

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rixathon 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni
Rixathon 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Rixathon 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

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

Rixathon 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull mL fih 10 mg ta' rituximab.
Kull kunjett ta' 50 mL fih 500 mg ta' rituximab.

Rituximab huwa antikorp monoklonali kimeriku magħmul permezz ta' inġinerija ġenetika mill-gurdien u l-bniedem li jirrappreżenta immunoglobulina glikosilata b'sekwenzi ta' reġġun kostanti ta' IgG1 uman, u sekwenzi ta' reġun 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-tnehhija.

Eċċipjent b'effett magħruf

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.

Kull kunjett ta' 10 mL fih 7.0 mg ta' polysorbate 80 (E 433).
Kull kunjett ta' 50 mL fih 35.0 mg ta' polysorbate 80 (E 433).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni (konċentrat sterili).

Likwidu ċar, mingħajr kulur sa ftit safrani b'pH ta' 6.3 – 6.7 u ożmolalità ta' ≥ 240 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL - *Non-Hodgkin's lymphoma*)

Rixathon 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 b'Rixathon hija indikata għall-kura ta' pazjenti adulti b'limfoma follikulari li jirrispondu għal terapija ta' induzzjoni.

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

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

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

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

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

Ara sezzjoni 5.1 għal aktar informazzjoni.

Artrite rewmatika

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

Meta jingħata flimkien ma' methotrexate rituximab 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 (GPA – *granulomatosis with polyangiitis*) u poliangite mikroskopika (MPA – *microscopic polyangiitis*)

Rixathon, flimkien ma' glukokortikoidi, huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'GPA (ta' Wegener) attiva u severa u MPA.

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

Pemphigus vulgaris (PV)

Rixathon huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'PV moderat sa sever.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Rixathon 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' risuxxittazzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Medikazzjoni minn qabel u medikazzjonijiet profilattiċi

L-indikazzjonijiet kollha

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

Limfoma mhux ta' Hodgkin u lewkimja limfoċitika kronika

F'pazjenti adulti b'NHL jew CLL, għandha tiġi kkunsidrata medikazzjoni minn qabel bi glukokortikoidi jekk Rixathon ma jingħatax flimkien ma' kimoterapija li fiha glukokortikoidi.

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

F'pazjenti pedjatriċi b'NHL, medikazzjoni minn qabel b'paracetamol u antistamina H1 (= diphenhydramine jew ekwivalenti) għandha tingħata 30 sa 60 minuta qabel il-bidu tal-infużjoni ta' Rixathon. 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 b'bidu 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-vini eżatt qabel infużjoni b'Rixathon biex jitnaqqas r-rata u s-severità ta' reazzjonijiet akuti għall-infużjoni u/jew is-sindrome tar-reġa taċ-ċitokina.

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

F'pazjenti b'artrite rewmatika, GPA jew MPA jew PV, medikazzjoni minn qabel b'100 mg methylprednisolone fil-vini għandha tiġi kompluta 30 minuta qabel kull infużjoni ta' Rixathon 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' Rixathon (l-aħħar doża ta' methylprednisolone tista' tingħata fl-istess jum bħall-ewwel infużjoni ta' Rixathon). Dan għandu jiġi segwit minn prednisone orali 1 mg/kg/jum (mhux aktar minn 80 mg/jum, li għandu jitnaqqas għax-xejn malajr kemm jista' jkun skont il-htieġa klinika) matul u wara l-kors ta' induzzjoni ta' 4 ġimgħat ta' kura b'Rixathon.

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

F'pazjenti pedjatriċi b'GPA jew MPA, qabel l-ewwel infużjoni fil-vini ta' Rixathon, għandu jingħata methylprednisolone fil-vini 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 fil-vini qabel l-ewwel infużjoni ta' Rixathon.

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

Požoloġija

Huwa importanti li tiċċekkja t-tikketti tal-prodott mediċinali biex jiġi żgurat li l-pazjent qed jingħata l-formulazzjoni x-xierqa, kif preskritt.

Agġustamenti fid-doża waqt it-trattament

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

Limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL)

Limfoma follikulari mhux ta' Hodgkin

Terapija kkombinata

Id-doża rrakkomandata ta' Rixathon f'tahlita 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.

Rixathon għandu jingħata fil-Jum 1 ta' kull ċiklu ta' kimoterapija, wara l-ġhoti fil-vini tal-komponent glucocorticoid tal-kimoterapija jekk japplika.

Terapija ta' manteniment

- Limfoma follikulari mhux ikkurata minn qabel

Id-doża rrakkomandata ta' Rixathon 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 rrakkomandata ta' Rixathon 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 rrakkomandata ta' monoterapija b'Rixathon użata 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-ġimgha għal erba' ġimghat.

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

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

Rixathon għandu jintuża flimkien ma' kimoterapija CHOP. Id-doża rrakkomandata hija ta' 375 mg/m² ta' arja tas-superfiċje tal-ġisem, amministrata fil-Jum 1 ta' kull ċiklu ta' kimoterapija għal 8 ċikli wara l-infużjoni fil-vini tal-komponent glukokortikoidi ta' CHOP. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rituximab ma ġewx stabbiliti flimkien ma' kimoterapiji oħrajn f'NHL taċ-ċellula B kbira mifruxa.

Lewkimja limfoċitika kronika (CLL)

Id-doża rrakkomandata ta' Rixathon flimkien ma' kimoterapija għall-pazjenti mhux ikkurati minn qabel u pazjenti b'marda li reġgħet tfaċċat/refrattarja hija ta' 375 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħtija fil-Jum 0 tal-ewwel ċiklu ta' kura segwita minn 500 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħtija fil-Jum 1 ta' kull ċiklu sussegwenti għal total ta' 6 ċikli. Il-kimoterapija għandha tingħata wara infużjoni ta' Rixathon.

Artrite rewmatika

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

Kors ta' Rixathon jikkonsisti minn żewġ infużjonijiet fil-vini ta' 1000 mg. Id-doża rakkomandata ta' Rixathon hija ta' 1000 mg permezz ta' infużjoni fil-vini segwita minn infużjoni fil-vini oħra ta' 1000 mg ġimagħtejn wara.

Il-htieġa ta' aktar korsijiet għandha tiġi evalwata 24 ġimgħa 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 tissuġġerixxi li r-rispons kliniku normalment jintlaħaq fi żmien 16 – 24 ġimgħa 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 b'Rixathon għandhom jingħataw il-kartuna ta' twissija għall-pazjent ma' kull infużjoni.

Induzzjoni ta' remissjoni fl-adulti

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

Trattament ta' manteniment fl-adulti

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

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

Rixathon għandu jingħata bħala żewġ infużjonijiet fil-vini ta' 500 mg ġimagħtejn bogħod minn xulxin, segwiti minn infużjoni fil-vini ta' 500 mg kull 6 xhur wara dan. Il-pazjenti għandhom jirċievu Rixathon 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'Rixathon, sa 5 snin.

Pemphigus vulgaris (PV)

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

Id-doża rakkomandata ta' Rixathon għat-trattament ta' PV hija ta' 1000 mg mogħtija bħala infużjoni fil-vini segwita ġimagħtejn wara mit-tieni infużjoni fil-vini ta' 1000 mg flimkien ma' kors ta' glukokortikoidi li jitnaqqsu għax-xejn.

Trattament ta' manteniment

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

Trattament ta' rkadar

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL)

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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rituximab f'pazjenti pedjatriki b'età minn 6 xhur sa inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa 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 taht l-età ta' 3 snin. Ara sezzjoni 5.1 għal aktar informazzjoni.

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

Tabella 1 Pożoloġija tal-ghoti ta' rituximab għal pazjenti pedjatriki b'NHL

Ċiklu	Jum tat-trattament	Dettalji 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 ^{tt} infużjoni ta' rituximab	Prednisone ma jingħatax fil-ħin tal-ghoti ta' rituximab.

Ċiklu	Jum tat-trattament	Dettagli tal-ghoti
Kors ta' manteniment 1 (M1)	Jum 25 sa 28 tal-kors ta' konsolidazzjoni 2 (CYVE) Ma jingħatax rituximab	Jibda meta l-ghadd periferali jkun irkupra mill-kors ta' konsolidazzjoni 2 (CYVE) b'ANC > 1.0 x 10 ⁹ /l u plejtlits > 100 x 10 ⁹ /l
Kors ta' manteniment 2 (M2)	Jum 28 tal-kors ta' manteniment 1 (M1) Ma jingħatax rituximab	-

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

Tabella 2 Pjan ta' trattament għal pazjenti pedjatriċi b'NHL: Kimoterapija flimkien ma' rituximab

Pjan ta' trattament	Stadji tal-pazjent	Dettagli tal-ghoti
Grupp B	Stadju III b'livell għoli ta' LDH (> N x 2), Stadju IV CNS negattiva	Faži preliminari segwita minn 4 korsijiet: 2 korsijiet ta' induzzjoni (COPADM) b'HDMTX 3 g/m ² u 2 korsijiet ta' konsolidazzjoni (CYM)
Grupp C	Grupp C1: BAL CNS negattiva, Stadju IV & BAL CNS pożittiva u CSF negattiv	Faži preliminari segwita minn 6 korsijiet: 2 korsijiet ta' induzzjoni (COPADM) b'HDMTX 8 g/m ² , 2 korsijiet ta' konsolidazzjoni (CYVE) u 2 korsijiet ta' manteniment (M1 u M2)
	Grupp C3: BAL CSF pożittiv, Stadju IV CSF pożittiv	

Korsijiet konsekuttivi għandhom jingħataw malli jippermettu dan l-irkupru tal-ghadd tad-demem u l-kondizzjoni tal-pazjent hliet għall-korsijiet ta' manteniment li jingħataw f'intervalli ta' 28 jum

BAL = *Burkitt leukaemia* (lewkimja ta' Burkitt) (lewkimja akuta taċ-ċellula B matura); CSF = *Cerebrospinal Fluid* (Fluwidu Ċerebrospinali); CNS = *Central Nervous System* (Sistema Nervuża Ċentrali); HDMTX = *High-dose Methotrexate* (doża għolja ta' Methotrexate); LDH = *Lactic Acid Dehydrogenase*

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

Induzzjoni ta' remissjoni

Id-doża rakkomandata ta' Rixathon għal terapija għall-induzzjoni ta' remissjoni f'pazjenti pedjatriċi b'GPA jew MPA attivi u severi hija ta' 375 mg/m² tal-BSA (*body surface area*, erja tas-superfiċje tal-ġisem), mogħtija bħala infużjoni fil-vini darba fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rixathon f'pazjenti pedjatriċi b'età minn sentejn sa inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa f'indikazzjonijiet oħra li mhumiex GPA jew MPA attivi u severi. Rixathon m'għandux jintuza 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).

Anzjani

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti b'età ta' 65 sena jew aktar.

Metodu ta' kif għandu jingħata

L-indikazzjonijiet kollha

Rixathon huwa għall-użu ġol-vini. Is-soluzzjoni ppreparata ta' Rixathon 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-reġa 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 mwaqqfa immedjatament. Pazjenti b'NHL 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-infużjoni m'għandiex tissokta mill-ġdid qabel is-sintomi kollha jkun għaddew għal kollox, u l-valuri tal-laboratorju u s-sejbiet tal-*X-ray* tas-sider jirritornaw għan-normal. F'dan iż-żmien l-infużjoni tista' tissokta mill-ġdid, inizjalment b'mhux aktar minn nofs ir-rata preċedenti. Jekk l-istess reazzjonijiet avversi severi jergħu jseħħu għat-tieni darba, għandha tiġi kkunsidrata serjament id-deċiżjoni li titwaqqaf il-kura, skont il-każ.

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

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

L-ewwel infużjoni

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

Infużjonijiet sussegwenti

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

Limfoma mhux ta' Hodgkin - pazjenti pedjatriċi

L-ewwel infużjoni

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

Infużjonijiet sussegwenti

Dożi sussegwenti ta' Rixathon 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 ta' Hodgkin (NHL - Non-Hodgkin's lymphoma) u Lewkimja limfoċitika kronika (CLL - Chronic lymphocytic leukaemia) biss:

Jekk il-pazjenti ma kellhomx reazzjoni avversa relatata mal-infużjoni ta' Grad 3 jew 4 matul Ċiklu 1, tista' tingħata infużjoni ta' 90 minuta f'Ċiklu 2 b'kors ta' kimoterapija li fih il-glukokortikoidi. Ibda b'rata ta' 20% tad-doża totali mogħtija fl-ewwel 30 minuta u t-80% tad-doża totali li jifdal tingħata matul is-60 minuta ta' wara. Jekk tiġi ttollerata l-infużjoni ta' 90 minuta fiċ-Ċiklu 2, l-istess rata tista' tintuża meta jingħata l-bqija tal-kors tat-trattament (sa Ċiklu 6 jew 8).

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

Artrite reumatika

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

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Infezzjonijiet attivi, severi (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti fi stat immunokompromess sever.

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tracċabilità

Sabiex tittejjeb it-tracċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*)

Il-pazjenti kollha kkurati b'Rixathon għall-artrite reumatika, GPA, MPA jew PV 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 PML.

Każijiet rari ħafna ta' PML fatali kienu rrapportati wara l-użu ta' rituximab għat-trattament ta' artrite reumatika u mard awtoimmuni [inkluż Lupus Eritematosus Sistemika (SLE – *Systemic Lupus Erythematosus*) u vaskulite] u waqt l-użu wara t-tqegħid fis-suq ta' rituximab f'NHL u CLL (fejn il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rċewew rituximab flimkien ma' kimoterapija jew bħala parti minn trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici). Il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati f'intervalli regolari għal kull sinjal jew sintomu newroloġiku ġdid jew li jkun qed jaggrava li jista' jissuġġerixxi PML. Jekk PML tkun issuspettata, aktar dożaġġ għandu jitwaqqaf sakemm PML tiġi eskluża. It-tabib għandu jivvaluta l-pazjent biex jiddetermina jekk is-sintomi humiex indikattivi ta' funzjoni newroloġika ħażina, u jekk ikun il-każ, jekk dawn is-sintomi humiex qed jissuġġerixxu 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 preferibilmint b'kuntrastr, 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 jissuggerixxu PML li l-pazjent jista' ma jinnutax (eż. sintomi konokxittivi, newroloġiċi jew psikjatriċi). Il-pazjenti għandhom jiġu avżati wkoll biex jinfurmaw lis-sieheb/sieħba tagħhom jew daww li qed jiehdu f'sieħhom dwar il-kura tagħhom, peress li dawn jistgħu jinnutaw sintomi li l-pazjent ma jkunx jaf bihom.

Jekk il-pazjent jiżviluppa PML, id-doża ta' Rixathon għandha titwaqqaf 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 b'rituximab jistax iwassal għal stabilizzazzjoni jew titjib simili tar-riżultat.

Disturbi fil-qalb

Angina pectoris, aritmija kardijaka bħal tahbit u fibrillazzjoni atrijsali, 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 (ara reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, hawn taħt).

