

Prodott medičinali li m'gradux awtorizzat

**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

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

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ritemvia 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni  
Ritemvia 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ritemvia 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull mL fih 10 mg ta' rituximab.

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

Ritemvia 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull mL fih 10 mg ta' rituximab.

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

Rituximab huwa antikorp monoklonali kimeriku magħmul permezz ta' inġinerija ġenetika mill-ġurdien u l-bniedem li jirrappreżenta immunoglobulina glikosilata b'sekwenzi ta' reġjuni kostanti ta' IgG1 uman, u sekwenzi ta' reġjun varjabbli ta' *light-chain* u *heavy-chain* tal-ġrieden.

L-antikorp huwa magħmul permezz ta' kultura ta' suspensjoni ta' ċelluli mammiferi (ovarju tal-ħamster Ċiniż) u ppurifikat bi kromatografija tal-affinità u skambju tal-jone, inkluża l-inattivazzjoni virali speċifika u proċeduri tat-tneħħija.

Eċċipjenti b'effett magħruf

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

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

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni.

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

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

Limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL)

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

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

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

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

Ritemvia flimkien ma' kimoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti pedjatriċi (minn età ta'  $\geq 6$  xhur sa  $< 18$ -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.

#### Granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika

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

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

#### Pemphigus vulgaris

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

### **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata**

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

#### Medikazzjoni minn qabel u medikazzjonijiet profilattiċi

Medikazzjoni minn qabel li tikkonsisti minn medicina kontra d-deni u sustanza antistaminika, eż. paracetamol u diphenhydramine, għandha dejjem tinghata qabel kull għoti ta' Ritemvia.

F'pazjenti adulti b'limfoma mhux ta' Hodgkin, għandha tiġi kkunsidrata medikazzjoni minn qabel bi glukokortikoidi jekk Ritemvia ma' jinghatax flimkien ma' kimoterapija li fiha glukokortikoidi.

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

F'pazjenti b'GPA jew MPA jew pemphigus vulgaris, medikazzjoni minn qabel b'100 mg methylprednisolone fil-vini għandha tiġi kompluta 30 minuta qabel kull infużjoni ta' Ritemvia 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'doza ta' 1000 mg kuljum huwa rakkomandat qabel l-ewwel infużjoni ta' Ritemvia (l-aħħar doza ta' methylprednisolone tista' tinghata fl-istess jum bħall-ewwel infużjoni ta' Ritemvia). Dan għandu jiġi segwit minn prednisone orali 1 mg/kg/jum (mhux aktar minn 80 mg/jum, li għandu jitnaqqas għax-xejn malajr kemm jista' jkun skont il-ħtieġa klinika) matul u wara kors ta' induzzjoni ta' 4 ġimgħat ta' kura b'Ritemvia.

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

### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

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

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

### Pożoloġija

#### Limfoma mhux ta' Hodgkin

##### *Limfoma follikulari mhux ta' Hodgkin*

##### Terapija kkombinata

Id-doża rakkomandata ta' Ritemvia f'taħlita ma' kimoterapija għall-kura ta' induzzjoni ta' pazjenti b'limfoma follikulari li ma kienux ikkurati qabel jew li l-marda tagħhom reġgħet tfaċċat/reżistenti hija ta': 375 mg/m<sup>2</sup> tal-erja tas-superfiċje tal-gisem kull ċiklu, sa 8 ċikli.

Ritemvia għandu jingħata fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' kimoterapija, wara l-għoti fil-vini tal-komponent glucocorticoid tal-kimoterapija jekk japplika.

##### Terapija ta' manteniment

- Limfoma follikulari mhux ikkurata minn qabel

Id-doża rakkomandata ta' Ritemvia użata bħala kura ta' manteniment għal pazjenti b'limfoma follikulari mhux ikkurata minn qabel li rrispondew għall-kura ta' induzzjoni hija ta': 375 mg/m<sup>2</sup> tal-erja tas-superfiċje tal-gisem darba kull xahrejn (li tinbeda xahrejn wara l-aħħar doża tat-terapija ta' induzzjoni) sal-progressjoni tal-marda jew għall-perjodu massimu ta' sentejn (għadd totali ta' 12-il infużjoni).

- Limfoma follikulari li reġgħet tfaċċat/reżistenti

Id-doża rakkomandata ta' Ritemvia użata bħala kura ta' manteniment għal pazjenti b'limfoma follikulari li reġgħet tfaċċat/reżistenti li rrispondew għall-kura ta' induzzjoni hija ta': 375 mg/m<sup>2</sup> tal-erja tas-superfiċje tal-gisem darba kull 3 xhur (li tinbeda' 3 xhur wara l-aħħar doża tat-terapija ta' induzzjoni) sal-progressjoni tal-marda jew għall-perjodu massimu ta' sentejn (għadd totali ta' 8 infużjonijiet).

##### Monoterapija

- Limfoma follikulari li reġgħet tfaċċat/reżistenti

Id-doża rakkomandata ta' monoterapija bi Ritemvia wżata bħala kura ta' induzzjoni għall-pazjenti adulti b'limfoma follikulari ta' stadju III-IV li huma kimoreżistenti jew li qegħdin fit-tieni jew aktar episodju ta' rkadar wara kimoterapija hija ta': 375 mg/m<sup>2</sup> tal-erja tas-superfiċje tal-gisem, mogħtija bħala infużjoni fil-vini darba fil-ġimgħa għal erba' ġimgħat.

Għal kura mill-ġdid b'Ritemvia bħala monoterapija għall-pazjenti li rrispondew għal kura minn qabel b'Ritemvia bħala monoterapija għal limfoma follikulari li reġgħet tfaċċat/reżistenti, id-doża rakkomandata hija ta': 375 mg/m<sup>2</sup> tal-erja tas-superfiċje tal-gisem, mogħtija bħala infużjoni fil-vini darba fil-ġimgħa għal erba' ġimgħat (ara sezzjoni 5.1).

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

Ritemvia għandu jintuża flimkien ma' kimoterapija CHOP. Id-dożaġġ rakkomandat huwa ta' 375 mg/m<sup>2</sup> ta' arja tas-superfiċje tal-ġisem, amministrat fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' kimoterapija għal 8 ċikli wara l-infużjoni fil-vini tal-komponent glukokortikoidi ta' CHOP. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Ritemvia ma' ġewx stabbiliti flimkien ma' kimoterapiji oħrajn f'limfoma mhux ta' Hodgkin taċ-ċellula B kbira mifruxa.

#### Agġustamenti fid-doża waqt il-kura

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

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

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

#### *Induzzjoni ta' remissjoni fl-adulti*

Id-dożaġġ rakkomandat ta' Ritemvia għal terapija għall-induzzjoni ta' remissjoni f'pazjenti adulti b'GPA u MPA hija ta' 375 mg/m<sup>2</sup> tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem, mogħti bhala infużjoni fil-vini darba fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat (total ta' erba' infużjonijiet).

#### *Trattament ta' manteniment fl-adulti*

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

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

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

#### Pemphigus vulgaris

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

Id-dożaġġ rakkomandat ta' rituximab għat-trattament ta' pemphigus vulgaris huwa ta' 1,000 mg mogħti bhala infużjoni IV segwit ġimagħtejn wara mit-tieni infużjoni IV ta' 1,000 mg flimkien ma' kors ta' glukokortikoidi li jitnaqqsu għax-xejn.

#### *Trattament ta' manteniment*

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

#### *Trattament ta' rkadar*

F'każ ta' rkadar, il-pazjenti jistgħu jirċievu 1,000 mg IV. Il-fornitur tal-kura tas-saħħa għandu jikkunsidra wkoll li jerga' jibda jew iżid id-doża ta' glukokortikoidi tal-pazjent abbażi ta' evalwazzjoni klinika.

Infużjonijiet sussegwenti ma' jistgħux jingħataw qabel 16-il ġimgħa wara l-infużjoni preċedenti.

## Popolazzjonijiet speċjali

### *Anzjani*

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

### *Popolazzjoni pedjatrika*

#### Limfoma mhux ta' Hodgkin

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

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

Ritemvia 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' Ritemvia għal pazjenti pedjatriki b'limfoma mhux ta' Hodgkin**

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

Ċiklu	Jum tat-trattament	Detalji tal-ghoti
ANC = <i>Absolute Neutrophil Count</i> (Għadd Assolut ta' Newtrofil); COP = Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone; COPDAM = Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisolone, Doxorubicin, Methotrexate; CYM = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), Methotrexate; CYVE = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VEposide (VP16)		

**Tabella 2 Pjan ta' Trattament għal pazjenti pedjatriċi b'limfoma mhux ta' Hodgkin: Kimoterapija Flimkien ma' Ritemvia**

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

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

Induzzjoni ta' remissjoni

Id-dożaġġ rakkomandat ta' Ritemvia għal terapija għall-induzzjoni ta' remissjoni f'pazjenti pedjatriċi b'GPA jew MPA attivi u severi huwa ta' 375 mg/m<sup>2</sup> tal-BSA (*body surface area*, erja tas-superfiċje tal-gisem), mogħti bhala infużjoni IV darba fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Ritemvia f'pazjenti pedjatriċi (b'età minn ≥ 2 sa < 18-il sena) ma ġewx determinati f'indikazzjonijiet oħra li mhumiex GPA jew MPA attivi u severi.

Ritemvia 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).

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

Il-pazjenti għandhom jiġu monitorati mill-qrib għall-bidu tas-sindrome tar-reħa taċ-ċitokina (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti li jizviluppaw evidenza ta' reazzjonijiet severi, speċjalment qtugħ ta' nifs sever, bronkospażmu jew ipoxja għandu jkollhom l-infużjoni imwaqqfa immedjatament. Pazjenti b'limfoma mhux ta' Hodgkin imbagħad għandhom jiġu evalwati għall-evidenza tas-sindrome tal-lisi tat-tumur inkluż testijiet tal-laboratorju xierqa, u għal infiltrazzjoni pulmonari, b'X-ray tas-sider. Fil-pazjenti kollha, l-infużjoni m'għandhiex tissokta mill-ġdid qabel is-sintomi kollha jkunu għaddew għal kollox, u l-valuri tal-laboratorju u s-sejbiet tal-X-ray tas-sider jirritornaw għan-normal. F'dan iż-żmien l-infużjoni tista' tissokta mill-ġdid, inizjalment b'mhux aktar minn nofs ir-rata preċedenti. Jekk l-istess reazzjonijiet avversi severi jergħu jsehħu għat-tieni darba, għandha tiġi kkunsidrata serjament id-

deċiżjoni li titwaqqaf il-kura, skont il-każ.

