju

Din il-medicina fiha 52.6 mg ta' sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/tal-mejda) f'kull kunjett ta' 10 mL u 263.2 mg ta' sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/tal-mejda) 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 Truxima

Kif jingħata Truxima

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

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

Mediċini mogħtija qabel kull għoti ta' Truxima

Qabel ma tingħata Truxima, inti se tingħata mediċini oħra (medikazzjoni ta' qabel) sabiex jiġu evitati jew jitnaqqsu l-effetti sekondarji possibbli.

Kemm u kemm ta' spiss se tirċievi l-kura tiegħek

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

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

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

Meta tkun qed tiġi kkurat bi Truxima flimkien ma' kimoterapija, inti se tirċievi infużjonijiet ta' Truxima f'ġurnata 0 ta' ċiklu 1 u wara f'ġurnata 1 ta' kull ċiklu għal total ta' 6 ċikli. Kull ċiklu għandu tul ta' 28 ġurnata. Il-kimoterapija għandha tingħata wara l-infużjoni ta' Truxima. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tirċievi terapija ta' support fl-istess waqt.

c) Jekk qed tiġi kkurat/a għall-artrite reumatika

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

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

Kura bi Truxima tuża erba' infużjonijiet separati mogħtija f'intervalli ta' ġimgħa. Medicina kortikosteroidja normalment tingħata permezz ta' injezzjoni qabel il-bidu tal-kura bi Truxima. Il-medicina kortikosteroidja mogħtija mill-halq tista' tinbeda fi kwalunkwe żmien mit-tabib tiegħek biex tikkura l-kondizzjoni tiegħek.

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

e) **Jekk qed tiġi kkurat/a għal pemphigus vulgaris**

Kull kors ta' trattament huwa magħmul minn żewġ infużjonijiet separati li jingħataw ġimagħtejn bogħod minn xulxin. Jekk tirrispondi sew għat-trattament, għandek mnejn tingħata Truxima 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-infermier 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 ta' kura. Rarament, xi wħud minn dawn ir-reazzjonijiet kienu fatali.

Reazzjonijiet għall-infużjoni

Waq t jew sa l-ewwel 24 siegħa mill-infużjoni inti tista' tiżviluppa deni, dehxa ta' bard u tregħid. B'mod anqas frekwenti, xi pazjenti jistgħu jesperjenzaw uġiġ fis-sit tal-infużjoni, infafet, ħakk, taqligħ (dardir), għeja, uġiġ ta' ras, diffikultajiet tan-nifs, żieda fil-pressjoni, tharħir, 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 anġina, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jmorru għall-aġar. **Għid immedjatament 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' jkollkom bżonn ta' kura 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 il-kura tiegħek bi Truxima jekk dawn ir-reazzjonijiet ikunu serji.

Infezzjonijiet

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

- deni, sogħla, uġiġ fil-grizmejn, hruq meta tgħaddi l-awrina jew thossok dgħajjed 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 (leukoencefalopatija multifokali progressiva jew PML).
- deni, uġiġ 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.

Għandhu mnejn jaqbdur infezzjonijiet b'mod aktar faċli waqt il-kura tiegħek bi Truxima. Ħafna drabi dawn ikunu rjiħat, iżda kien hemm każijiet ta' pnemonja, infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina u infezzjonijiet serji kkawżati minn virus. Dawn huma mniżżla isfel taħt "Effetti sekondarji oħra".

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

Reazzjonijiet fil-ġilda

Rari ħafna, jistgħu jseħħu kondizzjonijiet severi tal-ġilda bi infafet li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Ħmura, ħafna drabi assoċjata ma infafet, tista' tidher fuq il-ġilda jew fuq il-membrani mukużi, bhall ġewwa l-ħalq, fil-partijiet ġenitali jew tebqet l-għajn, u jista' jkun preżenti d-deni. **Għid lit-tabib**

tieghek immedjatement jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi.