Infezzjonijiet

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

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

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

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

Infezzjonijiet tal-Epatite B

Każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B, inkluż daww b'riżultat fatali, kienu rrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu Rixathon. Il-maġġoranza ta' dawn il-pazjenti kienu esposti wkoll għal kimoterapija ċitotossika. Tagħrif limitat minn studju wieħed f'pazjenti b'CLL li reġgħet tfaċċat/refrattarja jissuggerixxi li kura b'rituximab tista' taggrava wkoll l-effett ta' infezzjonijiet primarji ta' epatite B.

Qabel tinbeda l-kura b'Rixathon 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 b'Rixathon. 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 mmanigġjati skont standards mediċi lokali biex tiġi evitata attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B.

Ittestjar seroloġiku negattiv falz ta' infezzjonijiet

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

Reazzjonijiet fil-ġilda

Kienu rrappurtati 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.

Limfoma mhux ta' Hodgkin u lewkimja limfoċitika kronika

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

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

Sindrome severa tar-reħa ta' ċitokina huwa kkaratterizzat minn qtugħ ta' nifs sever, ħafna drabi akkumpanjat minn bronkospażmu u ipoxja, flimkien ma' deni, tertir, roġħda, urtikarja, u angjoedima. Dan is-sindrome jista' jiġi assoċjat ma' xi karatteristiċi tas-sindrome tal-lisi tat-tumur bħal iperuricimja, iperkalimja, ipokalcimja, iperfosfatimja, insuffiċjenza renali akuta, lactate dehydrogenase (LDH) elevat u jista' jkun assoċjat ma' insuffiċjenza respiratorja akuta u mewt. L-insuffiċjenza respiratorja akuta tista' tkun akkumpanjata minn avvenimenti bħal infiltrazzjoni fl-interstizzju tal-pulmun jew edima, li jkunu jidhru fuq *X-ray* tas-sider. Is-sindrome spiss jidher fi żmien siegħa jew sagħtejn wara l-bidu tal-ewwel infużjoni. Pazjenti b'passat ta' insuffiċjenza pulmonari jew daww b'infiltrazzjoni ta' tumor pulmonari jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' riżultat fqir u għandhom jiġu ttrattati b'aktar attenzjoni.

Pazjenti li jiżviluppaw sindrome sever tar-reħa ta' ċitokina għandu jkollhom l-infużjoni tagħhom interrotta immedjatament (ara sezzjoni 4.2) u għandhom jingħataw trattament sintomatiku aggressiv. Peress li t-titjib inizzjali tas-sintomi kliniċi jista' jkun segwit minn deterjorament, dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sakemm is-sindrome tal-lisi tat-tumur u l-infiltrazzjoni pulmonari jkunu għaddew jew ġew esklużi. Aktar trattament tal-pazjenti wara li s-sinjali u s-sintomi jkunu għaddew għalkollox rari rriżulta f'sindrome tar-reħa ta' ċitokina sever ripetut.

Pazjenti b'piż 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 sever ħafna, għandhom jiġu ttrattati b'attenzjoni estrema. Dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib ħafna matul l-ewwel infużjoni. Għall-ewwel infużjoni f'dawn il-pazjenti għandu jiġi kkunsidrat l-użu ta' rata ta' infużjoni mnaqqsa jew dożaġġ maqsum fuq jumejn waqt l-ewwel ċiklu u f'kull ċiklu sussegwenti jekk l-għadd ta' limfoċiti jkun għadu $> 25 \times 10^9/L$.

Reazzjonijiet avversi ta' kull tip relatati mal-infużjoni kienu osservati f'77% tal-pazjenti ttrattati b' Rixathon (inkluz is-sindrome tar-reħa ta' ċitokina flimkien ma' pressjoni baxxa u bronkospażmu f'10% tal-pazjenti) ara sezzjoni 4.8. Dawn is-sintomi huma ġeneralment reversibbli bl-interruzzjoni tal-infużjoni ta' Rixathon u l-ġħoti ta' medicina kontra d-deni, antistamina u, xi kultant, ossiġnu,

soluzzjoni ta' melh fil-vini jew bronkodilaturi, u glukokortikoidi jekk mehtieg. Jekk jogħġbok ara s-sindrome tar-reħa ta' ċitokina hawn fuq għal reazzjonijiet severi.

Wara l-ġhoti fil-vini ta' proteini lill-pazjenti ġew irrappurtati reazzjonijiet anafilattiċi u reazzjonijiet oħrajn ta' sensittività eċċessiva. B'kuntrast mas-sindrome tar-reħa ta' ċitokina, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva veri tipikament isehħu f'temp ta' minuti wara l-bidu tal-infużjoni. Għandhom ikunu disponibbli għall-użu immedjat prodotti mediċinali għat-trattament ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, eż. epinephrine (adrenalina), antistamini u glukokortikoidi, f'każ li jkun hemm reazzjoni allergika waqt l-ġhoti ta' Rixathon.

Manifestazzjonijiet kliniċi ta' anafilassi jistgħu jidhru simili għal manifestazzjonijiet kliniċi tas-sindrome tar-reħa ta' ċitokina (deskritt aktar 'il fuq). Reazzjonijiet attribwiti għas-sensittività eċċessiva kienu rrappurtati inqas spiss minn dawk attribwiti għar-reħa ta' ċitokina.

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

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

Tossiċitajiet ematoloġiċi

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

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

Tilqim

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

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

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs – infusion-related reactions)

Rituximab huwa assoċjat ma' IRRs, li jistgħu jkunu relatati mar-reġa ta' ċitokini u/jew medjaturi kimiċi oħra.

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, f'pazjenti b'artrite rewmatika kienu rrapportati IRRs severi b'riżultat fatali. F'artrite rewmatika l-biċċa l-kbira tal-każijiet relatati mal-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-grizmejn, fwawar, raxx, urtikarja, pressjoni għolja u deni. B'mod ġenerali, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom esperjenza ta' xi reazzjoni għall-infużjoni kien oġġla 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 riversibbli bi tnaqqis fir-rata, jew interruzzjoni, tal-infużjoni ta' rituximab u l-amministrazzjoni ta' mediċina kontra d-deni, antistamina, u kultant, ossiġnu, soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) fil-vini jew bronkodilaturi, u glukokortikoidi jekk meħtieġ. Issorvelja b'attenzjoni pazjenti b'kondizzjonijiet tal-qalb eżistenti minn qabel u daww li kellhom esperjenza qabel ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-qalb u l-pulmun. Skont is-severità tal-IRR u l-interventi meħtieġa, waqqaf Rixathon 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/sieġha sa 50 mg/sieġha) 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' Rixathon.

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 atriġali u t-taħbit tal-qalb irregolari. Għalhekk, f'pazjenti bi storja kardijaka magħrufa, u daww 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 b'Rixathon 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-possibilità li jitwaqqfu l-medikazzjonijiet ta' kontra l-pressjoni għolja 12-il sieġha qabel l-infużjoni ta' Rixathon.

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

Newtropenija ttardjata

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

Tilqim

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

Is-sigurtà ta' tilqim b'vaċċini virali ħajjin wara terapija b'rituximab ma ġietx studjata. Għalhekk, tilqim b'vaċċini virali ħajjin mhuwex rakkomandat waqt terapija b'Rixathon jew waqt tnaqqis ta' ċelluli B fil-periferiji.

Pazjenti kkurati b'Rixathon jistgħu jirċievu tilqim mhux ħaj; madankollu, ir-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 rċevew methotrexate biss. Jekk waqt terapija b'rituximab hemm il-ħtieġa ta' tilqim mhux ħaj, dan għandu jiġi komplut tal-inqas 4 ġimgħat qabel il-bidu tal-kors li jmiss ta' rituximab.

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

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

L-użu konkomitanti ta' Rixathon u terapiji anti-rewmatiċi għajr daww 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 b'rituximab.

Tumuri malinni

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

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 2.3 mmol (jew 52.6 mg) sodium f'kull kunjett ta' 10 mL u 11.5 mmol (jew 263.2 mg) 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.

Dan il-prodott mediċinali fih 7.0 mg ta' polysorbate 80 (E 433) f'kull kunjett ta' 10 mL u 35.0 mg ta' polysorbate 80 (E 433) f'kull kunjett ta' 50 mL, li hija ekwivalenti għal 0.7 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

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

Attwalment, hemm *data* limitata dwar interazzjonijiet possibbli ta' mediċini oħra 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-farmakokinetiċi ta' rituximab f'pazjenti b'artrite rewmatika.

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Minhabba ż-żmien twil li matulu rituximab jinżamm f'pazjenti li għandhom nuqqas ta' ċelluli B, nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni waqt il-kura u għal 12-il xahar wara kura b'Rixathon.

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, Rixathon m'għandux jingħata lil nisa tqal.

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Esperjenza minn limfoma mhux ta' Hodgkin u lewkimja limfoċitika kronika (CLL) 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 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 dozi 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 rrappurtati jew osservati b'mod frekwenti kienu:

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

Reazzjonijiet avversi serji oħra rrappurtati jinkludu riattivazzjoni ta' epatite B u PML (ara sezzjoni 4.4.).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi rrappurtati 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 $< 1/1,000$) u rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji mnizzla l-ewwel.

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

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

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Mhux magħrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet mill-batterja, infezzjonijiet mill-virus, +bronkite	Sepsis, +pnewmonja, +infezzjoni bid-deni, +herpes zoster, +infezzjoni fl-apparat respiratorju, infezzjoni mill-moffa, infezzjonijiet b'etjoloġija mhux magħrufa, +bronkite akuta, +sinusite, epatite B ¹		Infezzjoni serja ikkawżata minn virus ² , pneumocystis jirovecii	PML	Meningoenċefalite enterovirali ^{2, 3}
Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika	Newtropsenja, lewkopenija, +newtropsenja bid-deni, +trombo-ċitopenija	Anemija, +panċitopenija, +granulo-ċitopenija	Disturbi fil-koagulazzjoni, anemija aplastika, anemija emolitika, limfadenopatiya		Żieda temporanja fil-livelli ta' IgM fis-serum ⁴	Newtropsenja ittardjata ⁴
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ⁵ , angjoedima	Sensittività eċċessiva		Anafilassi	Sindrome tal-lisi tat-tumur, sindrome tar-reġa taċ-ċitokina ⁵ , marda tas-serum	Trombo-ċitopenija akuta riversibbli relatata mal-infużjoni ⁵

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghrufa
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		Iperglicemija, tnaqqis fil-piż, edima periferali, edima fil-wiċċ, žieda fl-LDH, ipokalcimja				
Disturbi psikjatriċi			Depressjoni, nervi			
Disturbi fis-sistema nervuża		Parestesija, ipoestesija, aġitazzjoni, nuqqas ta' rqaq, vażo-dilatazzjoni, sturdament, ansjetà	Disġewsja		Newropatija periferali, paralisi tan-nerv tal-wiċċ ⁶	Newropatija kranjali, telf ta' sensi ohra ⁶
Disturbi fl-ghajnejn		Disturb tal-lakrimazzjoni, konguntivite			Telf sever tal-vista ⁶	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Tinnitus, uġiġh fil-widnejn				Telf tas-smiġh ⁶
Disturbi fil-qalb		⁺ Infart mijo-kardijaku ^{5, 7} , aritmija, ⁺ fibrillazzjoni atrijali, takikardja, ⁺ disturb fil-qalb	⁺ Insuffiċjenza ventrikulari tax-xellug, ⁺ takikardja supra-ventrikulari, ⁺ takikardja ventrikulari, ⁺ angina, ⁺ iskemija mijo-kardijaka, bradikardja	Disturbi kardijaċi severi ^{5, 7}	Insuffiċjenza tal-qalb ^{5, 7}	
Disturbi vaskulari		Pressjoni għolja, pressjoni ortostatika baxxa, pressjoni baxxa			Vaskulite (primarjament fil-gilda), vaskulite lewkoċitoklastika	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Bronko-spażmu ⁵ , marda respiratorja, uġiġh fis-sider, qtugħ ta' nifs, žieda fis-sogħla, rinite	Ażżma, bronkolite obliterans, disturb fil-pulmun, ipoxja	Marda tal-interstizju tal-pulmun ⁸	Insuffiċjenza respiratorja ⁵	Infiltrazzjoni fil-pulmun

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghrufa
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligh	Rimettar, dijarea, uġiġħ addominali, disfagġja, stomatite, stitikezza, dispepsja, anoressija, irritazzjoni fil-grizmejn	Tkabbir tal-addome		Perforazzjoni gastro-intestinali ⁸	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Hakk, raxx, +alopecja	Urtikarja, għaraq, għaraq bil-lejl, +disturb fil-ġilda			Reazzjonijiet bl-imsiemer severi fil-ġilda, sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi tossika tal-epidermide (sindrome ta' Lyell) ⁸	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Ipertonja, mijalgja, artralġja, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-għonq, uġiġħ				
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja					Insuffiċjenza tal-kliwi ⁵	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Deni, dehxa ta' bard, astenja, uġiġħ ta' ras	Uġiġħ tat-tumur, fwawar, thossok ma' tiflahx, sindrome ta' rih, +għeja, +tregħid, +insuffiċjenza ta' hafna organi ⁵	Uġiġħ fis-sit tal-infuzjoni			

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghrufa
Investi-gazzjonijiet	Livelli mnaqqsa ta' IgG					
Għal kull terminu, l-għadd tal-frekwenza kien ibbażat fuq reazzjonijiet ta' kull grad (minn hġief sa severi), hġief 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-tqegħid fis-suq ⁴ ara wkoll is-sezzjoni reazzjonijiet ematoloġiċi avversi taht ⁵ ara wkoll is-sezzjoni reazzjonijiet relatati mal-infużjoni taht. Każijiet fatali rrapportati b'mod rari ⁶ sinjali u sintomi ta' newropatija kranjali. Sehhew fi żminijiet differenti sa diversi xhur wara t-tmien 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 relati mal-infużjoni ⁸ inkludż każijiet fatali						

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

Sinjali u sintomi li jissuggerixxu reazzjoni relatata mal-infużjoni kienu rrapportati 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, għeja, uġigh ta' ras, irritazzjoni fil-grizmejn, rinite, ħakk, uġigh, takikardja, pressjoni għolja, pressjoni baxxa, qtugħ ta' nifs, dispepsja, astenja u karatteristiċi tas-sindrome tal-lisi tat-tumur. Reazzjonijiet severi relatati mal-infużjoni (bħal bronkospazmu, pressjoni baxxa) sehhew f'mhux aktar minn 12% tal-każijiet.