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

#### L-ewwel infużjoni

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

#### Infużjonijiet sussegwenti

##### *Indikazzjonijiet kollha*

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

##### *Pazjenti pedjatriċi – limfoma mhux ta' Hodgkin*

##### L-ewwel infużjoni

Ir-rata inizjali rakkomandata għall-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' Ritemvia 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.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

Infezzjonijiet attivi, severi (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti fi stat immunokompromess sever.

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

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

Infezzjonijiet severi, attivi (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti fi stat immunokompromess sever.

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

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**



Traċċabilità

Sabiex titjeb it-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem tal-kummerċ u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandu jġi mniżżel b'mod.

### Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva

Il-pazjenti kollha kkurati bi rituximab għall-artrite rewmatika, GPA, MPA jew pemphigus vulgaris għandhom jingħataw kartuna ta' twissija għall-pazjent ma' kull infużjoni. Il-kartuna ta' twissija fiha tagħrif importanti dwar is-sigurtà għall-pazjenti dwar il-potenzjal ta' riskju akbar ta' infezzjonijiet, inkluż lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML).

Każijiet rari ħafna ta' PML fatali kienu rrapportati wara l-użu ta' rituximab. Il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati f'intervalli regolari għal kull sinjal jew sintomu newroloġiku ġdid jew li rkada li jista' jassuġġerixxi PML. Jekk PML tkun issuspettata, aktar dożaġġ għandu jitwaqqaf sakemm PML tiġi eskluża. It-tabib għandu jivvaluta l-pazjent biex jiddetermina jekk is-sintomi humiex indikattivi ta' funzjoni newroloġika ħażina, u jekk ikun il-każ, jekk dawn is-sintomi humiex qed jissuġġerixxu possibiltà ta' PML. Konsultazzjoni ma' newrologu għandha tiġi kkunsidrata bħala klinikament indikata.

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

It-tabib għandu joqgħod attent b'mod partikolari għal sintomi li jissuġġerixxu PML li l-pazjent jista' ma jinnutax (eż. sintomi konokkittivi, newroloġiċi jew psikiatrici). Il-pazjenti għandhom jiġu avżati wkoll biex jinfurmaw lis-sieheb/sieħba tagħhom jew dawk li qed jieħdu ħsiebhom dwar il-kura tagħhom, peress li dawn jistgħu jinnutaw sintomi li l-pazjent ma jkunx jaf bihom.

Jekk il-pazjent jiżviluppa PML, id-dożaġġ ta' rituximab għandu jitwaqqaf għal kollox.

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

### Limfoma mhux ta' Hodgkin u lewkimja limfoċitika kronika

#### *Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni*

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

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

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

Sindrome severa tar-reħa taċ-ċitokina hija kkaratterizzata minn dispnea severa, spiss akkumpanjata minn bronkospażmu u ipossija, flimkien ma' deni, tertir, roġħda, urtikarja, u anġjoedima. Din is-sindrome tista' tiġi assoċjata ma' xi karatteristiċi tas-sindrome tal-lisi tat-tumur bħall-iperuricemija, iperkalimja, ipokalċimja, iperfosfatimja, insuffiċjenza akuta tal-kliewi, lactate dehydrogenase (LDH) elevat u tista' tkun assoċjata ma' kollass respiratorju akut u mewt. Kollass respiratorju akut jista' jkun

akkompanjat minn episodji bhall-infiltrazzjoni interstizjali pulmonari jew edima, li jkunu jidhru fuq X-ray tas-sider. Is-sindrome spiss tidher fi żmien siegħa jew saġhtejn mill-bidu tal-ewwel infużjoni. Pazjenti b'passat ta' insuffiċjenza pulmonari jew dawk b'infiltrazzjoni ta' tumur pulmonari jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' riżultat fqir u għandhom jiġu trattati b'aktar attenzjoni. Għal pazjenti li jiżviluppaw sindrome tar-reħa ta' ċitokina gravi l-infużjoni għandha tiġi interrotta immedjatament (ara sezzjoni 4.2) u għandhom jingħataw kura sintomatika aggressiva. Minhabba li t-titjib inizjali ta' sintomi kliniċi jista' jkun segwit minn deterjorament, dawn il-pazjenti għandhom ikunu monitorati mill-qrib sakemm is-sindrome tal-lisi tat-tumur u l-infiltrazzjoni pulmonari jkunu ġew riżolti jew eliminati. Aktar kura tal-pazjenti wara li s-sinjali u s-sintomi jkunu għaddew għal kollox evidenti rari rriżultat f'sindrome tar-reħa taċ-ċitokina gravi ripetuta.

Pazjenti b'piż ta' tumur għoli jew b'numru għoli ( $\geq 25 \times 10^9/L$ ) ta' ċelluli malinni fiċ-ċirkolazzjoni bħal pazjenti b'CLL, li jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' sindrome tar-reħa ta' ċitokina severa ħafna, għandhom jiġu kkurati b'attenzjoni estrema. Dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib ħafna matul l-ewwel infużjoni. Għall-ewwel infużjoni f'dawn il-pazjenti għandu jiġi kkunsidrat l-użu ta' rata ta' infużjoni 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 kkurati b'rituximab (inkluż is-sindrome tar-reħa taċ-ċitokina flimkien ma' pressjoni baxxa u bronkospazmu f'10% tal-pazjenti) ara sezzjoni 4.8. Dawn is-sintomi huma ġeneralment reversibbli bl-interruzzjoni tal-infużjoni ta' rituximab u l-amministrazzjoni ta' medikina kontra d-deni, antistamina, u, xi kultant, ossiġnu, soluzzjoni ta' melh fil-vini jew bronkodilataturi, u glukokortikoidi jekk meħtieġ. Jekk jogħġbok ara s-sindrome tar-reħa taċ-ċitokina hawn fuq għal reazzjonijiet severi.

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

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

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

#### *Disturbi fil-qalb*

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

#### *Tossiċitajiet ematologiċi*

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

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

### *Infezzjonijiet*

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

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

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

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

### *Tilqim*

Is-sigurtà ta' tilqim b'vaċċini virali ħajjin, wara terapija bi rituximab ma' gietx studjata għall-pazjenti b'NHL u CLL u tilqim b'vaċċini virali ħajjin mhux rakkomandata. Pazjenti kkurati bi rituximab 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 rkadat li rċeview monoterapija ta' rituximab meta mqabbel ma' kontrollif saħħithom mhux ikkurati kellhom rata ta' rispons aktar baxxa għal tilqim b'*tetanus recall antigen* (16% vs. 81%) u b'*Keyhole Limpet Haemocyanin* (KLH) *neoantigen* (4% vs. 76% meta stmat għal zieda ta' > darbtejn fit-titer tal-antikorp). Għall-pazjenti b'CLL, huma mistennija riżultati simili meta jiġu kkunsidrati similaritajiet bejn iż-żewġ mardiet iżda dan ma' għex investigat fi provi kliniċi.

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

### *Reazzjonijiet fil-ġilda*

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

### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

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

### *Popolazzjonijiet b'artrite reumatika li qatt ma ħadu Methotrexate (MTX) qabel*

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

### *Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni*

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

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, f'pazjenti b'artrite reumatika kienu rrapportati IRRs severi b'riżultat fatali. F'artrite reumatika 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 ugiġħ 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 ta' melħ fil-vini jew bronkodilataturi, u glukokortikoidi jekk meħtieġ. Issorvelja b'attenzjoni pazjenti b'kondizzjonijiet tal-qalb eżistenti minn qabel u dawk li kellhom esperjenza qabel ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-qalb u l-pulmun. Skont is-severità tal-IRR u l-interventi meħtieġa, waqqaf rituximab temporanjament jew b'mod permanenti. Fil-biċċa l-kbira tal-każi, l-infużjoni tista' titkompla bi tnaqqis ta' 50% fir-rata (eż. minn 100 mg/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' rituximab.

M'hemmx informazzjoni dwar is-sigurtà ta' rituximab f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb moderata (NYHA klassi III) jew mard kardjovaskulari serju, mhux ikkontrollat. Fil-pazjenti kkurati b'rituximab, l-okkorrenza ta' kundizzjonijiet tal-qalb iskemiċi diġà eżistenti li jsiru sintomatiċi, bħal angina pectoris, kienet osservata, l-istess bħall-fibrillazzjoni atrijali u t-taħbit tal-qalb irregolari. Għalhekk, f'pazjenti bi storja kardijaka magħrufa, u dawk li kellhom esperjenza qabel ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-qalb u l-pulmun, ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet kardjovaskulari li jirriżultaw mir-reazzjonijiet għall-infużjoni għandhom jiġu kkunsidrati qabel il-kura bi rituximab u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-viċin waqt l-għoti. Minħabba li jista' jkun hemm pressjoni baxxa waqt l-infużjoni ta' rituximab, għandha tiġi kkunsidrata l-possibilità li jitwaqqaf il-prodott mediċinali kontra l-pressjoni għolja 12-il sieġha qabel l-infużjoni ta' rituximab.

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

### *Disturbi fil-qalb*

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

### *Infezzjonijiet*

Ibbażat fuq il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' rituximab u l-għarfien li ċ-ċelluli B għandhom rwol importanti fiż-żamma ta' rispons immuni normali, il-pazjenti jkollhom riskju akbar ta' infezzjoni wara terapija bi rituximab (ara sezzjoni 5.1). Infezzjonijiet serji, fosthom fatalitajiet, jistgħu jseħħu waqt terapija bi rituximab (ara sezzjoni 4.8). Rituximab m'għandux jingħata lil pazjenti b'infezzjoni attiva, severa (eż. tuberkułozi, sepsis u infezzjonijiet opportunistiċi, ara sezzjoni 4.3) jew pazjenti immunokompromessi severament (eż. fejn il-livelli ta' CD4 jew CD8 ikunu baxxi hafna). It-tobba għandhom jużaw kawtela meta jikkunsidraw l-użu ta' rituximab f'pazjenti bi storja ta' infezzjonijiet rikorrenti jew kroniċi jew b'kundizzjonijiet sottostanti li jistgħu jippredisponu aktar lill-pazjenti għal infezzjoni serja eż. ipogammaglobulinemija (ara sezzjoni 4.8). Huwa rakkomandat li l-livelli ta' immunoglobulina jiġu determinati qabel ma tinbeda l-kura bi rituximab.

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

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

#### *Infezzjonijiet tal-epatite B*

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

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

#### *Newtropsenja ttardjata*

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

#### *Reazzjonijiet fil-ġilda*

Kienu 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.

#### *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 qabzu skont il-linji gwida attwali ta' tilqim qabel ma jibdwew terapija bi rituximab. It-tilqim għandu jiġi komplut tal-inqas 4 ġimgħat qabel l-ewwel għoti ta' rituximab.