Effetti sekondarji ohra jinkludu:

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

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

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

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

- infezzjonijiet fid-demmm (sepsis), pnemonja, ħruq ta' Sant Antnin, rih, infezzjonijiet fit-tubi tal-bronki, infezzjonijiet ikkawżati mill-moffa, infezzjonijiet ta' oriġini mhux magħrufa, infjammazzjoni tas-sinus, epatite B
- għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmm (anemija), għadd baxx ta' ċelluli kollha tad-demmm
- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- livell għoli ta' zokkor fid-demmm, telf ta' piż, nefħa fil-wiċċ u fil-ġisem, livelli għolja tal-enzima "lactate dehydrogenase (LDH)" fid-demmm, livelli baxxi ta' kalċju fid-demmm
- sensazzjonijiet mhux tas-soltu fil-ġilda – bħal tneim, tingiż, qris, ħruq, thoss bħal dud miexi fuq il-ġilda, sensazzjoni għall-mess imnaqqsa.
- thossok bla sabar, problemi biex torqod
- wiċċek u partijiet ohra tal-ġilda jgħmaru hafna bħala konsegwenza ta' dilatazzjoni tal-kanali tad-demmm
- thossok sturdut jew ansjuż
- tipproduċi aktar dmugh, problemi fil-kanali tad-dmugh, għajn infjammata (konguntivite)
- żanzin fil-widnejn, uġigh fil-widnejn
- problemi tal-qalb – bħal attakk ta' qalb, rata tal-qalb irregolari jew mgħagħla
- pressjoni għolja jew baxxa (pressjoni baxxa speċjalment meta bilwieqfa)
- issikkar tal-muskoli fil-passaġġi tal-arja li jikkawża tharhir (bronkospazmu), infjammazzjoni, irritazzjoni fil-pulmuni, griżmejn jew sinusis, qtugħ ta' nifs, imnieher iqattar
- rimettar, dijarea, uġigh fl-istonku, irritazzjoni jew ulċeri fil-griżmejn u fil-ħalq, problemi biex tibra', stitikezza, indigestjoni
- disturbu fit-teħid tal-ikel, ma tikolx biżżejjed, li jwasslu għal telf ta' piż
- ħorriqija, zieda fl-għaraq, għaraq bil-lejl
- problemi fil-muskoli – bħal muskoli iebesin, uġigh fil-ġogi jew fil-muskoli, uġigh fid-dahar jew fl-għonq
- skonfort ġenerali jew thossok disturbat jew għajjen, roghda, sinjali tal-influwenza
- insuffiċjenza ta' hafna organi.

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

- problemi fit-tagħqid tad-demmm, tnaqqis fil-produzzjoni ta' ċelluli ħomor tad-demmm u zieda fid-distruzzjoni ta' ċelluli ħomor tad-demmm (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 jilħaq l-organi tal-ġisem
- nefħa 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), disturbi 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 dawk 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 għal ħajja. Hmura, hafna drabi assoċjata ma infafet, tista' tidher fuq il-ġilda jew fuq il-membrani mukużi, bħall 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 mhux magħrufa):

- tnaqqis fiċ-ċelluli bojod tad-demmm li ma jseħħ minnufih
- tnaqqis fin-numru ta' plejtlits eżatt wara l-infuzjoni – dan jista' jitreġġa' lura, iżda f'każijiet rari jista' jkun fatali
- telf ta' smiġħ, 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 dawk 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 kkurat/a għall-artrite reumatika**Effetti sekondarji komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10):**

- infezzjonijiet bħal pnemonja (ikkawżati mill-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-persjoni tad-demmm, tqalligħ, raxx, deni, ħakk, imnieher iqattar jew ibblokkat u għatis, roġħda, qalb tħabbat b'rata mgħaġġla, u gheja
- 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, ħaddejn u għajnejn (sinožite), uġiġħ fl-addome, rimettar u dijarea, problemi biex tieħu n-nifs
- infezzjoni kkawżata mill-moffa fis-saqajn (*athlete's foot*)
- livelli ta' kolesterol għolja fid-demmm
- sensazzjonijiet mhux normali fil-ġilda, bħal partijiet imtarrxin, tneħħim, tingiż jew ħruq, xjatika, emigranja, sturdament
- telf ta' xagħar
- ansjetà, depressjoni
- indigestjoni, dijarea, rifluss tal-aċidu, irritazzjoni u/jew ulċeri fil-grizmejn u fil-ħalq
- uġiġħ fiż-zaqq, dahar, muskoli u/jew gogi