Reazzjonijiet oħra rrapportati 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 insuffiċjenza tal-qalb kongestiva jew disturbi kardijaċi severi (insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardijaku, fibrillazzjoni atrijali), edima pulmonari, insuffiċjenza ta' hafna organi, sindrome tal-lisi tat-tumur, sindrome tar-reha ta' cytokine, insuffiċjenza tal-kliewi, u insuffiċjenza respiratorja kienu rrapportati bi frekwenza aktar baxxa jew bi frekwenza mhux maghrufa. L-incidenza ta' sintomi relatati mal-infużjoni naqset b'mod sostanzjali b'infużjonijiet sussegwenti u hija < 1% tal-pazjenti mat-tmien ċiklu ta' kura b'(li fiha) 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 rrapportati f'incidenza oghla fil-grupp li kien fih rituximab tal-istudji randomised. Infezzjonijiet severi kienu rrapportati 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, inkludż 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, ġodda, attivazzjoni mill-ġdid jew irkadar, li wħud minnhom kienu fatali, ġew irrappurtati b'kura b'rituximab. Il-maġġoranza ta' pazjenti kienu rċevew rituximab flimkien ma' kimoterapija jew bħala parti minn trapjant ematopoetiku ta' ċelluli staminali. Eżempji ta' dawn l-infezzjonijiet virali serji

huma infezzjonijiet ikkawżati mill-virusis tal-herpes (Cytomegalovirus, Virus tal-Varicella Zoster u Virus tal-Herpes Simplex), virus JC (leukoencefalopatija multifokali progressiva [PML]), enterovirus (meningoencefalite) u virus tal-epatite Ċ (ara sezzjoni 4.4). Fi provi kliniċi kienu rrapportati wkoll każijiet ta' PML fatali li sehhew wara l-progressjoni tal-marda u kura mill-ġdid. Kienu rrapportati każijiet ta' riattivazzjoni tal-epatite B, li l-maġġoranza tagħhom sehhew f'pazjenti li rċevew rituximab flimkien ma' kimoterapija ċitotossika. F'pazjenti b'CLL li reġġet tfaċċat/refrattarja, l-inċidenza 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 ġimgħat, anormalitajiet ematoloġiċi sehhew f'minoranza ta' pazjenti u normalment kienu ħfief u reversibbli. Newtropsenja severa (grad 3/4) kienet irrapportata 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 rrapportati f'inċidenza oġġla meta mqabbel mal-osservazzjoni. L-inċidenza 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 rrapportati bi frekwenza oġġla meta mqabbel ma' kimoterapija waħedha. Madankollu, l-inċidenza oġġla ta' newtropsenja f'pazjenti kkurati b'rituximab u kimoterapija ma kinitx assoċjata ma' inċidenza oġġla 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' newtrofili li baqa taħt $1 \times 10^9/L$ bejn Jum 24 u Jum 42 wara l-aħħar doża) jew seħħet b'bidu ttardjat (definita bħala għadd ta' newtrofili 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 rrapportati għall-inċidenza ta' anemija. Kienu rrapportati xi każijiet ta' newtropsenja ttardjata li sehhew aktar minn erba' ġimgħat wara l-aħħar infużjoni ta' rituximab. FL-istudju primarju dwar CCL, pazjent fl-istadju Binet Ċ 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 irrapportata 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 żidiet 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 rrapportati fi 18.8% tal-pazjenti u l-aktar avvenimenti rrapportati b'mod frekwenti kienu pressjoni baxxa u pressjoni għolja. Kienu rrapportati każijiet ta' aritmija ta' grad 3 jew 4 (inkluż takikardija ventrikulari u supraventrikulari) u anġina pectoris waqt l-infużjoni. Waqt kura ta' manteniment, l-inċidenza ta' disturbi kardijaċi ta' grad 3/4 kienet komparabbli bejn pazjenti kkurati b'rituximab u l-osservazzjoni. Avvenimenti kardijaċi kienu rrapportati bħala reazzjonijiet avversi serji (inkluż fibrillazzjoni atrijali, 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-inċidenza ta' aritmiji kardijaċi ta' grad 3 u 4, l-aktar aritmiji supraventrikolari bħal takikardija u tahbit irregolari/fibrillazzjoni atrijali, kienu oġġla fil-grupp ta' R-CHOP (14-il pazjent, 6.9%) meta mqabbel mal-grupp ta' CHOP (3 pazjenti, 1.5%). Dawn l-aritmiji kollha sehhew fil-kuntest ta' infużjoni ta' rituximab jew kienu assoċjati ma' kundizzjonijiet 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-

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

Sistema respiratorja

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

Disturbi newroloġiċi

Waqt il-perjodu ta' kura (fażi ta' kura ta' induzzjoni li tinkludi R-CHOP għal mhux aktar minn tmien ċikli), erba' pazjenti (2%) ikkurati b'R-CHOP, kollha b'fatturi ta' riskju kardjovaskulari, kellhom 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 kellhom avvenimenti ċerebrovaskulari li kollha 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 rrapportati każijiet ta' sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES) / sindrome ta' lewkoenċefalopatija posterjuri reversibbli (RPLS). Sinjali u sintomi jinkludu disturbi fil-vista, uġiġi 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 irrapportati kellhom fatturi ta' riskju rikonoxxuti għal 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' NHL. 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 ta' 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 rrapportati b'mod rari ħafna.

Sottopopolazzjonijiet ta' pazjenti - monoterapija ta' rituximab

Anzjani (65 sena u akbar):

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

Bulky disease

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

Kura mill-ġdid

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

Sottopopolazzjonijiet ta' pazjenti - rituximab bħala terapija kkombinata

Anzjani (65 sena u akbar):

L-inċidenza ta' avvenimenti avversi tad-demm u tal-limfa ta' grad 3/4 kienet ogħla f'pazjenti anzjani meta mqabbel ma' pazjenti iżgħar (inqas minn 65 sena) b'CLL li reġgħet tfaċċat/refrattarja 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 wieħed, *open-label* u *randomised* ta' kimoterapija ta' Lymphome Malin B (LMB) b'rituximab jew mingħajru f'pazjenti pedjatriċi (b'età minn 6 xhur sa inqas minn 18-il sena) b'DLBCL/BL/BAL/BLL pożittivi għal CD20 fi stadju avanzat li ma kinux ittrattati fil-passat.

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

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

Esperjenza minn artrite rewmatika

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-profil ta' sigurtà globali ta' rituximab f'artrite rewmatika huwa bbażat fuq 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 3100 pazjent irċewew mill-anqas kors wieħed ta' kura u kienu segwiti għal perjodi li varjaw minn 6 xhur għal aktar minn 5 snin; madwar 2400 pazjent irċewew żewġ korsijiet jew aktar ta' kura, b'aktar minn 1000 pazjent li rċewew 5 korsijiet jew aktar. L-informazzjoni ta' sigurtà miġbura matul l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq tirrifletti l-profil ta' reazzjonijiet avversi mistenni kif deher fi provi kliniċi ta' rituximab (ara sezzjoni 4.4).

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Reazzjonijiet avversi huma mnizzla f'Tabella 4. 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 tittieħed stima mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jitnizzlu skont is-serjeta' tagħhom bl-aktar serji mnizzla l-ewwel.

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

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti kkunsidrati bħala dovuti għar-riċeviment ta' rituximab kienu IRRs. Fi provi kliniċi l-inċidenza globali ta' IRRs kienet ta' 23% bl-ewwel infużjoni u naqset b'infużjonijiet sussegwenti. IRRs serji 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-tqeghid fis-suq kienu rrapportati lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) (ara sezzjoni 4.4) u reazzjoni li tixbah lill-marda tas-serum.

Tabella 4 Sommarju ta' reazzjonijiet avversi rrapportati fi provi kliniċi jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq li sehhew f'pazjenti b'artrite reumatika li kienu qed jirċievu rituximab

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux magħrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, infezzjonijiet fl-apparat urinarju	Bronkite, sinožite, gastro-enterite, tinea pedis			PML, attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B	infezzjoni serja kkawżata minn virus ^{1, 2} , meningoenċefalite 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 Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	⁵ Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (pressjoni għolja, tqalligh, raxx, deni, ħakk, urtikarja, irritazzjoni fil-grizmejn, fwawar pressjoni baxxa, rinite, tertir, takikardija, għeja, uġiġħ orofaringali, edima periferali, eritema)		⁵ Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (edima ġeneralizzata, bronko-spażmu, tharhir, edima fil-laringi, edima anġjo-newrotika, ħakk ġeneralizzat, anafilassi, reazzjoni anafilattojda)			
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		Iper-kolesterolimja				
Disturbi psikjatriċi		Depressjoni, ansjetà				
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras	Parasteżija, emigranja, sturdament, xjatika				

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghrufa
Disturbi fil-qalb				Angina pectoris, fibrillazzjoni atrijsali, insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardijaku	Tahbit rapidu hafna tal-qalb li għej mill-atriju	
Disturbi gastro-intestinali		Dispepsja, dijarea, rifluss gastroesofagali, ulċeri fil-halq, uġigh fil-parti ta' fuq tal-addome				
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Alopeċja			Nekrolisi tossika tal-epidermide (sindrome ta' Lyell), sindrome ta' Stevens-Johnson ⁷	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Artralġja / uġigh muskolu-skelettrali, osteoartrite, bursite				
Investigazzjonijiet	Livelli mnaqqsa ta' IgM ⁶	Livelli mnaqqsa ta' IgG ⁶				

¹ Ara wkoll is-sezzjoni infezzjonijiet hawn taht.

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

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

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

⁵ Reazzjonijiet li jsehhu waqt jew sa 24 siegħa wara l-infuzjoni. Ara wkoll reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni 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' reazzjonijiet avversi għal dak osservat wara l-ewwel esponiment. Wara l-ewwel esponiment għal rituximab, ir-rata tar-reazzjonijiet avversi kollha kienet l-ogħla matul l-ewwel 6 xhur u naqset minn hemm 'il quddiem. Fil-biċċa l-kbira dawn huma magħmula minn IRRs (l-aktar frekwenti matul l-ewwel kors ta' kura), irkadar ta' RA u infezzjonijiet, li kollha kienu aktar frekwenti fl-ewwel 6 xhur ta' kura.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni

Fi studji kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi 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% (17/3 189) 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 rappurtata 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 fil-vini kienet madwar 4 għal kull 100 sena ta' pazjent. Ir-rata ta' infezzjonijiet serji ma turi l-ebda żieda sinifikanti wara korsijiet multipli ta' rituximab. Waqt provi kliniċi, infezzjonijiet fil-parti t'isfel tal-apparat respiratorju (inkluż pnemonja) kienu rappurtati b'inċidenza simili fil-gruppi b'rituximab meta mqabbel mal-gruppi ta' kontroll.

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

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

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

Reazzjonijiet kardjovaskulari avversi

Reazzjonijiet kardijaċi serji kienu rappurtati 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 żiedux matul korsijiet multipli.

Avvenimenti newroloġiċi

Kienu rappurtati 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 tehtieġ konferma permezz ta' immaġini tal-moħħ. Il-każijiet irrappurtati kellhom fatturi ta' riskju rikonoxxuti għal PRES/RPLS, inkluż il-marda sottostanti tal-pazjenti, pressjoni għolja, terapija immunosoppressiva u/jew kimoterapija.

Newtropsenja

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

F'perjodi kkontrollati bil-plaċebo tal-provi kliniċi, 0.94% (13/1 382) tal-pazjenti kkurati b'rituximab u 0.27% (2/731) tal-pazjenti fuq plaċebo żviluppaw newtropsenja severa.

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

Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' taht il-Ġilda

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

Anormalitajiet tal-laboratorju

Ipgammaglobulinemija (IgG jew IgM taht il-limitu l-aktar baxx tan-normal) giet 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 jeħtieġu terapija fit-tul ta' sostituzzjoni tal-immunoglobulina. Il-konsegwenzi ta' tnaqqis fit-tul ta' ċellula B f'pazjenti pedjatriċi mhux magħrufa.

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

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

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

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

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

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

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

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Komuni ħafna	Komuni	Mhux magħrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		infezzjoni fl-apparat tal-awrina, bronkite, herpes zoster, nażofaringite	infezzjoni serja kkawżata minn virus ^{1, 2} , meningoencefalite enterovirali ¹
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		tromboċitopenija	
Disturbi fis-sistema immuni		sindrome tar-reġa ta' ċitokina	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		iperkalimja	
Disturbi psikjatriċi	insomnja		
Disturbi fis-sistema nervuża	sturdament, roġħda		
Disturbi vaskulari	pressjoni għolja	fwawar	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	sogħla, qtugħ ta' nifs, epistassi	kongestjoni fl-immieher	

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux maghrufa
Disturbi gastro-intestinali	dijarea	dispepsja, stitikezza	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		akne	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	spazmi fil-muskoli, artralġja, uġiġh fid-dahar	dġhufija fil-muskoli, uġiġh muskoluskelettriku, uġiġh fl-estrematajiet	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	edima periferali		
Investigazzjonijiet		emoglobina mnaqqa	

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), bi frekwenza oghla mill-grupp ta' paragun, jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux maghrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	bronkite	rinite	infezzjoni serja kkawżata minn virus ^{1, 2} , meningoencefalite enterovirali ¹
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		qtuġh ta' nifs	
Disturbi gastro-intestinali		dijarea	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		deni, marda tixbah lill-influwenza, edima periferali	
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ³		

¹ Osservata waqt sorveljanza ta' wara t-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 magħżula.

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

L-avvenimenti rrapportati bl-aktar mod komuni meqjusa bħala reazzjonijiet avversis 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 rċevew 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 wiehded f'25 pazjent pedjatriku b'GPA jew MPA attivi u severi. Il-perjodu globali tal-istudju kien jikkonsisti f'fażi ta' induzzjoni tar-remissjoni ta' 6 xhur b'segwitu ta' mill-inqas 18-il xahar, sa mhux aktar minn 4.5 snin b'kollox. Matul il-faży ta' segwitu, Rituximab ingħata skont id-diskrezzjoni tal-investigatur (17 minn 25 pazjent irċevew trattament addizzjonali b'rituximab). Trattament flimkien ma' terapija immunosoppressiva oħra kien permess (ara sezzjoni 5.1).

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

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

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

Fl-Istudju 2 dwar GPA/MPA (studju dwar il-manteniment fl-adulti), 7/57 (12%) pazjent fil-grupp ta' rituximab kellhom mill-inqas reazzjoni relatata mal-infużjoni waħda. L-incidenza ta' sintomi ta' IRR kienet l-ogħla matul jew wara l-ewwel infużjoni (9%) u naqqset ma' infużjonijiet sussegwenti (< 4%). Is-sintomi kollha ta' IRR kienu ħfief jew moderati u l-biċċa l-kbira tagħhom kienu rrappurtati mill-SOCs disturbi Respiratorji, Toraċiċi u Medjastinali u disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' taht il-Ġilda.

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-faży ta' induzzjoni tar-remissjoni kienu: ugiġh ta' ras, raxx, rinorea u deni (8%, għal kull sintomu). Is-sintomi ta' IRRs osservati kienu simili għal dawk magħrufa fil-pazjenti adulti b'GPA jew MPA trattati b'rituximab. Il-magħġoranza 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 wiehded (ara sezzjoni 4.4).

Infezzjonijiet

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA, ir-rata globali ta' infezzjoni kienet ta' madwar 237 għal kull 100 sena ta' pazjent (CI ta' 95% 197-285) fil-punt finali primarju ta' 6 xhur. Fil-biċċa l-kbira l-infezzjonijiet kienu

ħfief sa moderati u kienu jikkonsistu l-aktar minn infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq, herpes zoster u infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina. Ir-rata ta' infezzjonijiet serji kienet ta' madwar 25 għal kull 100 sena ta' pazjent. L-aktar infezzjoni serja rrapportata b'mod frekwenti fil-grupp ta' rituximab kienet pnemonja bi frekwenza ta' 4%.