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

Pazjenti kkurati bi rituximab jistgħu jirċievu tilqim mhux ħaj, madankollu, r-rati ta' rispons għall-vaċċini mhux ħajjin jistgħu jkunu mnaqqsa. Fi prova randomised, pazjenti b'artrite reumatika 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 rċievew methotrexate biss. Jekk waqt terapija bi rituximab hemm il-ħtieġa ta' tilqim mhux ħaj, dawn għandhom jiġi komplut tal-inqas 4 ġimgħat qabel il-bidu tal-kors li jmiss ta' rituximab.

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

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

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

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

terapija bi rituximab.

#### *Tumuri malinni*

Il-prodotti mediċinali immunomodulatorji jistgħu jżidu r-riskju ta' tumuri malinni. Fuq il-bażi tal-esperjenza limitata b'rituximab f'pazjenti b'artrite rewmatika (ara sezzjoni 4.8) id-*data* preżenti jidher li ma tissuggerixx riskju akbar ta' tumuri malinni. Iżda, attwalment il-possibbiltà ta' riskju għall-iżvilupp ta' tumuri solidi ma tistax tiġi eskluża.

#### 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) ta' sodium f'kull kunjett ta' 50 mL, ekwivalenti għal 2.6% (għall-kunjett ta' 10 mL) u 13.2% (għall-kunjett ta' 50 mL) tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

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

Attwalment, teżisti informazzjoni limitata dwar l-interazzjonijiet possibbli ta' mediċini oħra ma' rituximab.

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

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

Pazjenti b'*titres* ta' antikorpi umani ta' kontra l-grieden (HAMA - *human anti-mouse antibody*) jew antikorp kontra l-mediċina (ADA - *anti-drug antibody*) jista' jkollhom reazzjonijiet allergiċi jew ta' sensitività 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 ir-rata ta' infezzjoni ta' rilevanza klinika waqt terapija b'rituximab kienet ta' 6.01 għal kull 100 sena tal-pazjent meta mqabbel ma 4.97 għal kull 100 sena tal-pazjent wara kura b'DMARD bijoloġiku.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

#### Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

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

#### Tqala

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

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

#### Treddiġh

Mhux magħruf jekk rituximab jitneħhiex fil-ħalib uman. Madanakollu, minhabba li l-IgG matern

jitneħħa fil-ħalib uman, u rituximab instab fil-ħalib ta' xadini li jreddgħu, in-nisa m'għandhomx iredgħu waqt li jkunu qed jiġu kkurati bi rituximab u għal 12-il xahar wara l-kura bi 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 farmakologika u r-reazzjonijiet avversi rrapportati sal-lum jissuġġerixxu li rituximab m'għandu l-ebda influwenza jew influwenza negligibbli fuq il-kapaċità ta' sewqan u thaddim ta' magni.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

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

##### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-profil ta' sigurtà globali ta' rituximab f'limfoma mhux ta' Hodgkin u CLL huwa bbażat fuq tagħrif minn pazjenti minn provi kliniċi u minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Dawn il-pazjenti kienu kkurati b'rituximab bhala monoterapija (bhala kura ta' induzzjoni jew kura ta' manteniment wara kura ta' induzzjoni) jew flimkien ma' kimoterapija.

L-aktar reazzjonijiet avversi (ADRs - *adverse drug reactions*) osservati b'mod frekwenti f'pazjenti li kienu qed jirċievu rituximab kienu IRRs li waqt l-ewwel infużjoni seħħew 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 doži ta' rituximab.

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

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

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

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

#### Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

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

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

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

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

Klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux maghrufa
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	infezzjonijiet mill-batterja, infezzjonijiet mill-virus, +bronkite	sepsi, +pnewmonja, +infezzjoni bid-deni, +herpes zoster, +infezzjoni fl-apparat respiratorju, infezzjoni mill-moffa, infezzjonijiet b'etjologija mhux maghrufa, +bronkite akuta, +sinusite, epatite B <sup>1</sup>		infezzjoni serja ikkawżata minn virus <sup>2</sup> Pneumocystis jirovecii	PML	
<b>Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika</b>	newtropenija, lewkopenija, +newtropenija bid-deni, +tromboċitopenija	anemija, +panċitopenija, +granuloċitopenija	disturbi fil-koagulazzjoni, anemija aplastika, anemija emolitika, limfadenopatija		żieda temporanja fil-livell ta' IgM fis-serum <sup>3</sup>	newtropenija ittardjata <sup>3</sup>
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni <sup>4</sup> , angjoedima	sensittività eċċessiva		anafilassi	sindrome tal-lisi tat-tumur, sindrome tar-reħa taċ-ċitokina <sup>4</sup> , marda tas-serum	tromboċitopenija akuta riversibbli relatata mal-infuzjoni <sup>4</sup>
<b>Disturbi fil-metaboliżm u un-nutrizzjoni</b>		iperglicemija, tnaqqis fil-piż, edima periferali, edima fil-wiċċ, żieda fl-LDH, ipokalcimja				
<b>Disturbi psikjatriċi</b>			depressjoni, nervi,			
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>		parestesija, ipoestesija, aġitazzjoni, nuqqas ta' rqađ, vażodilatazzjoni, sturdament, ansjetà	disġewsja		newropatija periferali, paralisi tan-nerv tal-wiċċ <sup>5</sup>	newropatija kranjali, telf ta' sensi oħra <sup>5</sup>
<b>Disturbi fl-ghajnejn</b>		disturb tal-lakrimazzjoni, konguntivite			telf sever tal-vista <sup>5</sup>	
<b>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</b>		tinnitus, uġiħ fil-widnejn				telf tas-smiħ <sup>5</sup>
<b>Disturbi fil-qalb</b>		+infart mijokardijaku <sup>4</sup> u <sup>6</sup> , aritmija, +fibrillazzjoni atrijali, takikardja, +disturb fil-qalb	+insuffiċjenza ventrikulari tax-xellug, +takikardja supraventrikulari, +takikardja ventrikulari, +anġina, +iskemija mijokardijaka, bradikardja	disturbi kardijaċi severi <sup>4</sup> u <sup>6</sup>	insuffiċjenza tal-qalb <sup>4</sup> u <sup>6</sup>	



Klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux maghrufa
Disturbi vaskulari		pressjoni għolja, pressjoni ortostatika baxxa, pressjoni baxxa			vaskulite (primarjament fil-gilda), vaskulite lewkoċitoklastika	
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali		bronkospazmu <sup>4</sup> , marda respiratorja, uġiġ fis-sider, qtugħ ta' nifs, žieda fis-soghla, rinite	ażżma, bronkolite obliterated, disturb fil-pulmun, ipoxja	marda tal-interstizju tal-pulmun <sup>7</sup>	insuffiċjenza respiratorja <sup>4</sup>	infiltrati fil-pulmun
Disturbi gastro-intestinali	tqalligh	rimettar, dijarea, uġiġ addominali, disfaġja, stomatite, stitikezza, dispepsja, anoressja, irritazzjoni fil-griżmejn	tkabbir tal-addome		perforazzjoni gastro-intestinali <sup>7</sup>	
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda	ħakk, raxx, +alopeċja	urtikarja, għaraq, għaraq bil-lejl, +disturb fil-gilda			reazzjonijiet bl-imsiemer severi fil-gilda, sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi tossika tal-epidermi de (sindrome ta' Lyell) <sup>7</sup>	
Disturbi muskolu-skeltrali u tattessut konnettiv		ipertonja, mijalgja, artroalgja, uġiġ fid-dahar, uġiġ fl-għonq, uġiġ				
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja					insuffiċjenza tal-kliwi <sup>4</sup>	
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	deni, deħxa ta' bard, astenja, uġiġ ta' ras	uġiġ tat-tumur, fwawar, thossok ma' tiflahx, sindrome ta' rih, +gheja, +tregħid, +insuffiċjenza ta' ħafna organi <sup>4</sup>	uġiġ fis-sit tal-infużjoni			
Investigazzjonijiet	livelli mnaqqsa ta' IgG					

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

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

<sup>2</sup> ara wkoll is-sezzjoni infezzjoni taht

<sup>3</sup> ara wkoll is-sezzjoni reazzjonijiet ematoloġiċi avversi taht

<sup>4</sup> ara wkoll is-sezzjoni reazzjonijiet relatati mal-infużjoni taht. Każijiet fatali rrappurtati b'mod rari

<sup>5</sup> sinjali u sintomi ta' newropatija kranjali. Seħħew fi żminijiet differenti sa diversi xhur wara t-tmiem tat-terapija b'rituximab

<sup>6</sup> osservati l-aktar f'pazjenti b'kundizzjoni tal-qalb minn qabel u/jew kimoterapija kardjotossika u kienu assoċjati l-aktar ma' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

<sup>7</sup> inkludż każijiet fatali

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

Sinjali u sintomi li jissuġġerixxu reazzjoni relatata mal-infuzjoni kienu rrapportati f'aktar minn 50% tal-pazjenti fi provi kliniċi, u fil-biċċa l-kbira deheru waqt l-ewwel infuzjoni, normalment fl-ewwel siegħa jew sagħtejn. Dawn is-sintomi prinċipalment kienu deni, dehxa ta' bard u tertir. Sintomi oħra inkludew fwawar, angjoedima, bronkospazmu, rimettar, tqalligħ, urtikarja/raxx, għeja, ugiġħ ta' ras, irritazzjoni fil-grizmejn, rinite, ħakk, ugiġħ, takikardja, pressjoni għolja, pressjoni baxxa, qtugħ ta' nifs, dispepsja, astenja u karatteristiċi tas-sindrome tal-lisi tat-tumur. Reazzjonijiet severi relatati mal-infuzjoni (bħal bronkospazmu, pressjoni baxxa) seħħew 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 disturb kardijaċi severi (insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardijaku, fibrillazzjoni atrijali), edima pulmonari, insuffiċjenza ta' ħafna organi, sindrome tal-lisi tat-tumur, sindrome tar-reħa ta' cytokine, insuffiċjenza tal-kliewi, u insuffiċjenza respiratorja kienu rrapportati bi frekwenza aktar baxxa jew bi frekwenza mhux magħrufa. L-incidenza ta' sintomi relatati mal-infuzjoni naqset b'mod sostanzjali b'infuzjonijiet sussegwenti u hija < 1% tal-pazjenti mat-tmien ċiklu ta' kura li tinkludi rituximab.