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 tghafis fil-pulmun, u ġriżmejn, soghla
- reazzjonijiet fil-ġilda inkluż horriqija, ħakk u raxx
- reazzjonijiet allergiċi inkluż tharhir jew qtugħ 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 jseħħu fi żmien ftit ġimgħat minn infużjoni ta' Truxima inkluż reazzjonijiet li jixbħu 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 gewwa l-ħalq, 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 oħra irrappurtati b'mod rari kkawżati minn Truxima jinkludu numru mnaqqas ta' ċelluli bojod fid-dem (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 tiġi kkurat 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 tghaddi l-awrina), irjihat u infezzjonijiet mill-herpes
- reazzjonijiet allergiċi li huma l-aktar probabbli li jseħħu matul infużjoni, iżda jistghu jseħħu sa 24 siegħa wara infużjoni
- dijarea
- soghla jew qtugħ ta' nifs
- fsada mill-imnieher
- pressjoni għolja
- uġiġħ fil-ġogi jew fid-dahar
- kontrazzjonijiet fil-muskoli jew roġħda
- thossok sturdut
- treġħid (roġħda, ġeneralment fl-idejn)
- diffikultà biex torqod (insomnija)
- nefha tal-idejn jew 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
- imnieher miżdud jew iqattar
- muskoli iebsin jew juġġħu
- uġiġħ fil-muskoli jew fl-idejn jew saqajn
- numru baxx ta' ċelluli ħomor tad-dem (anemija)
- numru baxx ta' plejtlits fid-dem
- zieda fl-ammont ta' potassium fid-dem
- bidliet fir-ritmu tal-qalb jew il-qalb thabbat b'mod aktar mġaġġel minn normal

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

- kundizzjonijiet 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 gewwa l-halq, 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 kkurat/a għal pemphigus vulgaris

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

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

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

- infezzjonijiet bħal riħ komuni, infezzjonijiet tal-herpes, infezzjoni fl-ġhajnejn, infezzjoni kkawżata mill-moffa osservata bħala tbajja' bojod fil-halq 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
- thossok għajjen jew sturdut
- deni
- uġiġħ fil-ġogi jew fid-dahar
- uġiġħ fiż-żaqq
- 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

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

Rapportar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Truxima

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 u l-kunjett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

Din il-mediċina tista' tinhażen ukoll fil-kartuna oriġinali f'hażna barra mill-frigġ sa massimu ta' 30 °C għal perjodu wieħed sa 10 ijiem, iżda li ma jaqbiżx id-data ta' skadenza oriġinali. F'din is-sitwazzjoni, terġax tpoġġiha lura fil-hażna mkessha.

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 Truxima

- Is-sustanza attiva f'Truxima 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).
- L-ingredjenti l-oħra huma klorur tas-sodju, tri-sodium citrate dihydrate, polisorbit 80 u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 "Truxima fih is-sodju").

Id-dehra ta' Truxima u l-kontenuti tal-pakkett

Truxima huwa soluzzjoni ċara, bla kulur, disponibbli bħala konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Kunjett ta' 10 mL – Pakkett ta' 2 kunjetti.

Kunjett ta' 50 mL – Pakkett ta' kunjett wieħed jew 2 (2 x 1) kunjetti (pakkett b'hafna).

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
L-Ungerija

Manifattur

Nuvisan GmbH
Wegenerstrasse 13, Ludwigsfeld
89231 Neu-Ulm, Bavaria
il-Ġermanja

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles, 06410, Biot,
Franza

KYMOS S.L.
Ronda de Can Fatjó, 7B Parc Tecnològic del Vallès
08290 – Cerdanyola del Vallès, Barcelona,
Spanja

Midas Pharma GmbH
Rheinstrasse 49, West Ingelheim Am Rhein,
Rhineland-Palatinate 55218 Ingelheim,
il-Ġermanja

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA

Tél/Tel: +32 1528 7418

HUinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA

Tél/Tel: +32 1528 7418

HUinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Orion Pharma A/S

Tlf: + 45 86 14 00 00

Malta

Mint Health Ltd.

Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH

Tel. +49 (0)30 346494150

infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V

Tel: +31 20 888 7300

NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ

Tel: + 372 6 644 550

Norge

Orion Pharma AS

Tlf: + 47 40 00 42 10

Ελλάδα

BIANEE A.E.

Τηλ: +30 210 8009111

Österreich

Astro-Pharma GmbH

Tel: +43 1 97 99 860

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA) S.L

Tel: +34 910 498 478

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

France

CELLTRION HEALTHCARE FRANCES SAS

Tél: + 33(0)1 71 25 27 00

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA

Tel: +351 21 936 8542

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +385 1 6595 777

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited

Tel: +353 1 223 4026

enquiry_ie@celltrionhc.com

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +386 1 519 29 22

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L

Tel: +39 0247

927040 celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Suomi/Finland

Orion Pharma

Puh/Tel: + 358 10 4261

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

Sverige

Orion Pharma AB

Tel: + 46 8 623 64 40

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

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