Fl-Istudju 2 dwar GPA/MPA, 30/57 (53%) pazjent fil-grupp ta' rituximab kellhom infezzjonijiet. L-inċidenza ta' infezzjonijiet ta' kull grad kienet simili bejn il-gruppi. L-infezzjonijiet b'mod predominanti kienu ħfief sa moderati. L-aktar infezzjonijiet komuni fil-grupp ta' rituximab kienu jinkludu infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq, gastroenterite, infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina u herpes zoster. L-inċidenza ta' infezzjonijiet serji kienet simili fiż-żewġ gruppi (madwar 12%). L-aktar infezzjoni serja rrapportata b'mod komuni fil-grupp ta' rituximab kienet bronkite ħafifa jew moderata.

Fil-prova klinika f'pazjenti pedjatriċi b'GPA u MPA attivi u severi, 91% tal-infezzjonijiet irrappurtati ma kinux serji u 90% kienu ħfief sa moderati.

L-aktar infezzjonijiet komuni fil-fażi 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-tmien 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 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 teħtieġ konferma permezz ta' immaġini tal-moħħ. Il-każijiet irrappurtati kellhom fatturi ta' riskju rikonoxxuti għal PRES/RPLS, inkluż il-marda sottostanti tal-pazjenti, pressjoni għolja, terapija immunosoppressiva u/jew kimoterapija.

Attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B

Numru żgħir ta' każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B, uħud b'riżultat fatali, kienu rrapportati f'pazjenti b'GPA u MPA 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 kkurati b'rituximab.

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

Fl-Istudju 2 dwar GPA/MPA, matul il-prova kollha ma' 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 rrapportaw avveniment ta' ipogammaglobulinemija, 18-il pazjent (72%) kellhom livelli baxxi ta' IgG fit-tul (iddefiniti b'ħala livelli ta' Ig taħt il-limitu ta' taħt tan-normal għal mill-inqas 4 xhur) (li 15-il pazjent minnhom kellhom ukoll IgM baxxa fit-tul). Tliet pazjenti rċevew trattament b'immunoglobulina fil-vini (IV-Ig - *intravenous immunoglobulin*). Abbażi ta' *data* limitata, ma tista' tinsilet l-ebda konklużjoni ċara dwar jekk IgG u IgM baxxi fit-tul wasslux għal żieda fir-riskju ta' infezzjoni serja f'dawn il-pazjenti. Il-konsegwenzi ta' tnaqqis fit-tul ta' ċelluli B f'pazjenti pedjatriki mhumiex magħrufa.

Newtropsenja

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

Fl-Istudju 2 dwar GPA/MPA, l-inċidenza ta' newtropsenja 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 sindrome ta' Stevens-Johnson, uħud b'riżultat fatali, kienu rrapportati b'mod rari hafna.

Esperjenza b'pemphigus vulgaris

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

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

Il-profil ta' sigurtà ta' rituximab flimkien ma' doża baxxa ta' glukokortikoidi għal perjodu qasir fit-trattament ta' pazjenti b'PV ġie studjat fi studju ta' Fażi 3, randomised, ikkontrollat, b'aktar minn ċentru wiehed, open-label f'pazjenti b'pemphigus li kien jinkludi 38 pazjent b'PV randomised għall-grupp ta' rituximab (l-Istudju 1 dwar PV). Il-pazjenti randomised għall-grupp ta' rituximab rċevew 1000 mg fil-vini inizjali fil-Jum 1 tal-Istudju u t-tieni 1000 mg fil-vini fil-Jum 15 tal-Istudju. Dożi ta' manteniment ta' 500 mg fil-vini ingħataw fix-xhur 12 u 18. Il-pazjenti setgħu jirċievu 1000 mg fil-vini fiż-żmien tal-irkadar (ara sezzjoni 5.1).

Fl-Istudju 2 dwar PV, studju randomised, double-blind, double-dummy, b'paragun attiv u b'aktar minn ċentru wiehed li evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' rituximab meta mqabbel ma' mycophenolate mofetil (MMF) f'pazjenti b'PV moderata sa severa li kienu jeħtieġu kortikosterojdi orali, 67 pazjent b'PV irċevew trattament b'rituximab (fil-bidu b'doża ta' 1000 mg fil-vini fil-Jum 1 tal-Istudju u wara b'doża ta' 1000 mg fil-vini 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, jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq

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

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

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

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Komuni ħafna	Komuni	Mhux Magħrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq	Infezzjoni mill-virus herpes Herpes zoster Herpes fil-ħalq Konguntivite Nażofaringite Kandidjażi fil-ħalq Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	infezzjoni serja kkawżata minn virus ^{1,2} Meningoenċefalite enterovirali ¹
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		Papilloma tal-ġilda	
Disturbi psikjatriċi	Disturb depressiv persistenti	Depressjoni kbira Irritabilità	
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras	Sturdament	
Disturbi fil-qalb		Takikardija	
Disturbi gastro-intestinali		Ugħigh fin-naħa ta' fuq tal-addome	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja	Ħakk Urtikarja Disturb fil-ġilda	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Ugħigh muskoluskelettriku Artralġja Ugħigh fid-dahar	

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux Maghrufa
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		Gheja kbira Astenja Deni	
Korrimient, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni ³		
¹ Osservata waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq. ² Ara wkoll is-sezzjoni infezzjonijiet hawn taht. ³ Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni għall-Istudju 1 dwar PV kienu jinkludu sintomi migbura fil-vista skedata li kien immiss wara kull infużjoni, u reazzjonijiet avversi li sehew fil-jum tal-infuzjoni jew l-ghada. L-aktar sintomi/Termini Ppreferuti komuni ta' reazzjoni relatata mal-infuzjoni għall-Istudju 1 dwar PV kienu jinkludu wġigh ta' ras, dehxa ta' bard, pressjoni għolja, dardir, astenja u wġigh. L-aktar sintomi/Termini Ppreferuti komuni ta' reazzjoni relatata mal-infuzjoni għall-Istudju 2 dwar PV kienu qtugħ ta' nifs, eritema, iperidrozi, fwawar, pressjoni baxxa u raxx/raxx bil-hakk.			

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni

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

Fl-Istudju 2 dwar PV, IRRs sehew 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 rrapportati IRRs ta' Grad ≥ 3 u wasslu għall-waqfien tat-trattament b'rituximab; tlieta mill-erba' pazjenti kellhom IRRs serji (ta' periklu għall-hajja). IRRs serji sehew mal-ewwel (2 pazjenti) jew it-tieni (pazjent wiehed) infużjoni u għaddew bi trattament sintomatiku.

Infezzjonijiet

Fl-Istudju 1 dwar PV, 14-il pazjent (37%) fil-grupp ta' rituximab kellhom infezzjonijiet relatati mat-trattament meta mqabbla ma' 15-il pazjent (42%) fil-grupp b'doża standard ta' prednisone. L-aktar infezzjonijiet komuni fil-grupp ta' rituximab kienu infezzjonijiet ta' herpes simplex u zoster, bronkite, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, infezzjoni fungali u konguntivite. Tliet pazjenti (8%) fil-grupp ta' rituximab kellhom total ta' 5 infezzjonijiet serji (pnewmonja kkawżata minn *Pneumocystis jirovecii*, trombozi infettiva, infezzjoni fl-ispazju bejn id-diski vertebrali, infezzjoni fil-pulmun u sepsis ikkawżata minn *Staphylococcus*) u pazjent wiehed (3%) fil-grupp b'doża standard ta' prednisone kellu infezzjoni serja (pnewmonja kkawżata minn *Pneumocystis jirovecii*).

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

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

Anormalitajiet tal-laboratorju

Fl-Istudju 2 dwar PV, fil-grupp ta' rituximab, ġew osservati b'mod komuni hafna wara l-infuzjoni tnaqqis temporanju fl-għadd 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 fil-vini 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 reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla 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 ieħor ta' sigurtà.

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

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq kienu rrapportati ħames każijiet ta' doża eċċessiva b'rituximab. Tliet każijiet ma kellhom l-ebda rapporti ta' avvenimenti avversi. Iż-żewġ avvenimenti avversi li ġew irrapportati kienu sintomi li jixbhu lill-influwenza, b'doża ta' 1.8 g ta' rituximab, u insuffiċjenza respiratorja fatali, b'doża ta' 2 g ta' rituximab.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali u konjugati tal-antikorpi u l-mediċina, Kodiċi ATC: L01FA01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Rituximab jintrabat speċifikament mal-antiġen trasmembran, CD20, fosfoproteina mhux glikosilat, li jinsab fuq limfoċiti li għadhom ma sarux limfoċiti B u fuq limfoċiti B maturi. L-antiġen 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-antiġen ma jinternalizzax wara l-irbit tal-antikorp u ma jinqalax mill-wiċċ taċ-ċellula. CD20 ma jiċċirkolax fil-plażma bħala antiġen liberu u, għaldaqstant, ma jikkompitix għall-irbit tal-antikorp.

Il-parti Fab ta' rituximab tintrabat mal-antigen CD20 fuq limfoċiti B u l-parti Fc tkun tista' tqabbad funzjonijiet li jaffetwaw l-immunità sabiex iservu ta' medjaturi fil-lisi taċ-ċellula B6. Il-mekkaniżmi possibbli ta' lisi taċ-ċellula *effector-mediated* jinkludu ċitotossicità dipendenti mill-kompliment (CDC) li tirriżulta minn irbit ta' C1q, u ċitotossicità ċellulari dipendenti fuq l-antikorp (ADCC) medjata mir-riċetturi Fcγ, wiehed jew aktar, fuq il-wiċċ 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.

Effetti farmakodinamiċi

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' ċelluli 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-demmm periferali ġie osservat wara żewġ infużjonijiet ta' 1000 mg rituximab separati b'intervall ta' 14-il jum. L-għadd ta' ċelluli B fid-demmm periferali jibda jiżdied minn Ġimgħa 24 u evidenza ta' popolazzjoni mill-gdid hija osservata fil-maġġoranza tal-pazjenti sa Ġimgħa 40, kemm jekk rituximab ingħata 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-demmm 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 sax-Xahar 12, li ždiedu sa 87% tal-pazjenti sax-Xahar 18.

Effikaċja klinika u sigurtà

Effikaċja klinika u sigurtà f'limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL) u f'lewkimja limfoċitika kronika (CLL)

Limfoma follikulari

Monoterapija

Kura inizjali, darba fil-ġimgħa għal 4 doži

Fil-prova piviali, 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% (CI₉₅% 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 ċm kontra > 7 ċm fl-akbar dijametru (53% kontra 38%), u oġġla f'pazjenti li reġgħu esperjenzaw il-kimosensittività meta kkumparata ma' daww 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-eż, 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 ekstrasnodali 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, ikkomparati 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 pronjożiċi: it-tip istoloġiku, il-pożittività għal bcl-2 fil-linja bażi, ir-reżistenza għall-aħħar kimoterapija u l-*bulky disease*.

Kura inizjali, darba fil-ġimgħa għal 8 doži

Fi prova b'aktar minn ċentru wiehed, bi grupp wiehed, 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 doži. 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 doži

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' doži. 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 doži

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 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' doži. Tlieta mill-pazjenti kienu ngħataw żewġ korsijiet ta' rituximab qabel ma dahl u għalhekk waqt l-istudju ingħataw it-tielet 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%; CR 10%, PR 28%) 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 fil-Jum 1, u prednisolone 40 mg/m²/jum mill-ewwel sal-ħames jum) kull 3 ġimgħat għal 8 ċikli jew rituximab 375 mg/m² flimkien ma' CVP (R-CVP). Rituximab ingħata fl-ewwel jum ta' kull ċiklu ta' kura. Total ta' 321 pazjent (162 R-CVP, 159 CVP) irċewew it-terapija u ġew analizzati għall-effikaċja. Is-segwitu medjan ta' visti ta' wara għall-pazjenti kien ta' 53 xahar. R-CVP wassal għal benefiċċju sinifikanti fuq CVP għall-punt finali primarju, 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 ogħla ($p < 0.0001$ 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-ħin, 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 Medjana, xhur	Rati ta' OS, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	TTP medjan: 14.7 33.6 P < 0.0001	53 xahar 71.1 80.9 p = 0.029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	TTF medjan: 2.6 snin Ma ntlahaqx p < 0.001	18- il xahar 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 = 0.009 6
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	EFS medjan: 36 Ma ntlahaqx p < 0.0001	42 xahar 84 91 p = 0.029

EFS – Sopravivenza Mingħajr Avveniment

TTP – Żmien sal-progressjoni jew sal-mewt

PFS – Sopravivenza Mingħajr 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 wiehed, ta' fażi III, 1 193 pazjent 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 pazjent 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 bbilanċjati 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-randomisation, 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 mingħajr 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 mingħajr 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-riżultati 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 mingħajr progressjoni (medjana) valur p log-rank proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) tnaqqis tar-riskju	NR < 0.0001 0.50 (0.39, 0.64) 50%	NR < 0.0001 0.50 (0.39, 0.64) 50%	4.06 snin < 0.0001 0.61 (0.52, 0.73) 39%	10.49 sena < 0.0001 0.61 (0.52, 0.73) 39%
Effikaċja sekondarja Sopravivenza globali (medjana) valur p log-rank proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) tnaqqis tar-riskju	NR 0.7246 0.89 (0.45, 1.74) 11%	NR 0.7246 0.89 (0.45, 1.74) 11%	NR 0.7948 1.04 (0.77, 1.40) -6%	NR 0.7948 1.04 (0.77, 1.40) -6%
Sopravivenza mingħajr avveniment (medjana) valur p log-rank proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) tnaqqis tar-riskju	38 xahar < 0.0001 0.54 (0.43, 0.69) 46%	NR < 0.0001 0.54 (0.43, 0.69) 46%	4.04 snin < 0.0001 0.64 (0.54, 0.76) 36%	9.25 sena < 0.0001 0.64 (0.54, 0.76) 36%
TNLT (medjan) valur p log-rank <proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) tnaqqis tar-riskju	NR 0.0003 0.61 (0.46, 0.80) 39%	NR 0.0003 0.61 (0.46, 0.80) 39%	6.11-il sena < 0.0001 0.66 (0.55, 0.78) 34%	NR < 0.0001 0.66 (0.55, 0.78) 34%
TNCT (medjan) valur p log-rank proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) tnaqqis tar-riskju	NR 0.0011 0.60 (0.44, 0.82) 40%	NR 0.0011 0.60 (0.44, 0.82) 40%	9.32 sena 0.0004 0.71 (0.59, 0.86) 39%	NR 0.0004 0.71 (0.59, 0.86) 39%
Rata ta' rispons globali* valur p minn test chi-squared proporzjon ta' probabbiltà (CI ta' 95%)	55% < 0.0001 2.33 (1.73, 3.15)	74% < 0.0001 2.33 (1.73, 3.15)	61% < 0.0001 2.43 (1.84, 3.22)	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% < 0.0001 2.21 (1.65, 2.94)	67% < 0.0001 2.21 (1.65, 2.94)	53% < 0.0001 2.34 (1.80, 3.03)	72% < 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). Analizi 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/Reġghet tfaċċat

Fi prova prospettiva, internazzjonali, tat-tip *open-label*, b'aktar minn ċentru wiehed, ta' fażi III, 465 pazjent b'limfoma follikulari li reġghet 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 waħda 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 għaż-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 tfaċċat/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-istimi ġew ikkalkulati bil-proporzjonijiet ta' periklu

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

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

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%). Ir-rati mingħajr progressjoni stmati permezz ta' Kaplan-Meier 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%

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	
Žmien 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%
Analizi tas-sottogruppi PFS				
CHOP	11.6	37.5	< 0.0001	71%
R-CHOP	22.1	51.9	0.0071	46%
CR	14.3	52.8	0.0008	64%
PR	14.3	37.8	< 0.0001	54%
OS				
CHOP	NR	NR	0.0348	55%
R-CHOP	NR	NR	0.0482	56%

NR: mhux milhuq; ^a: tapplika biss għall-pazjenti li kisbu CR

Il-benefiċċju tal-kura ta' manteniment b'rituximab ġie kkonfermat fis-sottogruppi kollha kkonfermati, irrISPettivament mir-regim 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 xhur, $p = 0.0071$). Għalkemm is-sottogruppi kienu żgħar, il-kura ta' manteniment b'rituximab pprovdiet vantaġġ sinifikanti f'termini ta' sopravivenza globali kemm għall-pazjenti li rrispondew għal CHOP kif ukoll għall-pazjenti li rrispondew 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 fil-Jum 1, u prednisolone 40 mg/m²/gurnata 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 gurnata taċ-ċiklu ta' kura.