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

#### *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, inkluż infezzjonijiet ta' grad 3 jew 4, meta mqabbel mal-osservazzjoni. Ma kienx hemm tossicità kumulattiva f'termini ta' infezzjonijiet irrappurtata fuq perjodu ta' kura ta' sentejn. Barra dan, infezzjonijiet virali serji oħra, godda, attivazzjoni mill-ġdid jew irkadar, li 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-virus tal-herpes (Cytomegalovirus, Virus tal-Varicella Zoster u Virus tal-Herpes Simplex), virus JC (lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*)) u virus tal-epatite C. Fi provi kliniċi kienu rrapportati wkoll każijiet ta' PML fatali li seħħew wara l-progressjoni tal-marda u kura mill-ġdid. Kienu rrapportati każijiet ta' riattivazzjoni tal-epatite B, li l-maġġoranza tagħhom seħħew f'pazjenti li rċevew rituximab flimkien ma' kimoterapija ċitotossika. F'pazjenti b'CLL li reġgħet tfaċċat/refrattarja, l-incidenza ta' infezzjoni ta' epatite B ta' grad 3/4 (riattivazzjoni u infezzjoni primarja) kienet ta' 2% f'R-FC vs 0% FC. Progressjoni tas-sarkoma ta' Kaposi kienet osservata f'pazjenti esposti għal rituximab b'sarkoma ta' Kaposi eżistenti minn qabel. Dawn il-każijiet seħħew f'indikazzjonijiet mhux approvati u l-maġġoranza tal-pazjenti kienu pożittivi għall-HIV.

#### *Reazzjonijiet ematologiċi avversi*

Fi provi kliniċi b'monoterapija b'rituximab mogħtija għal 4 ġimgħat, anormalitajiet ematologiċi seħħew f'minoranza ta' pazjenti u normalment kienu ħfief u reversibbli. Newtropaenija severa (grad 3/4) kienet irrappurtata f'4.2%, anemija f'1.1% u tromboċitopenija f'1.7% tal-pazjenti. Waqt kura ta' manteniment b'rituximab sa sentejn, lewkopenija (5% vs 2%, grad 3/4) u newtropaenija (10% vs 4%, grad 3/4) kienu rrapportati f'incidenza oghla meta mqabbel mal-osservazzjoni. L-incidenza ta' tromboċitopenija kienet baxxa (< 1%, grad 3/4) u ma kinitx differenti bejn il-gruppi ta' kura. Waqt il-kors ta' kura fi studji b'rituximab flimkien ma' kimoterapija, lewkopenija ta' grad 3/4 (R-CHOP 88% vs CHOP 79%, R-FC 23% vs FC 12%), newtropaenija (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 oghla meta mqabbel

ma' kimoterapija waħedha. Madankollu, l-inċidenza oġhla ta' newtrogenija f'pazjenti kkurati b'rituximab u kimoterapija ma kinitx assoċjata ma' inċidenza oġhla ta' infezzjonijiet u infestazzjonijiet meta mqabbel ma' pazjenti kkurati b'kimoterapija waħedha. Studji dwar CLL mhux ikkurata minn qabel u li reġgħet tfaċċat/refrattarja stabbilew li f'sa 25% tal-pazjenti kkurati b'R-FC in-newtrogenija kienet imtawwla (definita bhala għadd ta' newtrofilu li baqa taħt  $1 \times 10^9/L$  bejn jum 24 u jum 42 wara l-aħħar doża) jew sehħet b'bidu ttardjat (definita bhala għadd ta' newtrofilu taħt  $1 \times 10^9/L$  aktar tard minn 42 ġurnata wara l-aħħar doża f'pazjenti bl-ebda newtrogenija mtawwla minn qabel jew li rkupraw qabel jum 42) wara kura b'rituximab flimkien ma' FC. Ma kienx hemm differenzi rrappurtati għall-inċidenza ta' anemija. Kienu rrappurtati xi każijiet ta' newtrogenija ttardjata li sehħew aktar minn erba' ġimgħat wara l-aħħar infużjoni ta' rituximab. Fl-istudju primarju dwar CCL, pazjent fl-istadju Binet C kellhom aktar avvenimenti avversi fil-grupp R-FC meta mqabbel mal-grupp FC (R-FC 83% vs. FC 71%). Fl-istudju dwar CLL li reġgħet tfaċċat/refrattarja, kienet irrappurtata tromboċitopenija ta' grad  $\frac{3}{4}$  fi 11% tal-pazjenti fil-grupp ta' R-FC meta mqabbel ma' 9% tal-pazjenti fil-grupp ta' FC.

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

#### *Reazzjonijiet kardjovaskulari avversi*

Waqt il-provi kliniċi b'monoterapija b'rituximab, reazzjonijiet kardjovaskulari kienu rrappurtati fi 18.8% tal-pazjenti u l-aktar avvenimenti rrappurtati b'mod frekwenti kienu pressjoni baxxa u pressjoni għolja. Kienu rrappuortati każijiet ta' aritmija ta' grad 3 jew 4 (inkluż takikardija ventrikulari u supraventrikulari) u angina pectoris waqt l-infużjoni. Waqt kura ta' manteniment, l-inċidenza ta' disturbi kardijaċi ta' grad  $\frac{3}{4}$  kienet komparabbli bejn pazjenti kkurati b'rituximab u l-osservazzjoni. Avvenimenti kardijaċi kienu rrappurtati bhala avvenimenti avversi severi (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 oġhla fil-grupp ta' R-CHOP (14-il pazjent, 6.9%) meta mqabbel mal-grupp ta' CHOP (3 pazjenti, 1.5%). Dawn l-aritmiji kollha sehħew fil-kuntest ta' infużjoni ta' rituximab jew kienu assoċjati ma' kudizzjonijiet li jippreddisponu bħal deni, infezzjoni, infart mijokardijaku akut jew mard respiratorju u kardjovaskulari eżistenti minn qabel. Ma kienet osservata l-ebda differenza bejn il-grupp ta' R-CHOP u CHOP fl-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 rrappurtati 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'fattori 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 lkoll sehħew 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 rrappurtati każijiet ta' sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli (PRES) / sindrome ta' lewkoenċefalopatija posterjuri riversibbli (RPLS). Sinjali u sintomi jinkludu disturbi fil-vista, uġiħ ta' ras, aċċessjonijiet u bidla fl-istat mentali, bi jew mingħajr pressjoni għolja fl-istess waqt. Dijanjosi ta' PRES/RPLS teħtieġ konferma permezz ta' xbihat tal-moħħ. Il-każijiet irrappurtati kellhom fattori ta' riskju rikonoxxuti għall PRES/RPLS, inkluż il-marda sottostanti tal-pazjent, pressjoni għolja, terapija

immunosoppressiva u/jew kimoterapija.

#### *Disturbi gastro-intestinali*

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

#### *Livelli ta' IgG*

Fil-prova klinika li vvalutat kura ta' manteniment b'rituximab f'limfoma follikulari li rkadat jew reġgħet tfaċċat, livelli medjana ta' IgG kienu 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 spontanji u fil-letteratura ta' ipogammaglobulinemija kienu osservati f'pazjenti pedjatriċi kkurati b'rituximab, f'xi każijiet severi u li jeħtiegu terapija fit-tul ta' sostituzzjoni tal-immunoglobulina. Il-konsegwenzi ta' tnaqqis fit-tul taċ-ċellula B f'pazjenti pedjatriċi mhux magħrufa.

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

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

#### *Sottopopolazzjonijiet ta' pazjenti - monoterapija ta' rituximab*

Anzjani (≥ 65 sena):

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

#### *Bulky disease*

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

#### *Kura mill-ġdid*

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

#### *Sottopopolazzjonijiet ta' pazjenti – rituximab bħala terapija kkombinata*

Anzjani (≥ 65 sena):

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

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

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

Total ta' 309 pazjenti pedjatriċi rċevew rituximab u kienu inklużi fil-popolazzjoni tal-analiżi tas-sigurtà. Pazjenti pedjatriċi *randomised* għall-grupp ta' kimoterapija ta' LMB b'rituximab, jew irreġistrati fil-parti ta' grupp wieħed tal-istudju, ingħataw rituximab b'doża ta' 375 mg/m<sup>2</sup> BSA u

rċevew total ta' sitt infużjonijiet IV ta' rituximab (tnejn matul kull wiehed miż-żewġ korsijiet ta' induzzjoni u wiehed matul kull wiehed miż-żewġ korsijiet ta' konsolidazzjoni tal-iskema ta' LMB).

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

#### Esperjenza minn artrite reumatika

##### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-profil ta' sigurtà globali ta' rituximab f'artrite reumatika 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 reumatika (RA) moderata sa severa huwa miġbur fil-qosor fis-sezzjonijiet taħt. Fi provi kliniċi aktar minn 3,100 pazjent irċevew mli-anqas kors wiehed ta' kura u kienu segwiti għal perjodi li varjaw minn 6 xhur għal aktar minn 5 snin; madwar 2,400 pazjent irċevew żewġ korsijiet jew aktar ta' kura, b'aktar minn 1,000 pazjent li rċevew 5 korsijiet jew aktar. L-informazzjoni ta' sigurtà miġbura matul l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq tirrifletti l-profil ta' reazzjonijiet avversi mistenni kif deher fi provi kliniċi ta' rituximab (ara sezzjoni 4.4).

Il-pazjenti rċevew 2 x 1,000 mg ta' rituximab separati b'intervall ta' ġimagħtejn; flimkien ma' methotrexate (10-25 mg/ġimgħa). L-infużjonijiet ta' rituximab ngħataw wara infużjoni fil-vini ta' 100 mg methylprednisolone; il-pazjenti rċevew ukoll kura bi prednisone orali għal 15-il jum.

##### Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Reazzjonijiet avversi huma mnizzla 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  $< 1/100$ ), u rari ħafna ( $< 1/10,000$ ). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitnizzlu skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji mnizzla l-ewwel.

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

Klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, infezzjonijiet fl-apparat urinarju	bronkite, sinožite, gastro-enterite, tinea pedis			PML, attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>		newtropsenja <sup>1</sup>		newtropsenja ttardjata <sup>2</sup>	reazzjoni li tixbah lill-marda tas-serum
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	<sup>3</sup> reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (presjoni għolja, tqalligh, raxx, deni, ħakk, urtikarja, irritazzjoni fil-grizmejn, fwawar pressjoni baxxa, rinite, tertir, takikardija, gheja, uġigh orofaringali, edima periferali, eritema)		<sup>3</sup> reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (edima ġeneralizzata, bronkospazmu, tħarħir, edima fil-laringi, edima anġjonewrotika, ħakk ġeneralizzat, anafilassi, reazzjoni anafilattojda)		
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>		iperkolesterolimja			
<b>Disturbi psikiatriċi</b>		depressjoni, ansjetà			
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	uġigh ta' ras	parasteżija, emigranja, sturdament, xġatika			
<b>Disturbi fil-qalb</b>				anġina pectoris, fibrillazzjoni atrijali, insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardijaku	taħbit mhux normali tal-qalb li ġej mill-atrju
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>		dispepsja, dijarea, rifluss gastro-esofagali, ulċeri fil-ħalq, uġigh fil-parti ta' fuq tal-addome			
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</b>		alopeċja			nekrolisi tossika tal-epidermide (sindrome ta' Lyell), sindrome ta' Stevens-Johnson <sup>5</sup>
<b>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>		artralġja / uġigh muskolu-skeletrali, osteoartrite, bursite			
<b>Investigazzjonijiet</b>	livelli mnaqqsa ta' IgM <sup>4</sup>	livelli mnaqqsa ta' IgG <sup>4</sup>			

<sup>1</sup> Kategorija ta' frekwenza dderivata minn valuri tal-laboratorju miġbura bhala parti minn sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju fi provi kliniċi

<sup>2</sup> Kategorija ta' frekwenza dderivata minn dejta ta' wara t-tqeghid fis-suq.