L-analizi finali tal-effikaċja kienet tinkludi l-pazjenti meħudin b'mod każwali kollha (197 CHOP, 202 R-CHOP), u kellha medja ta' tul ta' żmien ta' osservanza wara l-kura ta' madwar 31 xhur. Iż-żewġ gruppi ta' kura kienu b'bilanċjati tajjeb rigward il-karatteristiċi tal-marda u l-istat tal-marda fil-linja bażi. L-analizi 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 xhur fil-grupp ta' R-CHOP ikkumparat ma' 13-il xhur 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 xhur, ikkonfermat il-benefiċċju tal-kura R-CHOP fuq dik b'CHOP ($p = 0.0071$), li tirrappreżenta tnaqqis ta' 32%.

L-analizi 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 tal-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-eż, 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 ġie assoċjat ma' titjib fir-riżultat kemm f'pazjenti b'riskju baxx kif ukoll f'dawk b'riskju għoli skont l-IPI aġġustat skont l-eż.

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 (CLL)

F'żewġ provi open-label u randomised, total ta' 817 pazjent li ma kienux ikkurati minn qabel u 552 pazjent b'CLL li reġġet tfaċċat/refrattarja kienu randomised biex jirċievu kimoterapija ta' FC (fludarabine 25 mg/m², cyclophosphamide 250 mg/m², granet 1-3) kull 4 ġimgħat għal 6 ċikli jew rituximab flimkien ma' FC (R-FC). Rituximab kien mogħti f'doża ta' 375 mg/m² waqt l-ewwel ċiklu ġurnata qabel il-kimoterapija u f'doża ta' 500 mg/m² fil-Jum 1 ta' kull ċiklu ta' kura sussegwenti. Pazjenti ma thallewx jidhlu fl-istudju dwar CLL li reġġet tfaċċat/refrattarja jekk kienu kkurati minn qabel b'antikorpi monoklonali jew jekk kienu refrattarji (definit bħala 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 reġġet 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 waħdu ($p = 0.0319$, test log-rank) (Tabella 12a). Il-benefiċċju f'termini ta' PFS kien osservat b'mod konsistenti fil-biċċa l-kbira tas-sottogruppi ta' pazjenti analizzati skont ir-riskju tal-marda fil-linja bażi (jigifieri stadji Binet A-C) (Tabella 12b).

Tabella 12a Kura preferita ta' CLL
Sommarju tar-riżultati tal-effikaċja għal rituximab flimkien ma' FC vs. FC
waħdu - 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 hielsa 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-kaz

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

**: jghodd biss għall-pazjenti li laħqu CR

Tabella 12b Kura preferita ta' CLL
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 agġustat)
	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 C	126	126	0.68 (0.49; 0.95)	0.0224

CI: Intervall ta' Kunfidenza

Fl-istudju dwar CLL li reggħet 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' CLL li reggħet 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 taż-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*	27.6	39.6	0.0252	31%
Sopravivenza mingħajr marda (DFS)**	42.2	39.6	0.8842	-6%
Żmien sa kura ġdida għal CLL	34.2	NR	0.0024	35%

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

*: japplika biss għall-pazjenti li laħqu CR, nPR, PR; NR: ma ntlahaqx n.a. ma japplikax

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

Riżultati minn studji oħra ta' sapport 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 reggħet tfaċċat/refrattarja wkoll urew rati ta' rispons globali għolja b'benefiċċju f'termini ta' rati ta' PFS, għalkemm b'tossiċità kemmxejn oghla (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'mediċina tripla [methotrexate/cytarabine/kortikosteroidi]) waħedha jew flimkien ma' rituximab twestaq 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 [$> N \times 2$]) jew kwalunkwe stadju IV jew BAL. Il-pazjenti kienu *randomised* biex jirċievu kimoterapija ta' LMB jew sitt infużjonijiet fil-vini ta' 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 inkluzi 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.

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

Tabella 14 Deskrizzjoni fil-Qosor tar-Riżultati Primarji tal-Effikaċja (popolazzjoni ITT)

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

L-analiżi primarja tal-effikaċja wriet benefiċċju ta' EFS taż-żieda ta' rituximab ma' kimoterapija ta' LMB meta mqabbel ma' kimoterapija ta' LMB waħedha, b'HR ta' EFS ta' 0.32 (CI ta' 90% 0.17 -

0.58) minn analiżi tar-rigressjoni ta' Cox aġġustata għal grupp nazzjonali, istoloġija, u grupp terapewtiku. Filwaqt li ma ġewx osservati differenzi kbar fin-numru ta' pazjenti li kisbu CR bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament, il-benefiċċju taż-żieda ta' rituximab ma' kimoterapija ta' LMB intwera wkoll fil-punt finali sekondarju ta' OS, bl-HR ta' OS ta' 0.36 (CI ta' 95%, 0.16 – 0.81).

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

Effikaċja klinika u sigurtà f'artrite rewmatika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' rituximab fis-sollev 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 eliġibbli kellhom artrite rewmatika attiva, iddijanostikata skont il-kriterji tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija (ACR). Rituximab inġhata bħala żewġ infużjonijiet fil-vini separati b'intervall ta' 15-il jum. Il-pazjenti rċewew 2 × 1000 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 ġimgha u wara 104 ġimghat. F'dan iż-żmien, 81% tal-pazjenti mill-grupp originali fuq il-placebo rċewew rituximab bejn il-ġimgha 24 u l-ġimgha 56, taht protokoll ta' studju ta' estensjoni 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 b'rituximab, speċjalment dwar ir-riskju ta' żvilupp ta' tumuri malinni u PML.

Riżultati tal-attività tal-marda

Rituximab flimkien ma' methotrexate żied b'mod sinifikanti l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu mill-anqas 20% titjib fil-punteġġ ACR meta mqabbel mal-pazjenti kkurati b'methotrexate waħdu (Tabella 15). 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 sensitivi u minfuħin, evalwazzjoni globali mill-pazjent u t-tabib, punteġġi 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 [†]	Plaċebo+MTX	Rituximab+MTX (2 × 1000 mg)
Prova 1		N = 201	N = 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
	Rispons EULAR (tajjeb/moderat)	44 (22%)	193 (65%)***
	Bidla medja f'DAS	-0.34	-1.83***

[†]Riżultat wara 24 ġimgha

Differenza sinifikanti mill-plaċebo + MTX fil-punt ta' hin primarju: *** $p \leq 0.0001$

Il-pazjenti kkurati b'rituximab flimkien ma' methotrexate kellhom tnaqqis sinifikanti akbar fil-punteġġ 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-punteġġ Sharp Totali Modifikat (mTSS) u l-komponenti tiegħu, il-punteġġ tat-tgħawwir u l-punteġġ 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 salvataġġ bejn il-ġimghat 16-24 jew fil-prova ta' estensjoni, qabel il-Ġimgha 56. Proporzjon akbar ta' pazjenti li kienu qegħdin jirċievu l-kura originali b'rituximab/MTX ukoll ma kellhom l-ebda progressjoni tat-tgħawwir fuq 56 ġimgha (Tabella 16).

Tabella 16 Riżultati radjugrafiċi wara sena (popolazzjoni mITT)

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

150 pazjent oriġinarjament randomised għal plaċebo + MTX fi Prova 1 irċeview 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 analiżi radjugrafika wara sentejn uriet tnaqqis sinifikanti fil-progressjoni ta' hsara strutturali fil-ġogi f'pazjenti li rċewew rituximab flimkien ma' methotrexate meta mqabbel ma' methotrexate waħdu kif ukoll proporzjon sinifikattivament oghla ta' pazjenti bl-ebda progressjoni ta' hsara fil-ġogi matul il-perjodu ta' sentejn.

Funzjoni Fizika u riżultati tal-Kwalità tal-ħajja

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

Titjib sinifikanti fil-kwalità tal-ħajja relatat mas-saħħa intwera ukoll bħala titjib sinifikanti kemm fil-puntegg tas-saħħa fizika (PHS) kif ukoll fil-puntegg tas-saħħa mentali (MHS) ta' SF-36. Barra dan, proporzjon oghla b'mod sinifikanti ta' pazjenti laħqu MCIDs għal dawn il-punteggi (Tabella 17).

Tabella 17 Funzjoni fizika u riżultati tal-kwalità tal-ħajja fil-Ġimgha 24 fi Prova 1

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

[†]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.

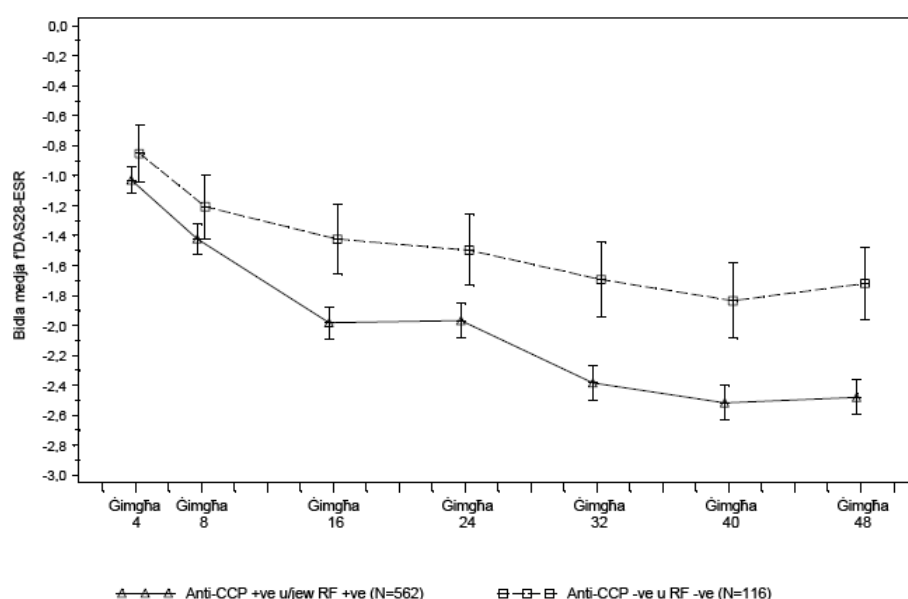
Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti kkurati b'rituximab kienu analizzati bbażat fuq l-istat tal-awtoantikorpi qabel il-bidu tal-kura. F'Ġimgha 24, pazjenti li kienu seropożittivi għal RF u/jew għall-anti-CCP fil-linja bażi kellhom probabbiltà akbar b'mod sinifikanti li jilħqu rispons ACR20 u 50 meta mqabbla 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 b'hekk: *p<0.05, **p<0.001, ***p<0.0001.

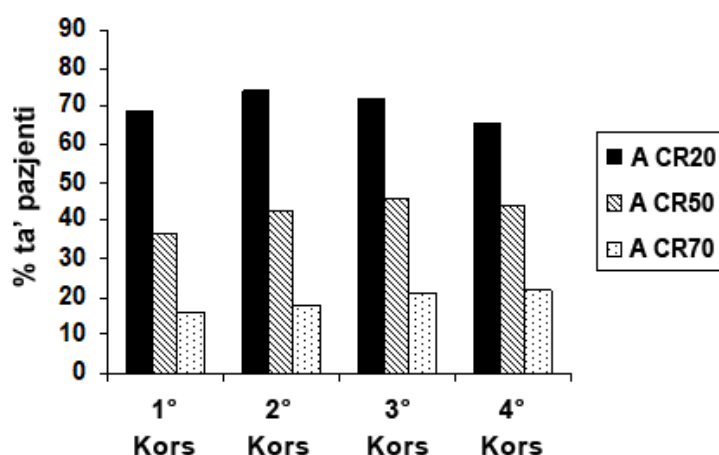
Figura 1 Bidla mil-linja bażi ta' DAS28-ESR skont l-istat tal-awtoantikorpi fil-linja bażi:



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-puntegġ 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' 392/3 095 (12.7%) pazjent b'artrite rewmatika 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' aggravar ta' reazzjonijiet għall-infużjoni jew allergiċi wara t-tieni infużjoni ta' korsijiet sussegwenti.

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Induzzjoni ta' trattament 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 wiehded, 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 1000 mg ta' methylprednisolone *pulse* fil-vini (IV – *intravenous*) (jew doża ekwivalenti ta' glukokortikoid ieħor) kuljum għal ġurnata sa 3 ijiem, segwit minn prednisone orali (1 mg/kg/jum, sa massimu ta' 80 mg/jum). It-tnaqqis bil-mod għax-xejn ta' prednisone kellu jitlesta sa 6 xhur wara l-bidu 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 ddijanostikata 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 oġġla 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	
Iddijanjestikati	n = 48	n = 48	
għall-ewwel darba			
B'marda li reġgħet tfaċċat	n = 51	n = 50	
Remissjoni kompluta			
Pazjenti kollha	63.6%	53.1%	10.6% (-3.2, 24.3)
Iddijanjestikati	60.4%	64.6%	-4.2% (-23.6, 15.3)
għall-ewwel darba			
B'marda li reġgħet 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.

Manteniment tat-trattament ta' remissjoni fl-adulti

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

Terapija ta' induzzjoni ta' remissjoni kienet tinkludi prednisone fil-vini, 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 fil-vini ta' 500 mg ġimagħtejn bogħod minn xulxin (f'Jum 1 u Jum 15) segwiti minn 500 mg fil-vini kull 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' pneumonja kkawżata minn *Pneumocystis jirovecii* kienet meħtieġa għall-pazjenti kollha b'għadd ta' limfoċiti T CD4+ ta' inqas minn 250 għal kull millimetru kubiku.

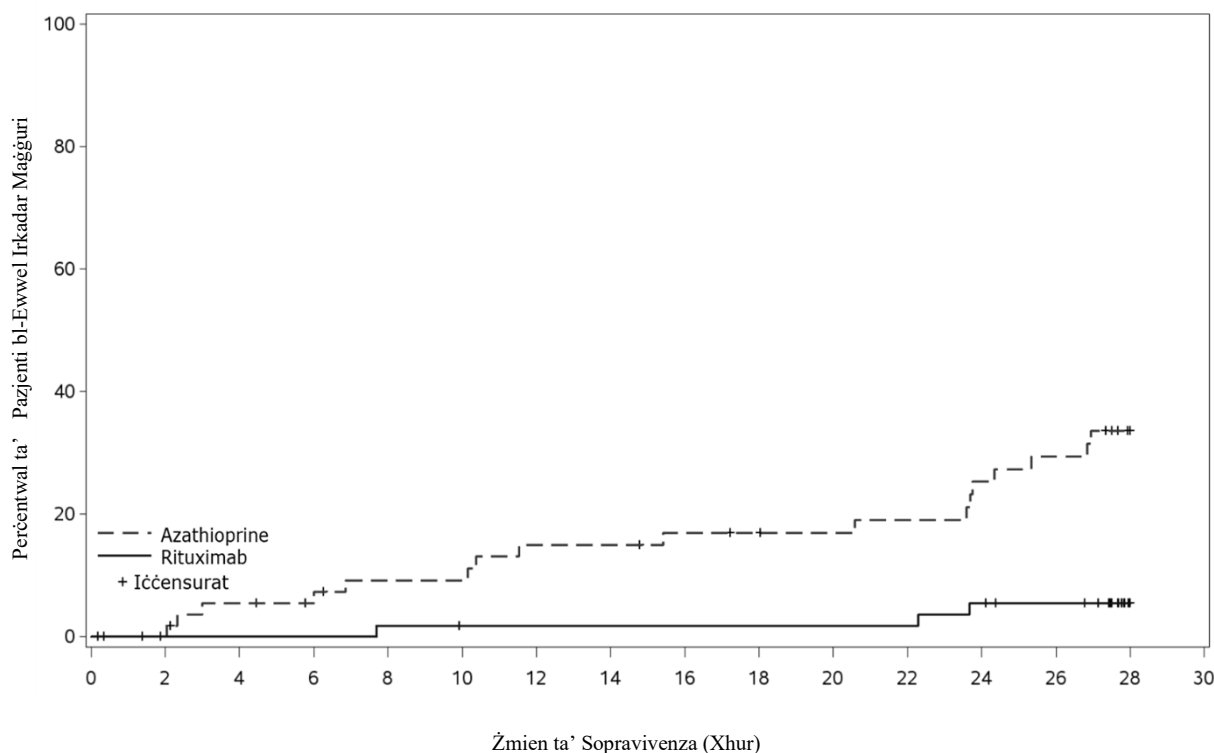
Il-kejl tal-eżitu primarju kien ir-rata ta' rkadar maġġuri f'Xahar 28.

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' inċidenza 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 Inċidenza kumulattiva maż-żmien tal-ewwel irkadar maġġuri



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

Nota: Il-pazjenti kienu ċensurati 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

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 dożi ta' methylprednisolone fil-vini (30 mg/kg/jum, sa mhux aktar minn 1 g/jum) qabel l-ewwel infużjoni fil-vini ta' rituximab. Jekk klinikament indikat, setgħu jinghataw dożi addizzjonali ta' kuljum (sa tlieta) ta' methylprednisolone fil-vini. Il-kors għall-induzzjoni tar-remissjoni kien jikkonsisti f'erba' infużjonijiet fil-vini ta' rituximab darba fil-gimgha b'doża ta' 375 mg/m² tal-BSA, fil-jiem 1, 8, 15 u 22 tal-istudju flimkien ma' prednisolone jew prednisone orali b'doża ta' 1 mg/kg/jum (massimu 60 mg/jum) li tnaqqas bil-mod għal minimu ta' 0.2 mg/kg/jum (massimu 10 mg/jum) sax-Xahar 6. Wara l-fażi ta' induzzjoni tar-remissjoni, il-pazjenti 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-aġar) jew biex tinkiseb l-ewwel remissjoni.

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

Doża kumulattiva ta' Glukokortikoidi (Fil-Vini u Orali) sax-Xahar 6:

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

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

Trattament ta' Segwitu

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

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà f'pempfigus vulgaris (PV)

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'pempfigus moderat sa sever (74 PV u 16 pempfigus foliaceus [PF]) f'dan l-istudju randomised, open-label, ikkontrollat, b'aktar minn ċentru wiehed. Il-pazjenti kellhom bejn 19 u 79 sena u ma kinux irċewew terapija għal pempfigus 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 irċewew infużjoni inizjali fil-vini ta' 1000 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' 1000 mg fil-Jum 15 tal-Istudju. Infużjonijiet ta' manteniment ta' rituximab 500 mg ingħataw fix-xhur 12 u 18. Il-pazjenti randomised għall-grupp b'doża standard ta' prednisone rċewew 1 mg/kg/jum inizjali ta' prednisone mill-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 1000 mg flimkien ma' doża ta' prednisone introdotta mill-ġdid jew miżjuda. Infużjonijiet ta' manteniment u rkadar ma ngħatawx qabel 16-il ġimgha wara l-infużjoni preċedenti.

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

Riżultati tal-Istudju 1 dwar PV

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

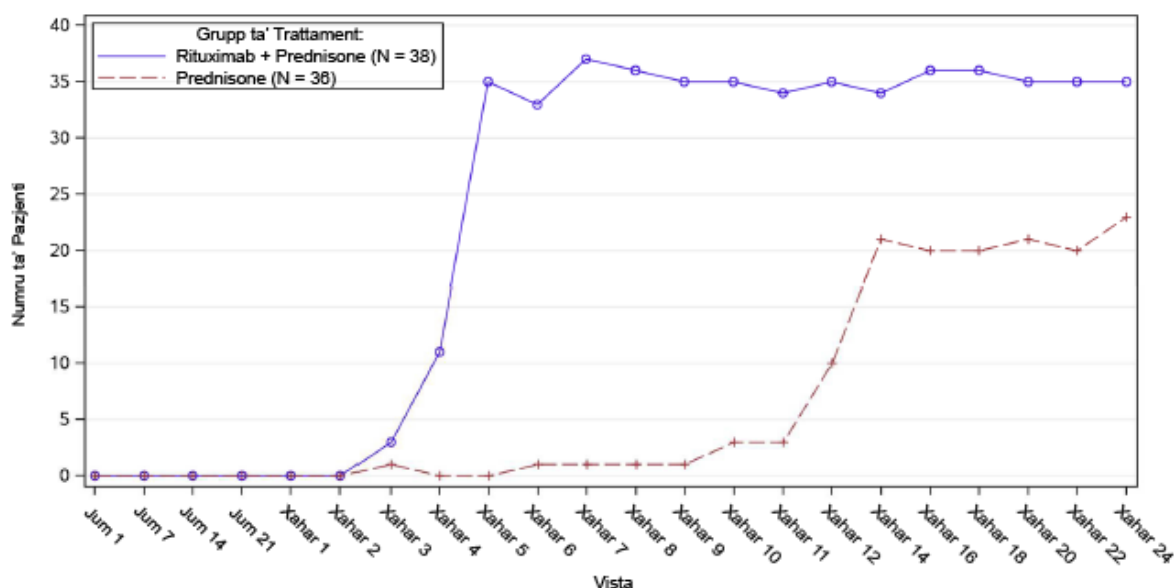
Tabella 22 Perċentwali ta' pazjenti b'PV li kisbu remissjoni kompluta mingħajr terapija b'kortikosterojdi għal xahrejn jew aktar f'Xahar 24 (Popolazzjoni b'Intenzjoni li Tiġi Ttrattata - PV)

	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 mingħajr terapija bi prednisone jew fuq terapija minima (doża ta' prednisone ta' 10 mg jew inqas kuljum) meta mqabbla

ma' pazjenti li jirċievu prednisone b'doża standard matul il-perjodu ta' trattament ta' 24 xahar juri effett ta' rituximab li jnaqqas l-użu ta' steroidi (Figura 4).

Figura 4 Numru ta' pazjenti li kienu minghajr terapija b'kortikosteroidi jew fuq terapija minima ta' kortikosteroidi ($\leq 10\text{mg/jum}$) maż-żmien



Evalwazzjoni retrospettiva post hoc tal-laboratorju

Total ta' 19/34 (56%) pazjent b'PV, li kienu ttrattati b'rituximab, kellhom test pożittiv għal antikorpi ADA wara 18-il xahar. Ir-rilevanza klinika tal-formazzjoni ta' ADA f'pazjenti b'PV ittrattati b'rituximab mhix ċara.

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

Fi studju randomised, double-blind, double-dummy, b'paragun attiv u b'aktar minn ċentru 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 bħala punteġġ tal-attività totali tal-Indiċi taż-Żona tal-Marda Pemphigus, PDAI (*Pemphigus Disease Area Index*), ta' ≥ 15).

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

L-għan tal-effikaċja primarja għal dan l-istudju kien li fil-Ġimgha 52 tiġi evalwata l-effikaċja ta' rituximab meta mqabbel ma' MMF fil-kisba ta' remissjoni kompluta sostnuta ddefinita bħala l-kisba ta' fejqan tal-leżjonijiet minghajr leżjonijiet attivi godda (jiġifieri, punteġġ tal-attività ta' PDAI ta' 0) waqt l-ghoti ta' 0 mg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti, u ż-żamma ta' dan ir-rispons għal mill-inqas 16-il ġimgha konsekuttiva, matul perjodu ta' trattament ta' 52 ġimgha.

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 ġimgha fil-Ġimgha 52 f'pazjenti b'PV (Tabella 23). Il-maġġoranza tal-pazjenti fil-popolazzjoni miTT kienu għadhom kif ġew iddijanjestikati 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 minghajr 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 rċewew trattament minn qabel għal PV.
Jintuża t-test ta' Cochran-Mantel-Haenszel għall-valur p.

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

Espozizzjoni 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-aġġar

In-numru totali ta' mard li jmur għall-aġġar 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-aġġar mill-inqas darba (8.1% vs. 41.3%).

Valutazzjonijiet tal-laboratorju

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL) 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-doża ta' rituximab applikati varjaw minn 100 sa 500 mg/m²), l-estimi tipiċi tal-popolazzjoni tat-tneħħija mhux speċifika (CL₁), tat-tneħħija speċifika (CL₂) probabbli kkontribwita minn ċelluli B jew mill-massa tat-tumur, u tal-volum ta' distribuzzjoni fil-kompartiment ċentrali (V₁) kienu ta' 0.14 L/jum, 0.59 L/jum, u 2.7 L, rispettivament. Il-medjan tal-*half-life* tal-eliminazzjoni terminali stmata ta' rituximab kienet 22 ġurnata (firxa, 6.1 sa 52 ġurnata). Linja bażi tal-ġħadd ta' ċelluli pożittivi għal CD19 u tad-daqs ta' leżjonijiet tat-tumur li jistgħu jitkejju 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-ġimgħa. Pazjenti b'ġħadd oġġla ta' ċelluli pożittivi għal CD19 jew ta' feriti tat-tumur kellhom CL₂ oġġla. Madankollu wara l-korrezzjoni għall-ġħadd taċ-ċelluli pożittivi għal CD19 u għad-daqs tal-leżjonijiet tat-tumur, jiġfda l-komponent kbir ta' varjabilità bejn individwu u iehor għal CL₂. V₁ varja skont l-erja tas-superfċje tal-ġisem (BSA) u t-terapija CHOP. Din il-varjabilità f'V₁ (27.1% u 19.0%)

ikkontribwita mill-firxa f'BSA (1.53 sa 2.32 m²) u mit-terapija CHOP fl-istess waqt, rispettivament, kienet relattivament żgħira. Età, sess, u WHO performance status ma kellhom l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' rituximab. Din l-analiżi tissuggerixxi li aġġustament fid-doża ta' rituximab ma' kull ko-varjabbli ttestjat mhux mistenni li jirriżulta fi tnaqqis sinifikanti fil-varjabbiltà farmakokinetika tiegħu.

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

Mal-ġhoti ta' rituximab f'doża ta' 375 mg/m² bħala infużjoni fil-vini f'intervalli ta' kull ġimgħa għal 8 doži lil 37 pazjent b'NHL, is-C_{max} medja żdiedet ma' kull infużjoni ta' wara, varjat minn medja ta' 243 µg/mL (firxa, 16-582 µg/mL) wara l-ewwel infużjoni għal 550 µg/mL (firxa, 171-1 177 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' kimoterapija CHOP kien simili għal dak li deher b'rituximab waħdu.

DLBCL/BL/BAL/BLL f'pazjenti pedjatriċi

Fil-prova klinika li tistudja DLBCL/BL/BAL/BLL f'pazjenti pedjatriċi, il-PK ġiet studjata f'subsett ta' 35 pazjent b'età ta' 3 snin jew aktar. Il-PK kienet komparabbli bejn iż-żewġ gruppi ta' età (≥ 3 sa < 12-il sena vs. ≥ 12 sa < 18-il sena). Wara żewġ infużjonijiet fil-vini ta' rituximab ta' 375 mg/m² f'kull wieħed miż-żewġ ċikli ta' induzzjoni (ċiklu 1 u 2) segwiti minn infużjoni fil-vini waħda ta' rituximab ta' 375 mg/m² f'kull wieħed miċ-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 konċentrazzjonijiet massimi b'medja ġeometrika aktar baxxa wara dan (Ċiklu 4: 247 µg/mL). B'dan il-kors tad-doża, inżammu l-aktar livelli baxxi (medji ġeometriċi: 41.8 µg/mL (qabel id-doża taċ-Ċiklu 2; wara ċiklu 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/BLL kienu simili għal dak li ġie osservat f'pazjenti adulti b'NHL.

M'hemmx data disponibbli dwar il-PK fil-grupp ta' età minn ≥ 6 xhur sa < 3 snin, madankollu, it-tbassir tal-PK tal-popolazzjoni jappoġġja esponimenti sistemici komparabbli (AUC, C_{trough}) f'dan il-grupp ta' età meta mqabbel ma' ≥ 3 snin (Tabella 24). Daqs tat-tumur iżgħar fil-linja bażi huwa relatat ma' esponiment oghla minhabba tneħħija dipendenti 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/BLL

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

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

CLL

Rituximab inghata bhala infużjoni fil-vini b'doża tal-ewwel ċiklu ta' 375 mg/m² b'żjieda għal 500 mg/m² kull ċiklu għal 5 dożi flimkien ma' fludarabine u cyclophosphamide f'pazjenti b'CLL. Is-C_{max} medja (N = 15) kienet ta' 408 µg/mL (firxa, 97-764 µg/mL) wara l-hames 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-vina ta' rituximab f'doża ta' 1000 mg, ġimagħtejn 'il bogħod minn xulxin, il-medja tal-half-life terminali kienet ta' 20.8 ijiem (medda, 8.58 sa 35.9 ijiem), il-medja tat-tneħħija sistemika kienet ta' 0.23 L/jum (medda, 0.091 sa 0.67 L/jum), u l-medja tal-volum tad-distribuzzjoni fi stat fiss kienet ta' 4.6 L (medda, 1.7 sa 7.51 L). L-analizi 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-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li l-BSA u s-sess tal-persuna kienu l-aktar kovarjabbli sinifikanti biex tiġi spjegata l-varjabilità fil-parametri farmakokinetiċi bejn l-individwi. Wara l-aġġustament għall-BSA, individwi rġiel kellhom volum akbar ta' distribuzzjoni u tneħħija aktar veloċi minn individwi nisa. Id-differenzi farmakokinetiċi relatati mas-sess tal-persuna mhumiex meqjusa ta' rilevanza klinika u mhuwix 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 dożi fil-vini ta' 500 mg u 1000 mg fi Granet 1 u 15 f'erba' studji. F'dawn l-istudji kollha, il-farmakokinetika ta' rituximab kienet proporzjonali mad-doża fuq il-firxa limitata ta' doża studjata. Is-C_{max} medja għal rituximab fis-serum wara l-ewwel infużjoni varjat minn 157 sa 171 µg/mL għad-doża ta' 2 × 500 mg u varjat minn 298 sa 341 µg/mL għad-doża ta' 2 × 1000 mg. Wara t-tieni infużjoni, is-C_{max} medja varjat minn 183 sa 198 µg/mL għad-doża ta' 2 × 500 mg u varjat minn 355 sa 404 µg/mL għad-doża ta' 2 × 1000 mg. Il-half-life medja tat-tneħħija terminali varjat minn 15 sa 16-il ġurnata għall-grupp tad-doża ta' 2 × 500 mg u minn 17 sa 21 ġurnata għall-grupp tad-doża ta' 2 × 1000 mg. Is-C_{max} medja kienet 16 sa 19% oġġla wara t-tieni infużjoni meta mqabbel mal-ewwel infużjoni għaż-żewġ dożi.