<sup>3</sup> Reazzjonijiet li jsehhu waqt jew sa 24 siegħa wara l-infużjoni. Ara wkoll reazzjonijiet relatati mal-infużjoni taħt. IRRs jistgħu jsehhu bhala riżultat ta' sensitività eċċessiva u/jew tal-mekkanizmu ta' azzjoni.

<sup>4</sup> Inkluz osservazzjonijiet miġbura bhala parti minn sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju.

<sup>5</sup> Inkluz każijiet fatali

#### *Korsijiet multipli*

Korsijiet multipli ta' kura huma assoċjati ma' profil simili ta' ADR għal dak osservat wara l-ewwel esponiment. Wara l-ewwel esponiment għal rituximab, ir-rata tal-ADRs kollha kienet l-oġhla matul l-

ewwel 6 xhur u naqset minn hemm 'il quddiem. Fil-biċċa l-kbira dawn huma magħmula minn IRRs (l-aktar frekwenti matul l-ewwel kors ta' kura), irkadar ta' RA u infezzjonijiet, li kollha kienu aktar frekwenti fl-ewwel 6 xhur ta' kura.

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni*

Fi studji kliniċi, l-aktar ADRs frekwenti wara t-teħid 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 infuzjoni tal-ewwel esponiment għal rituximab. L-inċidenza tal-IRR naqset b'infuzjonijiet sussegwenti. Fi provi kliniċi inqas minn 1% (17/3189) tal-pazjenti kellhom IRR serja. Fi provi kliniċi ma kien hemm l-ebda IRR ta' CTC ta' Grad 4 u l-ebda mewt minhabba IRRs. Il-proporzjon ta' avvenimenti ta' CTC ta' Grad 3 u ta' IRRs li wasslu għal waqfien naqsu matul il-korsijiet u kienu rari mit-3 kors 'il quddiem. Medikazzjoni minn qabel b'glukokortikoidi fil-vina naqqset b'mod sinifikanti l-inċidenza u s-severità tal-IRR (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq kienu rappurtati IRRs severi b'rizultat fatali.

Fi prova maħsuba biex tiġi evalwata s-sigurtà ta' infuzjoni aktar mgħagħġla 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 infuzjoni studjata tagħhom thallew jirċievu infuzjoni fil-vini ta' rituximab fuq sagħtejn. Pazjenti bi storja ta' reazzjoni għall-infuzjoni serja għal terapija bijologika 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 kienet bejn wieħed u iehor 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 jehtiegu antibijotiċi IV kienet madwar 4 għal kull 100 sena ta' pazjent. Ir-rata ta' infezzjonijiet serji ma turi l-ebda żieda sinifikanti wara korsijiet multipli ta' rituximab. Waqt provi kliniċi, infezzjonijiet fil-parti t'isfel tal-apparat respiratorju (inkluż pnemonja) kienu rappurtati b'inċidenza simili fil-gruppi b'rituximab meta mqabbel mal-gruppi ta' kontroll.

Wara l-użu ta' rituximab għall-kura ta' mard awtoimmuni kienu rappurtati każijiet ta' lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML) b'rizultat fatali. Dan jinkludi artrite reumatika u mard awtoimmuni *off-label* iehor, 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'artrite reumatika 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 żdiedux matul korsijiet multipli.

#### *Avvenimenti newroloġiċi*

Kienu rappurtati każijiet ta' sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*) sindrome ta' lewkoencefalopatija 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. Dijanjozi ta' PRES/RPLS teħtieġ konferma permezz ta' immaġini tal-moħħ. Il-każijiet irrappurtati kellhom fatturi ta' riskju rikonoxxuti għal PRES/RPLS, inkluż il-marda sottostanti tal-pazjenti, pressjoni għolja,

terapija immunosoppressiva u/jew kimoterapija.

#### *Newtropsenja*

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

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

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

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

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

#### *Anormalitajiet tal-laboratorju*

Ipotogammaglobulinimja (IgG jew IgM taht il-limitu l-aktar baxx tan-normal) ġiet osservata f'pazjenti b'RA kkurati b'rituximab. Ma kien hemm l-ebda rata miżjuda ta' infezzjonijiet globali jew infezzjonijiet serji wara żvilupp ta' livell baxx ta' IgG jew IgM (ara sezzjoni 4.4).

Numru żgħir ta' każijiet spontanji u fil-letteratura ta' ipotogammaglobulinemija kienu osservati f'pazjenti pedjatriċi kkurati b'rituximab, f'xi każijiet severi u li jenteggu terapija fit-tul ta' sostituzzjoni tal-immunoglobulina. Il-konsegwenzi ta' tnaqqis fit-tul taċċellula B f'pazjenti pedjatriċi mhux magħrufa.

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

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

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA, 99 pazjent adult kienu ttrattati għall-induzzjoni ta' remissjoni ta' GPA u MPA b'rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>, darba fil-gimgha għal 4 gimghat) u glukokortikoidi (ara sezzjoni 5.1).

#### Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

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

**Tabella 5** Reazzjonijiet avversi li sehhew wara 6 xhur f' $\geq 5\%$  tal-pazjenti adulti li rċevew rituximab fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA, u bi frekwenza oghla mill-grupp ta' paragon

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA Reazzjoni avversa	Rituximab (n=99)
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	
Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	7%
Bronkite	5%
Herpes zoster	5%
Nażofaringite	5%
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	
Tromboċitopenija	7%
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	
Sindrome tar-reħa ta' ċitokina	5%
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>	
Iperkalimja	5%
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	



Insomnja	14%
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	
Sturdament	10%
Rogħda	10%
<b>Disturbi vaskulari</b>	
Pressjoni għolja	12%
Fwawar	5%
<b>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</b>	
Sogħla	12%
Qtuġ ta' nifs	11%
Epistassi	11%
Kongestjoni fl-immieher	6%
<b>Disturbi gastrointestinali</b>	
Dijarea	18%
Dispepsja	6%
Stitikezza	5%
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	
Akne	7%
<b>Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	
Spažmi fil-muskoli	18%
Artralġja	15%
Uġiġħ fid-dahar	10%
Debbulizza fil-muskoli	5%
Uġiġħ muskuloskelettriku	5%
Uġiġħ fl-estremittajiet	5%
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	
Edima periferali	16%
<b>Investigazzjonijiet</b>	
Emoglobina mnaqqsa	6%

*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 rċevew rituximab fl-Istudju 2 dwar GPA/MPA, u bi frekwenza oghla mill-grupp ta' paragun**

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA Reazzjoni avversa tal-medicina	Rituximab (n=57)
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	
Bronkite	14%
Rinite	5%
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	
Deni	9%
Marda tixbah lill-influenza	5%
Edima periferali	5%
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	
Dijarea	7%
<b>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</b>	

Qtugħ ta' nifs	9%
<b>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</b>	
Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni <sup>2</sup>	12%
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 bhala ADRs kienu reazzjonijiet relatati mal-infużjoni u infezzjonijiet.

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

Fi studju dwar is-sigurtà ta' osservazzjoni fit-tul, 97 pazjent b'GPA u MPA 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 wiehed f'25 pazjent pedjatriku b'GPA jew MPA attivi u severi. Il-perjodu globali tal-istudju kien jikkonsisti f'fażi ta' induzzjoni tar-remissjoni ta' 6 xhur b'segwitu ta' mill-inqas 18-il xahar, sa mhux aktar minn 4.5 snin b'kollox. Matul il-fażi ta' segwitu, rituximab ngħata 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).

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

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

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

#### *Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula*

##### *Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni*

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA (studju dwar l-induzzjoni ta' remissjoni fl-adulti), IRRs kienu definiti bhala kwalunkwe avveniment avvers li seħħ fi żmien 24 siegħa wara infużjoni u li huwa meqjus bhala relatat mal-infużjoni mill-investigaturi fil-popolazzjoni ta' sigurtà. Mid-99 pazjent kienu kkurati b'rituximab u 12 (12%) kellhom mill-inqas IRR wiehed. L-IRR s kollha kienu ta' Grad CTC 1 jew 2. L-IRR s l-aktar komuni kienu jinkludu sindrome tar-reħa 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.

F l-Istudju 2 dwar GPA/MPA (studju dwar il-manteniment fl-adulti), 7/57 (12%) pazjent fil-grupp ta' rituximab kellhom mill-inqas reazzjoni relatata mal-infużjoni waħda. L-incidenza ta' sintomi ta' IRR

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

Fil-prova klinika f'pazjenti pedjatriċi b'GPA jew MPA, l-IRRs irrappurtati kienu osservati b'mod predominanti mal-ewwel infużjoni (8 pazjenti [32%]), u 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 irrappurtati matul il-fażi ta' induzzjoni tar-remissjoni kienu: ugiġh ta' ras, raxx, rinorea u deni (8%, għal kull sintomu). Is-sintomi ta' IRRs osservati kienu simili għal dawk magħrufa fil-pazjenti adulti b'GPA jew MPA ttrattati b'rituximab. Il-maġġoranza tal-IRRs kienu ta' Grad 1 u Grad 2, kien hemm żewġ IRRs mhux serji ta' Grad 3, u ma giet irrappurtata l-ebda IRR ta' Grad 4 jew 5. Giet irrappurtata IRR serja ta' Grad 2 waħda (edima ġeneralizzata li għaddiet mat-trattament) f'pazjent wiehed (ara sezzjoni 4.4).

#### *Infezzjonijiet*

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA, ir-rata globali ta' infezzjoni kienet ta' madwar 237 għal kull 100 sena ta' pazjent (CI ta' 95% 197-285) fil-punt finali primarju ta' 6 xhur. Fil-biċċa l-kbira l-infezzjonijiet kienu ħfief sa moderati u kienu jikkonsistu l-aktar minn infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq, herpes zoster u infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina.

Ir-rata ta' infezzjonijiet serji kienet ta' madwar 25 għal kull 100 sena ta' pazjent. L-aktar infezzjoni serja irrappurtata b'mod frekwenti fil-grupp ta' rituximab kienet pnemonja bi frekwenza ta' 4%.