Il-farmakokinetika ta' rituximab kienet evalwata wara żewġ dożi fil-vini ta' 500 mg u 1000 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 × 500 mg u 317 sa 370 µg/mL għad-doża ta' 2 × 1000 mg. Is-C_{max} wara t-tieni infużjoni, kienet ta' 207 µg/mL għad-doża ta' 2 × 500 mg u varjat minn 377 sa 386 µg/mL għad-doża ta' 2 × 1000 mg. Il-half-life medja tat-tneħħija terminali wara t-tieni infużjoni, wara t-tieni kors, kienet ta' 19-il ġurnata għad-doża ta' 2 × 500 mg u varjat minn 21 sa 22 ġurnata għad-doża ta' 2 × 1000 mg. Il-parametri PK għal rituximab kienu komparabbli tul iż-żewġ korsijiet ta' kura.

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

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

Popolazzjoni Adulta

Ibbażat fuq l-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' data minn 97 pazjent b'GPA u MPA li rċevew 375 mg/m² rituximab darba fil-ġimgħa għal erba' dożi, il-half-life medjana tal-eliminazzjoni terminali stmata kienet ta' 23 ġurnata (firxa, 9 sa 49 ġurnata).

It-tnehhija 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-koncentrazzjoni massima matul l-ewwel 180 jum (C_{max}), il-koncentrazzjoni minima fil-Jum 180 (C180) u l-Erja kumulattiva taht il-kurva matul 180 jum (AUC180) kienu (medjan [medda]) 372.6 (252.3-533.5) $\mu\text{g/mL}$, 2.1 (0-29.3) $\mu\text{g/mL}$ u 10302 (3653-21874) $\mu\text{g/mL} \cdot \text{jiem}$, 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/m^2 ta' rituximab darba fil-gimgha għal erba' dożi, il-half-life medjana tal-eliminazzjoni terminali stmata kienet ta' 22 jum (medda, 11 sa 42 jum). It-tnehhija u l-volum ta' distribuzzjoni medji ta' rituximab kienu ta' 0.221 L/jum (medda, 0.0996 sa 0.381 L/jum) u 2.27 L (medda, 1.43 sa 3.17 L) rispettivament. Il-koncentrazzjoni massima matul l-ewwel 180 jum (C_{max}), il-koncentrazzjoni minima fil-Jum 180 (C180) u l-Erja kumulattiva taht il-kurva matul 180 jum (AUC180) kienu (medjan [medda]) 382.8 (270.6-513.6) $\mu\text{g/mL}$, 0.9 (0-17.7) $\mu\text{g/mL}$ u 9787 (4838-20446) $\mu\text{g/mL} \cdot \text{jum}$, rispettivament. Il-parametri tal-PK ta' rituximab f'pazjenti pedjatriki b'GPA jew MPA kienu simili għal dawk fl-adulti b'GPA jew MPA, ladarba jitqies l-effett tal-BSA fuq il-parametri tat-tnehhija u tal-volum ta' distribuzzjoni.

Pemphigus vulgaris

Il-parametri PK f'pazjenti adulti b'PV li kienu qed jirċievu rixutimab 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)
Tnehhija (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-tnehhija 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 għall-antigen CD20 fuq iċ-ċelluli B. Studji dwar it-tossicità f'xadini ċinomolgus ma urew l-ebda effett ieħor barra t-telf farmakoloġiku mistenni ta' ċelluli B fid-demmi 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 ppersista wara t-twelid u kien akkumpanjat bi tnaqqis fil-livell ta' IgG fl-annimali

tat-twelid affettwati. L-ghadd 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-mutaġenicità, peress li testijiet bħal dawn mhumiex 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

Sodium citrate (E331)

Polysorbate 80 (E433)

Sodium chloride

Sodium hydroxide (għal aġġustament tal-pH) (E524)

Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH) (E507)

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Ma giex osservat li Rixathon ma jaqbilx ma' boroż magħmula minn polyvinyl chloride jew polyethylene jew mas-settijiet tal-infużjoni.

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuh

3 snin f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C

Rixathon jista' jinħażen f'temperaturi sa massimu ta' 30 °C għal perjodu wiehed sa 7 ijiem, iżda li ma jaqbiżx id-data ta' skadenza oriġinali. Id-data ta' skadenza l-ġdida għandha tinkiteb fuq il-kartuna. Ladarba jitneħħa minn hażna fil-frigġ, Rixathon m'għandux jitpoġġa lura f'hażna fil-frigġ.

Prodott mediċinali dilwit

- Wara dilwizzjoni asettika f'soluzzjoni ta' sodium chloride:
Stabbiltà kimika u fiżika ta' Rixathon dilwit f'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) giet murija għal:
 - 30 ġurnata f'temperatura ta' 2 °C - 8 °C u sussegwentement għal 24 siegħa f'temperatura tal-kamra (≤ 25 °C)
jew
 - 7 ġranet f'temperatura ta' ≤ 30 °C bi protezzjoni mid-dawl.
- Wara dilwizzjoni asettika f'soluzzjoni ta' glucose:
Stabbiltà kimika u fiżika ta' Rixathon dilwit f'soluzzjoni ta' 5% glucose giet murija għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C - 8 °C u sussegwentement għal 12-il siegħa f'temperatura tal-kamra (≤ 25 °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 jkunx 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 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-frیża. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna tal-kunjett mhux miftuħ barra mill-frigġ, ara sezzjoni 6.3.

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

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

Kunjett ta' 10 mL: Kunjetti tal-ħġieġ ta' Tip I ċari b'tapp tal-lastku butyl li fihom 100 mg ta' rituximab f'10 mL. Pakketti ta' 2 jew 3 kunjetti.

Kunjett ta' 50 mL :Kunjetti tal-ħġieġ ta' Tip I ċari b'tapp tal-lastku butyl li fihom 500 mg ta' rituximab f'50 mL. Pakketti ta' 1 jew 2 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Rixathon jiġi fornut f'kunjetti sterili, mingħajr preservattivi, mhux piroġeniċi, li jintużaw darba biss. Uża labra u siringa sterili biex tipprepara Rixathon.

Nehhi b'mod asettiku l-ammont neċessarju ta' Rixathon, 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' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew 5% D-Glucose fl-ilma. Sabiex thawwad is-soluzzjoni, aqleb il-borża bil-galbu sabiex tevita li tiffurma r-ragħwa. Għandha tingħata attenzjoni sabiex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjonijiet ippreparati. Minhabba li l-prodott mediċinali ma jinkludi l-ebda preservattiv għal kontra l-mikrobi jew sustanzi batterjostatiċi, għandha tiġi osservata teknika asettika. Prodotti mediċinali parenterali għandhom ikunu spezzjonati viżwalment għal elementi partikulati u għall-bidla fil-kulur qabel l-amministrazzjoni.

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

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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
L-Awstrija

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

Rixathon 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
EU/1/17/1185/001
EU/1/17/1185/002

Rixathon 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
EU/1/17/1185/003
EU/1/17/1185/004

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Ġunju 2017

Data tal-aħħar tiġdid: 24 ta' Frar 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVAI U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-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 MEDICINALI**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOĠIKA(ĊI) ATTIVA/I U
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bioloġika(ċi) attiva/i

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
L-AWSTRJA

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Lek Pharmaceuticals d.d. Ljubljana
Verovškova Ulica 57
1526 Ljubljana
Slovenja

**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 REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-
TQEGHID FIS-SUQ**

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla 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 ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

Indikazzjonijiet mhux onkoloġiċi:

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

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

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

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

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rixathon 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
rituximab

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

Kunnett wiehed fih 10 mg/mL ta' rituximab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sodium citrate, polysorbate 80 (E 433), sodium chloride, sodium hydroxide, hydrochloric acid. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
100 mg / 10 mL

2 kunjetti ta' 10 mL

3 kunjetti ta' 10 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ġol-vina wara dilwizzjoni.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Jista' jinħażen f'temperatura tal-kamra sa 30 °C għal perjodu wieħed sa' 7 ijiem, iżda li ma jaqbiżx id-data ta' skadenza originali.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
L-Awstrija

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

EU/1/17/1185/001
EU/1/17/1185/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Rixathon 100 mg konċentrat sterili
rituximab
Għall-użu ġol-vina wara dilwizzjoni.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

100 mg/10 mL

6. OHRAJN

Tagħrif li għandu jidher fuq l-Istiker li titqaxxar

Rixathon 100 mg
Rituximab
EXP
Lot

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rixathon 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
rituximab

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

Kunnett wiehed fih 10 mg/mL ta' rituximab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sodium citrate, polysorbate 80 (E 433), sodium chloride, sodium hydroxide, hydrochloric acid. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
500 mg / 50 mL

Kunnett ta' 50 mL
2 kunjetti ta' 50 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ġol-vina wara dilwizzjoni.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Jista' jinħażen f'temperatura tal-kamra sa 30 °C għal perjodu wieħed sa' 7 ijiem, iżda li ma jaqbiżx id-data ta' skadenza originali.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
L-Awstrija

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

EU/1/17/1185/003
EU/1/17/1185/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Rixathon 500 mg konċentrat sterili
rituximab
Għall-użu ġol-vina wara dilwizzjoni.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

500 mg / 50 mL

6. OHRAJN

Tagħrif li għandu jidher fuq l-Istiker li titqaxxar

Rixathon 500 mg
Rituximab
EXP
Lot

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

<u>Kartuna ta' Twissija ta' Rixathon għall-pazjenti b'mard mhux tal-kanċer</u> Għaliex ingħatajt din il-kartuna? Din il-medicina tista' tagħmlek aktar suxxettibbli għal infezzjonijiet. Din il-kartuna tgħidlek: • X'għandek b'zonn tkun taf qabel tiehu Rixathon • Liema huma s-sinjali ta' infezzjoni • X'għandek tagħmel jekk taħseb li se taqdek infezzjoni. Tinkludi wkoll ismek u isem it-tabib u n-numru tat-telefon fuq in-naha ta' wara. X'għandi nagħmel b'din il-kartuna? • Żomm din il-kartuna miegħek il-hin 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 Rixathon. Żomm din il-kartuna miegħek għal sentejn wara l-aħħar doża tiegħek ta' Rixathon. Dan għaliex l-effetti sekondarji jistgħu jiżviluppaw diversi xhur wara l-kura. Meta m'għandix niehu Rixathon? Tihux Rixathon jekk ikollok infezzjoni attiva jew problema serja bis-sistema immuni tiegħek. Għid lit-tabib jew lill-infermier jekk qed tiehu jew haadt medicini li jistgħu jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek dan jinkludi kimoterapija. X'inhuma s-sinjali li se taqdek infezzjoni? Oqgħod attent għas-sinjali possibbli ta' infezzjoni li ġejjin: • Deni jew sogħla il-hin kollu • Telf ta' piż • Uġiġh bla ma tkun wegġajt • Thossok b'mod ġenerali ma tiflaħx jew mitluq. Jekk ikollok xi wiehed minn dawn, għid lil tabib jew infermier minnufih. Għandek tgħidilhom ukoll dwar il-kura tiegħek b'Rixathon.	X'għandi nkun naf aktar? B'mod rari Rixathon jista' jikkawża infezzjoni serja fil-mohħ, 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 naha waħda tal-ġisem tiegħek - Vista m'cajpra jew telf tal-vista. Jekk ikollok xi wiehed minn dawn, għid lil tabib jew infermier minnufih. Għandek tgħidilhom ukoll dwar il-kura tiegħek b'Rixathon. Fejn nista' nikseb aktar informazzjoni Ara l-fuljett ta' tagħrif ta' Rixathon 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: _____ Detalji ta' kuntatt tat-Tabib: _____ Kun ċert li jkollok lista tal-medicini 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.
--	--

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Rixathon 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni
Rixathon 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni
rituximab

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Rixathon u għalxiex jintuża

X'inhu Rixathon

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

Għalxiex jintuża Rixathon

Rixathon jista' jintuża għall-kura ta' diversi kundizzjonijiet differenti fl-adulti u fit-tfal. It-tabib tiegħek jista' jordna Rixathon 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 imsejha Limfoċiti B.

Fl-adulti, Rixathon jista' jingħata waħdu jew flimkien ma' mediċini oħra msejha "kimoterapija".

F'pazjenti adulti fejn il-kura tkun qed taħdem, Rixathon jista' jintuża bħala kura ta' manteniment għal sentejn wara li tintemm il-kura inizjali.

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

b) Lewkimja limfoċitika kronika (CLL)

CLL 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. Rixathon flimkien ma' kimoterapija jkisser dawn iċ-ċelluli li jitnehhew b'mod gradwali mill-gisem permezz ta' proċessi bijoloġiċi.

ċ) **Artrite Rewmatika**

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

Rixathon inaqas il-progressjoni tal-ħsara fil-ġogi tiegħek ikkawżata minn artrite reumatika u jttejjeb il-ħila tiegħek li twettaq l-attivitajiet normali ta' kuljum.

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

d) **Granulomatosi b'poliangite (GPA) jew poliangite mikroskopika (MPA)**

Rixathon jintuża għat-trattament ta' adulti u tfal b'età minn sentejn 'il fuq b'GPA (li qabel kienet tissejjaħ granulomatosi ta' Wegener) jew MPA, fejn jittiehed flimkien ma' kortikosteroidi. GPA u MPA huma żewġ forum ta' infjammazzjoni tal-kanali tad-demem 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 (PV)**

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

2. **X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Rixathon**

Tihux Rixathon:

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

Tihux Rixathon jekk xi wahda minn dawn ta' fuq tgħodd għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek qabel ma tingħata Rixathon.

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- qatt kellek jew jista' jkun li għandek infezzjoni tal-epatite. Dan huwa minħabba li fi ftit każijiet, Rixathon 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 ċcekkjati 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 tieħu n-nifs.

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

Kellem ukoll lit-tabib tiegħek jekk taħseb li jista' jkollok bżonn xi tilqim fil-futur qrib, fosthom tilqim meħtieġ biex tivvjaġġa lejn pajjiżi oħra. Xi vaċċini m'għandhomx jingħataw fl-istess żmien ma'

Rixathon jew fix-xhur wara li tircievi Rixathon. It-tabib tieghek se jiċċekkja jekk għandekx tiehu xi vaċċini qabel ma tircievi Rixathon.

Jekk għandek artrite rewmatika, granulomatosi b'poliangite (GPA), poliangite mikroskopika (MPA) jew pemphigus vulgaris (PV) għid ukoll lit-tabib tieghek

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

Tfal u adolexxenti

Limfoma mhux ta' Hodgkin

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

Granulomatosi b'poliangite (GPA) jew poliangite mikroskopika (MPA)

Rituximab jista' jintuża għat-trattament ta' tfal u adolexxenti, b'età minn sentejn 'il fuq, b'GPA (li qabel kienet tissejjah granulomatosi ta' Wegener) jew MPA. M'hemmx ħafna tagħrif dwar l-użu ta' rituximab fi tfal u adolexxenti b'mard iehor.

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

Medicini oħra u Rixathon

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

B'mod partikolari, għid lit-tabib tieghek:

- jekk qiegħed tiehu medicini għall-pressjoni għolja. Għandek mnejn tintalab biex ma tiħux dawn il-medicini l-oħra 12-il siegħa qabel ma tingħata Rixathon. Dan għaliex xi persuni ikollhom tnaqqis fil-pressjoni tagħhom waqt li jkun qad jingħataw Rixathon
- jekk qatt hadt medicini li jaffettwaw is-sistema immuni tieghek – bħal kimoterapija jew medicini immunosoppressivi.

Jekk xi wiehed minn ta' fuq japplika għalik (jew jekk m'intix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek qabel ma tingħata Rixathon.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-infermier tieghek qabel tiehu din il-medicina. Dan għaliex Rixathon jista' jgħaddi mill-plaċenta u għandu mnejn jaffettwa lit-tarbija tieghek. Jekk tista' toħroġ tqila, inti u s-sieheb tieghek għandkom tużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt li tkun qad tuża Rixathon. Għandek tagħmel dan ukoll għal 12-il xahar wara l-aħħar kura tieghek b'Rixathon. Rixathon jgħaddi fil-ħalib tas-sider f'ammonti żgħir ħafna. Peress li l-effetti fit-tul fuq it-trabi mreddegħa mhumiex magħrufa, għal raġunijiet ta' prekawzjoni, it-treddigh mhuwiex rakkomandat matul it-trattament b'Rixathon u għal 6 xhur wara t-trattament.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Rixathon fih is-sodium

Din il-medicina fiha 52.6 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel)

f'kull kunjett ta' 10 mL u 263.2 mg f'kull kunjett ta' 50 mL. Dan huwa ekwivalenti għal 2.6% (għall-kunjett ta' 10 mL) u 13.2% (għall-kunjett ta' 50 mL) tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

Rixathon fih polysorbate

Dan il-prodott mediċinali fih 7.0 mg ta' polysorbate 80 (E 433) f'kull kunjett ta' 10 mL u 35.0 mg ta' polysorbate 80 (E 433) f'kull kunjett ta' 50 mL, li hija ekwivalenti għal 0.7 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom xi allergiji magħrufa.

3. Kif jingħata Rixathon

Kif jingħata

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

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

Mediċini mogħtija qabel kull għoti ta' Rixathon

Qabel ma tingħata Rixathon 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 Rixathon waħdu
Rixathon se jingħatalek darba fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat. Korsijiet ta' ripetuti kura b'Rixathon huma possibbli.
- Jekk qed tiegħu Rixathon flimkien ma' kimoterapija
Rixathon 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 Rixathon bħala kura ta' manteniment kull xahrejn jew 3 xhur għal sentejn. It-tabib tiegħek jista' jibdel dan, skont kif inti tirrispondi għall-mediċina.
- Jekk għandek inqas minn 18-il sena,
se tingħata Rixathon flimkien ma' kimoterapija. Inti ser tirċievi Rixathon sa 6 darbiet fuq perjodu ta' 3.5 – 5.5 xhur

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

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

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

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

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

Kura b'Rixathon tuża erba' infużjonijiet separati mogħtija f'intervalli ta' ġimgħa. Kortikosteroidi normalment jingħataw permezz ta' injezzjoni qabel il-bidu tal-kura b'Rixathon. Kortikosteroidi

mogħtija mill-halq jistgħu jinbdew fi kwalunkwe żmien mit-tabib tiegħek biex jikkuraw il-kondizzjoni tiegħek.

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

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

Kull kors ta' trattament huwa magħmul minn żewġ infużjonijiet separati li jingħataw ġimagħtejn bogħod minn xulxin. Jekk tirrispondi sew għat-trattament, għandek mnejn tingħata Rixathon 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**

Bħal 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

Waqt 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), gheja, uġiġ ta' ras, diffikultajiet tan-nifs, żieda fil-pressure, tharhir, skumdità fil-gerżuma, nefha fl-ilsien jew fil-gerżuma, imnieher iqattar jew jieklok, rimettar, fwawar jew palpitazzjonijiet, attakk ta' qalb jew għadd baxx ta' plejtlits. Jekk għandek mard tal-qalb jew angina, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jmorru għall-agħar. **Għid immedjatament lill-persuna li tkun qiegħda tagħtik l-infużjoni** jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tiżviluppaw xi wiehed minn dawn is-sintomi, billi l-infużjoni għandu mnejn ikollha bżonn tingħata aktar bil-mod jew titwaqqaf. Inti jista' jkollhom bżonn ta' kura addizzjonali bħal 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 b'Rixathon 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-griżmejn, hruq meta tgħaddi l-awrina jew thossok dgħajjed jew ma tiflaħx b'mod ġenerali,
- telf ta' memorja, problemi biex tahseb, diffikultà fil-mixi jew telf tal-vista - dawn jistgħu jkunu minhabba infezzjoni serja u rari hafna fil-moħħ, li ġieli kienet fatali (Lewkoencefalopatija 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.

Għandu mnejn jaqbdur infezzjonijiet b'mod aktar faċli waqt il-kura tiegħek b'Rixathon.

Hafna drabi dawn ikunu rjiħat, iżda kien hemm każijiet ta' pnemonja, infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina u infezzjonijiet serji kkawżati minn virus. Dawn huma mnizzla isfel taħt "Effetti sekondarji oħra".

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

Reazzjonijiet fil-Ġilda

Rari hafna, jistgħu jseħhu kondizzjonijiet severi tal-ġilda binfafet li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Ħmura, 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. **Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi.**

Effetti sekondarji ohra jinkludu:

a) Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qed tiġu kkurati għal limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL) jew lewkimja limfoċitika kronika (CLL)

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

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

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

- infezzjonijiet fid-demmi (sepsis), pnemonja, ħruq ta' Sant Antnin, riħ, infezzjonijiet fit-tubi tal-bronki, infezzjonijiet ikkawżati mill-moffa, infezzjonijiet ta' orġini mhux magħrufa, infjammazzjoni tas-sinus, epatite B,
- għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmi (anemija), għadd baxx ta' ċelluli kollha tad-demmi,
- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva),
- livell għoli ta' zokkor fid-demmi, telf ta' piż, nefha fil-wieċ u fil-ġisem, livelli għolja tal-enzima "LDH" fid-demmi, livelli baxxi ta' kalċju fid-demmi,
- sensazzjonijiet mhux tas-soltu fil-ġilda – bħal tneħħim, tingiż, qris, ħruq, thoss bħal dud miexi fuq il-ġilda, sensazzjoni għall-mess imnaqqsa,
- thossok bla sabar, problemi biex torqod,
- wieċek u partijiet ohra tal-ġilda jgħamaru hafna bħala konsegwenza ta' dilatazzjoni tal-kanali tad-demmi,
- thossok sturdut jew ansjuż,
- tipproduċi aktar dmugħ, problemi fil-kanali tad-dmugħ, għajn infjammata (konguntivite),
- żanzin fil-widnejn, uġigh fil-widnejn,
- problemi tal-qalb – bħal attakk ta' qalb, rata tal-qalb irregolari jew mghaġġla,
- 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,
- disturbi 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 iebsin, uġigh fil-ġogi jew fil-muskoli, uġigh fid-dahar jew fl-għonq,
- uġigh ikkawżat mit-tumur,
- skonfort ġenerali jew thossok disturbat jew għajjen, roġħda, sinjali tal-influenza,
- 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 żieda 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 uġiġħ fis-sider (anġina),
- azzma, wisq ftit ossiġnu jilhaq l-organi tal-ġisem,
- nefha tal-istonku.

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

- żieda 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 inkluz dawk li jwasslu għal sintomi fil-ġilda,
- insuffiċjenza respiratorja,
- ħsara fil-ħajt tal-musrana (perforazzjoni),
- problemi severi fil-ġilda li jikkawżaw infafet li jistghu jkunu ta' periklu għal hajja. Hmura, ħafna 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-infużjoni – 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 (NHL):

B'mod ġenerali, l-effetti sekondarji fit-tfal u fl-adolexxenti b'limfoma mhux ta' Hodgkin kienu simili għal dawk fl-adulti b'NHL jew CLL. 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 ħafna (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 jistghu jsehħu sa 24 siegħa wara infużjoni,
- bidliet fil-pressjoni tad-demmm, tqalligħ, raxx, deni, ħakk, imnieher iqattar jew ibblokkat u għatis, roġħda, qalb tħabbat b'rata mgħaġġla, u għeja,
- uġiġħ ta' ras,
- bidliet fit-testijiet tal-laboratorju mwettqa mit-tabib tiegħek. Dawn jinkludu tnaqqis fl-ammont ta' xi proteini speċifiċi fid-demmm (immunoglobulini) li jgħinu biex jipproteġu kontra l-infezzjonijiet.

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

- infezzjonijiet bħal infjammazzjoni tat-tubu tal-bronki (bronkite),
- sensazzjoni ta' tagħfis jew uġiġħ itektek wara l-imnieher, ħaddejn u għajnejn (sinozite), 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-demm,
- sensazzjonijiet mhux normali fil-ġilda, bħal partijiet imtarrxin, tnemnim, 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-żaqq, dahar, muskoli u/jew ġogi.

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

- żamma eċċessiva ta' fluwidu fil-wiċċ u fil-ġisem,
- infjammazzjoni, irritazzjoni u/jew tgħafis fil-pulmun, u ġrizmejn, sogħla,
- reazzjonijiet fil-ġilda inkluż horriqija, ħakk u raxx,
- reazzjonijiet allergiċi inkluż tħarhir jew qtugħ ta' nifs, nefha fil-wiċċ u fl-ilsien, kollass.

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

- kumpless ta' sintomi li jseħħu fi żmien ftit ġimgħat minn infużjoni ta' rituximab inkluż reazzjonijiet li jixbhu allergiċi bħal raxx, ħakk, uġiġħ fil-ġogi, nefha fil-glandoli tal-limfa u deni,
- kondizzjonijiet severi tal-ġilda bi nfafet li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Hmura, ħafna drabi assoċjata ma' nfafet, tista' tidher fuq il-ġilda jew fuq membrani mukużi, bħal ġewwa l-ħalq, partijiet ġenitali 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 rrapportati b'mod rari kkawżati minn rituximab jinkludu numru mnaqqas ta' ċelluli bojod fid-demm (newtrofili) li jgħinu biex jiġġieldu kontra l-infezzjonijiet. Xi infezzjonijiet jistgħu jkunu severi (jekk jogħġbok ara l-informazzjoni dwar **Infezzjonijiet** f'din is-sezzjoni).

ċ) **Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qed tiġu kkurati għal granulomatosi b'poliangite (GPA) jew poliangite mikroskopika (MPA)**

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

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

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda 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 juġġhu,
- uġiġh fil-muskoli jew fl-idejn jew saqajn,
- numru baxx ta' ċelluli ħomor tad-demem (anemija),
- numru baxx ta' plejtlits fid-demem,
- żieda fl-ammont ta' potassium fid-demem,
- bidliet fir-ritmu tal-qalb jew il-qalb tħabbat b'mod aktar mġhaġġel minn normal.

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

- kundizzjonijiet severi tal-ġilda bi nfafet li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Ħmura, ħafna drabi assoċjata ma nfafet, tista' tidher fuq il-ġilda jew fuq membrani mukużi, bħal ġewwa l-ħalq, partijiet ġenitali jew tebqet il-ġhajjn, 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 (GPA) jew poliangite mikroskopika (MPA)

B'mod ġenerali, l-effetti sekondarji fit-tfal u fl-adolexxenti b'GPA jew MPA kienu ta' tip simili għal dawk fl-adulti b'GPA jew MPA. 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 ħafna (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,
- uġiġh 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-ħalq u infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (uġiġh meta tgħaddi l-awrina),
- disturbi fil-burdata bħal irritabilità u depressjoni,
- disturbi fil-ġilda bħal ħakk, ħorriqija, u għoqiedi beninni,
- tħossok għajjen jew sturdut,
- deni,
- uġiġh fil-ġogi jew fid-dahar,
- uġiġh fiż-żaqq,
- uġiġh fil-muskoli,
- il-qalb tħabbat b'mod aktar mġhaġġel min-normal.

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

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Rixathon

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq it-tikketta tal-kunjett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-frizja. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Din il-medicina tista' tinħażen ukoll fil-kartuna oriġinali f'hażna barra mill-frigġ sa massimu ta' 30°C għal perjodu wieħed sa 7 ijiem, iżda li ma jaqbiżx id-data ta' skadenza oriġinali. F'din is-sitwazzjoni, terġax tpoġġiha lura fil-hażna mkessha. Ikteb id-data l-ġdida ta' skadenza fuq il-kartuna inkluż jum/xahar/sena. Armi din il-medicina jekk ma tintużax sad-data ta' skadenza l-ġdida jew sad-data stampata fuq il-kartuna, skont liema tiġi l-ewwel.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Rixathon

- Is-sustanza attiva f'Rixathon hija msejha rituximab.
Il-kunjett ta' 10 mL fih 100 mg ta' rituximab (10 mg/mL).
Il-kunjett ta' 50 mL fih 500 mg ta' rituximab (10 mg/mL).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sodium citrate, polysorbate 80 (E 433), sodium chloride, sodium hydroxide, hydrochloric acid u ilma għall-injezzjonijiet. Ara sezzjoni 2 "Rixathon fih is-sodium".

Kif jidher Rixathon u l-kontenut tal-pakkett

Rixathon huwa soluzzjoni ċara, bla kulur sa ffit safranija, li tiġi fornuta bħala konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni (konċentrat sterili).

Kunjett ta' 10 mL - Pakkett ta' 2 jew 3 kunjetti.

Kunjett ta' 50 mL - Pakkett ta' 1 jew 2 kunjetti.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
L-Awstrija

Manifattur

Lek Pharmaceuticals d.d. Ljubljana
Verovškova Ulica 57
1526 Ljubljana
Slovenja

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf./Tlf/Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: 1 800 83 20 83

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 81280696

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Κύπρος

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

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

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

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