Fl-Istudju 2 dwar GPA/MPA, 30/57 (53%) pazjent fil-grupp ta' rituximab kellhom infezzjonijiet. L-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 liż-żewġ gruppi (madwar 12%). L-aktar infezzjoni serja irrappurtata 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 irrappurtati bl-aktar mod frekwenti.

#### *Tumuri malinni*

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA, l-inċidenza ta' tumuri malinni f'pazjenti kkurati b'rituximab fl-istudju kliniku dwar GPA u MPA kienet ta' 2.00 għal kull 100 sena ta' pazjent fid-data komuni tat-tmiem tal-istudju (meta l-aħħar pazjent kien temm il-perjodu ta' visti ta' wara). Fuq il-bażi ta' proporzjonijiet ta' inċidenza standardizzati, l-inċidenza ta' tumuri malinni tidher li hija simili għal dak irrappurtat qabel f'pazjenti b'vaskulite assoċjata ma' ANCA.

Fil-prova klinika pedjatrika, ma gie irrappurtat 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 irrappurtati b'mod frekwenti kienu takikardija (4%) u fibrillazzjoni tal-atriju (3%) (ara sezzjoni 4.4).

#### *Avvenimenti newroloġiċi*

F'kondizzjonijiet awtoimmuni kienu irrappurtati każijiet ta' sindrome ta' enċefalopatija posterjuri

riversibbli (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*) sindrome ta' lewkoencefalopatija riversibbli posterjuri (RPLS - *reversible posterior leukoencephalopathy*). Sinjali u sintomi jinkludu disturbi fil-vista, uġiġh ta' ras, aċċessjonijiet u stat mentali mibdul, bi jew minghajr pressjoni għolja fl-istess waqt. Dijanjozi ta' PRES/RPLS teħtieġ konferma permezz ta' immaġini tal-moħħ. Il-każijiet irrappurtati kellhom fatturi ta' riskju rikonoxxuti għal PRES/RPLS, inkluż il-marda sottostanti tal-pazjenti, pressjoni għolja, terapija immunosoppressiva u/jew kimoterapija.

#### *Attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B*

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

#### *Ipogammaglobulinemija*

Ipogammaglobulinemija (IgA, IgG jew IgM inqas mil-limitu l-aktar baxx tan-normal) kienet osservata f'pazjenti adulti u pedjatriċi b'GPA u MPA ttrattati b'rituximab.

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

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

Fil-prova klinika pedjatrika, matul il-perjodu globali tal-istudju, 3/25 (12%) pazjenti rrapportaw avveniment ta' ipogammaglobulinemija, 18-il pazjent (72%) kellhom livelli baxxi ta' IgG fit-tul (iddefiniti bhala livelli ta' Ig taħt il-limitu ta' taħt tan-normal għal mill-inqas 4 xhur) (li 15-il pazjent minnhom kellhom ukoll IgM baxxa fit-tul). Tliet pazjenti rċevew trattament b'immunoglobulina fil-vini (IV-IG - *intravenous immunoglobulin*). Abbażi ta' data limitata, ma tista' tinsilet l-ebda konklużjoni ċara dwar jekk IgG u IgM baxxi fit-tul wasslux għal żieda fir-riskju ta' infezzjoni serja f'dawn il-pazjenti. Il-konsegwenzi ta' tnaqqis fit-tul taċ-ċelluli B f'pazjenti pedjatriċi mhumiex magħrufa.

#### *Newtropsenija*

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

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

#### *Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' taħt il-Ġilda*

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

#### Esperjenza b'pemphigus vulgaris

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

Il-profil ta' sigurtà ta' rituximab flimkien ma' doża baxxa ta' glukokortikoidi għal perjodu qasir fit-trattament ta' pazjenti b'pemphigus vulgaris ġie studjat fi studju ta' Fażi 3, randomizzata, ikkontrollat, b'aktar minn ċentru wieħed, open-label f'pazjenti b'pemphigus li kien jinkludi 38 pazjent b'pemphigus vulgaris (PV) mħalltin għall-grupp ta' rituximab (l-Istudju 1 dwar PV). Il-pazjenti randomised għall-grupp ta' rituximab rċevew 1,000 mg IV inizjali fil-Jum 1 tal-Istudju u t-tieni 1,000 mg IV fil-Jum 15 tal-Istudju. Dożi ta' manteniment ta' 500 mg IV ingħataw fix-xhur 12 u 18. Il-pazjenti setgħu jirċievu 1,000 mg IV fiż-żmien tal-irkadar (ara sezzjoni 5.1).

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

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

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

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

**Tabella 7 Reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'pempfigus vulgaris ittrattati b'rituximab fl-Istudju 1 dwar PV (sax-Xahar 24) u fl-Istudju 2 dwar PV (sal-Ġimgha 52)**

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq	Infezzjoni mill-virus herpes Herpes zoster Herpes fil-halq Konguntivite Nażofaringite Kandidjażi fil-halq Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
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 gastrointestinali		Ugħigh fin-naha ta' fuq tal-addome
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja	Hakk Urtikarja Disturb fil-ġilda
Disturbi muskuloskeletriċi, tat-tessuti konnettivi u tal-ghadam		Ugħigh muskuloskelettriku Artralġja Ugħigh fid-dahar
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		Gheja kbira Astenja Deni
Korriment, Avveniment u Komplikazzjonijiet ta' xi Proċedura	Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni*	

\* Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni għall-Istudju 1 dwar PV kienu jinkludu sintomi miġbura fil-vista skedata li kien imiss wara kull infużjoni, u avvenimenti avversi li sehhew fil-jum tal-infużjoni jew l-ghada. L-aktar sintomi/Termini Ppreferuti komuni ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni għall-Istudju 1 dwar PV kienu jinkludu wġigh ta' ras, dehxa ta' bard, pressjoni gholja, dardir, astenja u wġigh.

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

### *Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni*

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

Fl-Istudju 2 dwar PV, IRRs seħhew 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-IRRs kienu ta' Grad 1 jew 2. F'4/15-il pazjent, kienu rrapportati IRRs ta' Grad  $\geq 3$  u wasslu għall-waqfien tat-trattament b' rituximab; tlieta mill-erba' pazjenti kellhom IRRs serji (ta' periklu għall-ħajja). IRRs serji seħhew 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*, trombożi 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.

### *Anormalitajiet tal-laboratorju*

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

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

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

## **4.9 Doża eċċessiva**

Esperjenza limitata b' doži oġhla mid-doża approvata tal-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' rituximab hija disponibbli minn provi kliniçi fuq il-bnedmin. L-oġhla doża fil-vini ta' rituximab ttestjata fil-bnedmin s'issa hija ta' 5000 mg (2250 mg/m<sup>2</sup>), ittestjata fi studju b'żieda gradwali fid-doża f' pazjenti b' CLL. Ma kien identifikat l-ebda sinjal ieoħr ta' sigurtà.

Pazjenti li jingħataw doża eċċessiva għandu jkollhom interruzzjoni immedjata tal-infużjoni tagħhom u

għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib.

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

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali, kodiċi ATC: L01XC02

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

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

CD20 jinsab kemm fuq ċelluli B normali kif ukoll fuq dawk malinni, iżda mhux fuq ċelluli staminali ematopoetiċi, ċelluli pro-B, ċelluli tal-plażma normali jew tessuti normali oħrajn. Dan l-antigen ma jinternalizzax wara l-irbit tal-antikorp u ma jinqalax mill-wiċċ taċ-ċellula. CD20 ma jiċċirkolax fil-plażma bħala antigen liberu u, għaldaqstant, ma jikkompetix għall-irbit tal-antikorp.

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

L-għadd ta' ċelluli B periferali niżel taħt in-normal wara t-tehid tal-ewwel doża ta' rituximab. Fil-pazjenti kkurati għal tumuri ematoloġiċi malinni, l-irkupru ta' ċellula B beda fi żmien 6 xhur mill-kura u ġeneralment reġa' lura għal livelli normali fi żmien 12-il xahar wara li tlestiet it-terapija, għalkemm f'xi pazjenti dan jista' jidm 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-demmi periferali ġie osservat wara żewġ infużjonijiet ta' 1,000 mg rituximab separati b'intervall ta' 14-il jum. L-għadd ta' ċelluli B fid-demmi periferali jibda jżied minn ġimgħa 24 u evidenza ta' popolazzjoni mill-ġdid hija osservata fil-maġġoranza tal-pazjenti sa ġimgħa 40, kemm jekk rituximab ngħata bħala monoterapija kif ukoll flimkien ma' methotrexate. Proporzjon żgħir ta' pazjenti kellhom tnaqqis fit-tul taċ-ċelluli B periferali li dam sentejn jew iktar wara l-aħħar doża tagħhom ta' rituximab. F'pazjenti b'GPA jew MPA, in-numru ta' ċelluli B fid-demmi periferali naqas għal < 10 ċelluli/μL wara infużjonijiet ta' rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> kull ġimgħa u fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti baqa' f'dan il-livell sa 6 xhur. Il-maġġoranza tal-pazjenti (81%) urew sinjali ta' ritorn taċ-ċelluli B, b'għadd ta' > 10 ċelluli/μL wara 12-il xahar, li żdiedu sa 87% tal-pazjenti wara 18-il xahar.

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

#### Limfoma follikulari

##### *Monoterapija*

Kura inizjali, darba fil-ġimgħa għal 4 doži

Fil-prova pivali, 166 pazjent b'NHL taċ-ċellula B follikulari jew ta' grad baxx, kimoreżistenti jew li

reġgħet tfaċċat ingħataw 375 mg/m<sup>2</sup> ta' rituximab bħala infużjoni fil-vini darba fil-ġimgħa għal erba' ġimgħat. Ir-rata ta' rispons ġenerali (ORR) fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata (ITT) kienet ta' 48% (CI<sub>95%</sub> 41% - 56%) b'rispons komplut (CR) ta' 6% u rata ta' rispons parzjali (PR) ta' 42%. Il-medja taż-żmien previst għall-progresssioni (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, C 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 reġġu esperjenzaw il-kimosensittività meta kkumparata ma' dawk li reġġu esperjenzaw il-kimoreżistenza (definita bħala tul ta' rispons ta' < 3 xhur) (50% kontra 22%). ORR f'pazjenti trattati preċedentement bi trapjant awtologu tal-mudullun (ABMT) kienet ta' 78% kontra 43% f'pazjenti mingħajr ABMT. L-eżatt, is-sess, il-grad tal-limfoma, id-dijanjosji inizjali, il-preżenza jew in-nuqqas ta' *bulky disease*, LDH normali jew għoli u l-preżenza ta' mard ekstranodali ma kellhomx effett statistikament sinifikanti (it-test eżatt ta' Fisher) fuq ir-rispons għal rituximab. Ġiet innotata korrelazzjoni statistikament sinifikanti bejn ir-rati tar-rispons u l-involviment tal-mudullun. 40% tal-pazjenti b'involviment tal-mudullun irrispondew, 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 pronjositiċi: 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 dozi**

Fi prova b'aktar minn ċentru wieħed, bi grupp wieħed, 37 pazjent b'NHL taċ-ċellula B follikulari jew ta' grad baxx kimoreżistenti jew li reġġet tfaċċat ingħataw 375 mg/m<sup>2</sup> ta' rituximab bħala infużjoni fil-vini kull ġimgħa għal tmien dozi. 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 dozi**

F'gabra ta' informazzjoni komuni minn tliet provi, 39 pazjent b'NHL taċ-ċellula B follikulari jew ta' grad baxx, kimoreżistenti jew li reġġet tfaċċat, jew b'*bulky disease* (leżjoni waħda ≥ 10 ċm fid-dijametru) ingħataw 375 mg/m<sup>2</sup> ta' rituximab bħala infużjoni fil-vini kull ġimgħa għal erba' dozi. L-ORR kienet ta' 36% (CI<sub>95%</sub> 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 dozi**

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 reġġet tfaċċat, li kienu laħqu għal rispons kliniku oġġettiv għal kors preċedenti ta' rituximab, ġew trattati mill-ġdid bi 375 mg/m<sup>2</sup> ta' rituximab bħala infużjoni fil-vini kull ġimgħa għal erba' dozi. Tlieta mill-pazjenti kienu nġhataw żewġ korsijiet ta' rituximab qabel ma dahlu 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<sub>95%</sub> 26% - 51%; 10% CR, 28% PR) b'TTP medjan ipproġettat għal pazjenti li rrispondew ta' 17.8 xhur (firxa minn 5.4 sa 26.6 xhur). Dan jikkompara b' mod favorevoli ma' TTP milhuq wara l-kors preċedenti ta' rituximab (12.4 xhur).

**Kura inizjali, flimkien ma' kimoterapija**

Fi prova klinika tat-tip open-label u randomised, total ta' 322 pazjent b'limfoma follikulari li ma kinux irċewew kura qabel ġew randomised biex jirċievu kimoterapija CVP (cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup>, vincristine 1.4 mg/m<sup>2</sup> sa massimu ta' 2 mg fl-ewwel jum, u prednisolone 40 mg/m<sup>2</sup>/jum mill-ewwel sal-hames jum) kull 3 ġimgħat għal 8 ċikli jew rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> flimkien ma' CVP (R-CVP). Rituximab nġhata fl-ewwel jum ta' kull ċiklu ta' kura. Total ta' 321 pazjent (162 R-CVP, 159 CVP) irċewew it-terapija u ġew analizzati għall-effikaċja. Iż-żmien medjan ta' visti ta' wara għall-pazjenti kien ta' 53 xahar. R-CVP wassal għal benefiċċju sinifikanti fuq CVP għall-punt finaliprimarju, iż-żmien sal-falliment tal-kura (27 xahar vs. 6.6 xhur, p < 0.0001, test log-rank). Il-proporzjon ta' pazjenti b'rispons tat-tumur (CR, CRu, PR) kien sinifikattivament oġġla (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 iż-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 jikkoncerna 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 oħra bl-użu ta' rituximab flimkien ma' kors ta' kimoterapija barra minn CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferon- $\alpha$ ) 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 Medjani, Xhur	Rati ta' OS, %
<b>M39021</b>	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	TTP medjan: 14.7 53.6 $P < 0.0001$	53 xahar 71.1 80.9 $p = 0.029$
<b>GLSG'00</b>	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 $p = 0.016$
<b>OSHO-39</b>	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	PFS medjan: 28.8 Ma ntlahaqx $p < 0.0001$	48 xahar 74 87 $p = 0.0096$
<b>FL2000</b>	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IF N, 175	42	85 94	49 76	EFS medjan: 36 Ma ntlahaqx $p < 0.0001$	42 xahar 84 91 $p = 0.029$

EFS – Sopravivenza 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-analizi

#### 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 pazjenti b'limfoma follikulari avanzata mhux ikkurata minn qabel irċewew terapija ta' induzzjoni b'R-CHOP ( $n = 881$ ), R-CPV ( $n = 268$ ) jew R-FCM ( $n = 44$ ), skont l-għażla tal-investigaturi. Total ta' 1,078 pazjenti irrispondew għal terapija ta' induzzjoni, li minnhom 1,018 kienu randomised għal terapija ta' manteniment b'rituximab ( $n = 505$ ) jew għal osservazzjoni ( $n = 513$ ). Iż-żewġ gruppi ta' kura kienu b'bilanċjati tajjeb rigward il-karatteristiċi u l-istat tal-marda fil-linja bażi. Kura ta' manteniment b'rituximab kienet tikkonsisti minn infużjoni waħda ta' rituximab ta' 375 mg/m<sup>2</sup> tal-erja tas-superfiċje tal-gisem mogħtija kull xahrejn sal-progressjoni tal-marda jew għal perjodu massimu ta' sentejn.

L-analizi primarja speċifikata minn qabel twettqet fi żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 25 xahar mir-randomization, f'pazjenti b'limfoma follikulari mhux ikkurati minn qabel, terapija ta' manteniment b'rituximab wasslet għal titjib klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti fil-punt finali primarju ta' sopravivenza 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-analizi primarja (Tabella 9).

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

**Tabella 9 Sommarju tar-rizultati tal-effikaċja għal manteniment b'rituximab kontra osservazzjoni fl-analiżi primarja definita mill-protokoll u wara segwitu medjan ta' 9 snin (analizi finali)**

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

465 pazjent b'limfoma follikulari li reġgħet tfaċċat/refrattarja ntgħażlu b' mod każwali fl-ewwel stadju għal terapija ta' induzzjoni b'CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; n = 231) jew rituximab flimkien ma' CHOP (R-CHOP, n = 234). Iż-żewġ gruppi ta' kura kienu bilanċjati tajjeb fir-rigward tal-karatteristiċi bażiċi u l-istat tal-marda. Total ta' 334 pazjent li kisbu remissjoni kompluta jew parzjali wara terapija ta' induzzjoni ġew randomised fi stadju ieħor għal terapija ta' manteniment b'rituximab (n = 167) jew osservazzjoni (n = 167). Il-kura ta' manteniment b'rituximab kienet tikkonsisti minn infużjoni waħda ta' rituximab f' doża ta' 375 mg/m<sup>2</sup> 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 <sup>1)</sup>
<b>Effikaċja primarja</b>				
ORR <sup>2)</sup>	74%	87%	0.0003	NA
CR <sup>2)</sup>	16%	29%	0.0005	NA
PR <sup>2)</sup>	58%	58%	0.9449	NA

<sup>1)</sup> L-istimi ġew ikkalkulati bil-proporzjonijiet ta' periklu

<sup>2)</sup> 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, iġġaragunat ma' 14.3 xhur fil-grupp ta' osservazzjoni. Bl-użu ta' analiżi tar-rigressjoni cox, ir-riskju li jkunu esperjenzati mard progressiv jew mewt tnaqqas b'61% bil-kura ta' manteniment ta' rituximab meta mqabbel mal-osservazzjoni (CI ta' 95%; 45% - 72%). Stmati Kaplan-Meier — tar-ran mingħajr ta' progressjoni wara 12-il xahar kienu 78% fil-grupp ta' manteniment b'rituximab vs 57% fil-grupp ta' osservazzjoni. Analizi tas-sopravivenza globali kkonfermat il-vantaġġ sinifikanti ta' manteniment b'rituximab fuq l-osservazzjoni (p = 0.0039 test log-rank). Il-kura ta' manteniment b'rituximab naqqset ir-riskju ta' mewt b'56% (CI ta' 95%; 22% - 75%).

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

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

Il-benefiċċju tal-kura ta' manteniment b'rituximab għe kkonfermat fis-sottogruppi kollha kkonfermati, irrappreżentat 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/m<sup>2</sup>, doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, vincristine 1.4 mg/m<sup>2</sup> sa massimu ta' 2 mg fl-ewwel ġurnata, u prednisolone 40 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata fil-ġranet 1-5) kull 3 ġimgħat għal tmien ċikli, jew rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> kif ukoll CHOP (R-CHOP). Rituximab kien amministrat fl-ewwel ġurnata taċ-ċiklu ta' kura.

L-analizi finali tal-effikaċja kienet tinkludi 4-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 bilanċjati tajjeb fil-karatteristiċi bażiċi tal-mard u fl-istat tal-mard. 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'xhur 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 ta' R-CHOP u ta' 62.4% fil-grupp tas-CHOP ( $p = 0.0028$ ). Ir-riskju ta' progressjoni fil-mard kien imnaqqas b'46% u r-riskju li terġa' titfaċċa b'51%. Fis-sottogruppi ta' pazjenti kollha (sess, età, IPI aġġustat, skont l-età, stadju ta' Ann Arbor, ECOG, mikroglobulina  $\beta_2$ , LDH, albumina, sintomi B, bulky disease, siti ektranodali, 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 għe assoċjat ma' titjib fir-riżultat kemm f'pazjenti b'riskju baxx kif ukoll f'dawk b'riskju għoli skont l-IPI aġġustat skont l-età.

#### Sejbiet kliniċi tal-laboratorju

Mis-67 pazjent evalwat għall-antikorp uman kontra l-ġrieden (HAMA), ma kien innutat l-ebda rispons.

Mit-356 pazjent evalwat għall-antikorp kontra l-medicina (ADA - *anti-drug antibody*), 1.1% (4 pazjenti) kienu pożittivi.

### Lewkimja limfoċitika kronika

F'żewġ provi open-label u randomised, total ta' 817 pazjent li ma kienux ikkurati minn qabel u 552 pazjent b'CLL li reġgħet tfaċċat/refrattarja kienu randomised biex jirċievu kimoterapija ta' FC (fludarabine 25 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 250 mg/m<sup>2</sup>, granet 1-3) kull 4 ġimgħat għal 6 ċikli jew rituximab flimkien ma' FC (R-FC). Rituximab kien mogħti f' dożaġġ ta' 375 mg/m<sup>2</sup> waqt l-ewwel ċiklu ġurnata qabel il-kimoterapija u f' dożaġġ ta' 500 mg/m<sup>2</sup> fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu ta' kura sussegwenti. Pazjenti ma thallewx jidhlu fl-istudju dwar CLL li reġgħet tfaċċat/refrattarja jekk kienu kkurati minn qabel b'antikorpi monoklonali jew jekk kienu refrattarji (definit bhala falliment li tinkiseb remissjoni parzjali għal tal-inqas 6 xhur) għal fludarabine jew xi analogu ta' nucleoside. Total ta' 810 pazjent (403 R-FC, 407 FC) għall-istudju primarju (Tabella 12a u Tabella 12b) u 552 pazjent (276 R-FC, 276 FC) għall-istudju dwar CLL li reġgħet tfaċċat/refrattarja (Tabella 13) kienu analizzati għall-effikaċja.

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

**Tabella 12a Kura preferita ta' lewkimja limfoċitika kronika**  
**Sommarju tar-riżultati tal-effikaċja għal rituximab flimkien ma' FC vs. FC**  
**wahdu - żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 48.1 xahar**

Parametru tal-Effikaċja	Stima Kaplan-Meier taż-Żmien Medjan sa avveniment (xhur)			Tnaqqis tar-riskju
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Log-rank valur p	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS)	32.8	55.3	< 0.0001	45%
Sopravivenza globali	NR	NR	0.0319	27%
Sopravivenza mingħajr avveniment	31.3	51.8	< 0.0001	44%
Rata ta' rispons (CR, nPR, jew PR)	72.6%	85.8%	< 0.0001	n.a.
Rati ta' CR	16.9%	36.0%	< 0.0001	n.a.
Tul tar-rispons*	36.2	57.3	< 0.0001	44%
Sopravivenza hiesla mill-marda (DFS)**	48.9	60.3	0.0520	31%
Żmien sa kura għda	47.2	69.7	< 0.0001	42%

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

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

\*\* : jghodd biss għall-pazjenti li laħqu CR

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

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

CI: Intervall ta' Kunfidenza

Fl-istudju dwar CLL li reġgħet 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 hafif iżda mhux sinifikanti fis-sopravivenza globali fil-grupp ta' R-FC meta mqabbel ma' dak ta' FC.

**Tabella 13 Kura ta' lewkimja limfoċitika kronika li reġghet tfaċċat/refrattarja – sommarju tar-rizultati tal-effikaċja għal rituximab flimkien ma' FC vs. FC wahdu (żmien medjan ta' oservazzjoni ta' 25.3 xhur)**

Parametru tal-effikaċja	Estimu Kaplan-Meier ta' Żmien medjan sal-avveniment (xhur)			Tnaqqis ta' riskju
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Valur p ta' Log-Rank	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS)	20.6	30.6	0.0002	35%
Sopravivenza globali	51.9	NR	0.2874	17%
Sopravivenza mingħajr avveniment	19.3	28.7	0.0002	36%
Rata ta' rispons (CR, nPR, jew PR) Rati ta' CR	58.0%	69.9%	0.0034	n.a.
Tul tar-rispons * Sopravivenza mingħajr marda (DFS)**	13.0%	24.3%	0.0007	n.a.
Żmien sa kura ġdida għal CLL	27.6	39.6	0.0252	31%
	42.2	39.6	0.8842	-6%
	34.2	NR	0.0024	35%

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

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

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

Rizultati minn studji oħra ta' support bl-użu ta' rituximab flimkien ma' korsijiet oħra ta' kimoterapija (inkluż CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustine u cladribine) għall-kura ta' pazjenti b'CLL mhux ikkurata minn qabel u/jew li reġghet tfaċċat/refrattarja wkoll urew rati ta' rispons globali għolja b'benefiċċju f' termini ta' rati ta' PFS, għalkemm b'tossicità kemmxejn oghla (speċjalment majelotossicità). 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 wiehed, *open-label* u *randomised* ta' kimoterapija ta' Lymphome Malin B (LMB) (kortikosteroidi, vincristine, cyclophosphamide, doża għolja ta' methotrexate, cytarabine, doxorubicin, etoposide u terapija got-teka b' medicina tripla [methotrexate/cytarabine/kortikosteroidi]) wahedha jew flimkien ma' rituximab twesttaq f' pazjenti pedjatriċi b'DLBCL/BL/BAL/BLL pozittivi għal CD20 fi stadju avanzat li ma kinux ittrattati fil-passat. Stadju avanzat huwa ddefinit bhala Stadju III b'livell għoli ta' LDH ("B-high"), [LDH > darbtejn iktar mil-limitu ta' fuq istituzzjonali tal-valuri normali tal-adulti (> Nx2)] jew kwalunkwe stadju IV jew BAL. Il-pazjenti kienu *randomised* biex jirċievu kimoterapija ta' LMB jew sitt infużjonijiet IV ta' rituximab b'doża ta' 375 mg/m<sup>2</sup> BSA flimkien ma' kimoterapija ta' LMB (tnejn matul kull wiehed miż-żewġ korsijiet ta' induzzjoni u wiehed matul kull wiehed miż-żewġ korsijiet ta' konsolidazzjoni) skont l-iskema ta' LMB. Total ta' 328 pazjent *randomised* kienu inklużi fl-analiżi tal-effikaċja, li minnhom pazjent wiehed b'età inqas minn 3 snin irċieva rituximab flimkien ma' kimoterapija ta' LMB.

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

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

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

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

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

<b>Analizi</b>	<b>LMB (N=164)</b>	<b>R-LMB (N=164)</b>
<b>EFS</b>	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)	
<b>Rati ta' EFS ta' 3 snin</b>	82.3% (CI ta' 95%: 75.7%, 87.5%)	93.9% (CI ta' 95%: 89.1%, 96.7%)
<b>OS</b>	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)	
<b>Rati ta' OS ta' 3 snin</b>	87.3% (CI ta' 95%: 81.2%, 91.6%)	95.1% (CI ta' 95%: 90.5%, 97.5%)
<b>Rata ta' CR</b>	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 nehhiet l-obbligu li jiġu sottomessi r-riżultati tal-istudji b'rituximab fis-subsettijiet kollha tal-popolazzjoni pedjatrika b'limfoma follikulari u lewkimja limfoċitika kronika, u fil-popolazzjoni pedjatrika mit-twelid sa età ta' < 6 xhur b'limfoma taċ-ċellula B kbira mifruxa pożittiva għal CD20. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

Esperjenza klinika f'artrite rewmatika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' rituximab fis-solliev tas-sintomi u s-sinjali tal-artrite reumatika f'pazjenti b'rispons mhux adegwat għall-inibituri ta' TNF ġew murija fi prova pivalitali 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 reumatika attiva, iddijanostikata skont il-kriterji tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatologija (ACR). Rituximab ngħata bħala żewġ infużjonijiet IV separati b'intervall ta' 15-il jum. Il-pazjenti rċevew 2 x 1,000 mg infużjonijiet fil-vini ta' rituximab jew placebo flimkien ma' MTX. Il-pazjenti kollha rċevew ukoll 60 mg prednisone orali fi ġranet 2-7 u 30 mg fi ġranet 8-14 wara l-ewwel infużjoni. Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ACR20 f'gimgha 24. Il-pazjenti ġew segwiti lil hinn minn gimgha 24 għal punti finali fuq perjodu fit-tul, fosthom evalwazzjoni radjografika wara 56 gimgha u wara 104 gimghat. F'dan iż-żmien, 81% tal-pazjenti mill-grupp originali fuq il-placebo rċevew rituximab bejn il-gimgha 24 u l-gimgha 56, taht protokoll ta' studju ta' estensjoni tat-tip *open label*.

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

#### Riżultati tal-attività tal-marda

Rituximab flimkien ma' methotrexate zied 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 12). Tul l-istudji ta' żvilupp kollha il-benefiċċju tal-kura kien simili fil-pazjenti indipendentement mill-età, is-sess tal-persuna, l-erja tas-superfċje 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 minfuhin, evalwazzjoni globali mill-pazjent u t-tabib, punteġġi fuq l-indiċi tad-dizabilità (HAQ), evalwazzjoni tal-uġiġh u Proteini Reattivi għal C (mg/dL).

**Tabella 15 Riżultati tar-rispons kliniku fil-hin tal-punt finali primarju fil-Prova 1 (popolazzjoni ITT)**

	Riżultat†	Placebo+MTX	Rituximab+MTX (2 x 1,000 mg)
Prova 1		N = 201	N = 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
	Rispons EULAR (Tajjeb/Moderat)	44 (22%)	193 (65%)***
	Bidla medja f'DAS	-0.34	-1.83***

† Riżultat wara 24 gimgha

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

Il-pazjenti kkurati b'rituximab flimkien ma' methotrexate kellhom tnaqqis sinifikanti akbar fil-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 radjografiku

Ħsara strutturali fil-ġogi kienet evalwata b'mod radjografiku, 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 irċeew methotrexate waħdu wara 56 ġimgħa. Mill-pazjenti li oriġinarjament kienu qegħdin jirċievu methotrexate waħdu, 81% rċeew rituximab jew bħala salvataġġ bejn il-ġimgħat 16-24 jew fil-prova ta' estensjoni, qabel ġimgħa 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 ġimgħa (Tabella 16).

**Tabella 16** Rizultati radjugrafiċi wara sena (popolazzjoni mITT)

	Placebo+MTX	Rituximab+MTX 2 x 1,000 mg
<b>Prova 1</b>	(n = 184)	(n = 273)
Bidla Medja mil-linja bażi:		1.01*
Punteġġ sharp totali modifikat	2.30	
Punteġġ tat-tgħawwir	1.32	0.60*
Punteġġ tat-tidjiq tal-ispazju bejn il-ġogi	0.98	0.41**
Proporzjon ta' pazjenti bl-ebda bidla radjugrafika	46%	53%, NS
Proporzjon ta' pazjenti bl-ebda bidla fit-tgħawwir	52%	60%, NS

150 pazjent oriġinarjament randomised għal placebo + MTX fi Prova 1 irċeew tal-mqas kors wiehed ta' RTX + MTX wara sena

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

Inibizzjoni tar-rata ta' hsara progressiva fil-ġogi kienet osservat ukoll fit-tul. Fi prova 1 analizi radjugrafika wara sentejn uriet tnaqqis sinifikanti fil-progressjoni ta' hsara strutturali fil-ġogi f'pazjenti li rċeew 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 rizultati tal-Kwalità tal-hajja*

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

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

**Tabella 17** Funzjoni fizika u rizultati tal-kwalità tal-hajja fil-ġimgħa 24 fi prova 1

Rizultat†	Placebo+MTX	Rituximab+MTX (2 x 1,000 mg)
	n = 201	n = 298
Bidla medja f'HAQ-DI	0.1	-0.4***
HAQ-DI MCID%	20%	51%
Bidla medja f'FACIT-T	-0.5	-9.1***
	n = 197	n = 294
Bidla medja f'SF-36 PHS	0.9	5.8***
SF-36 PHS MCID%	13%	48%***
Bidla medja f'SF-36 MHS	1.3	4.7**
SF-36 MHS MCID%	20%	38%*

† Rizultat wara 24 ġimgħa

Differenza sinifikanti mill-placebo fil-punt ta' hin primarju: \*  $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.001$ , \*\*\* $p \leq 0.0001$  MCID HAQ-DI  $\geq 0.22$ , 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.

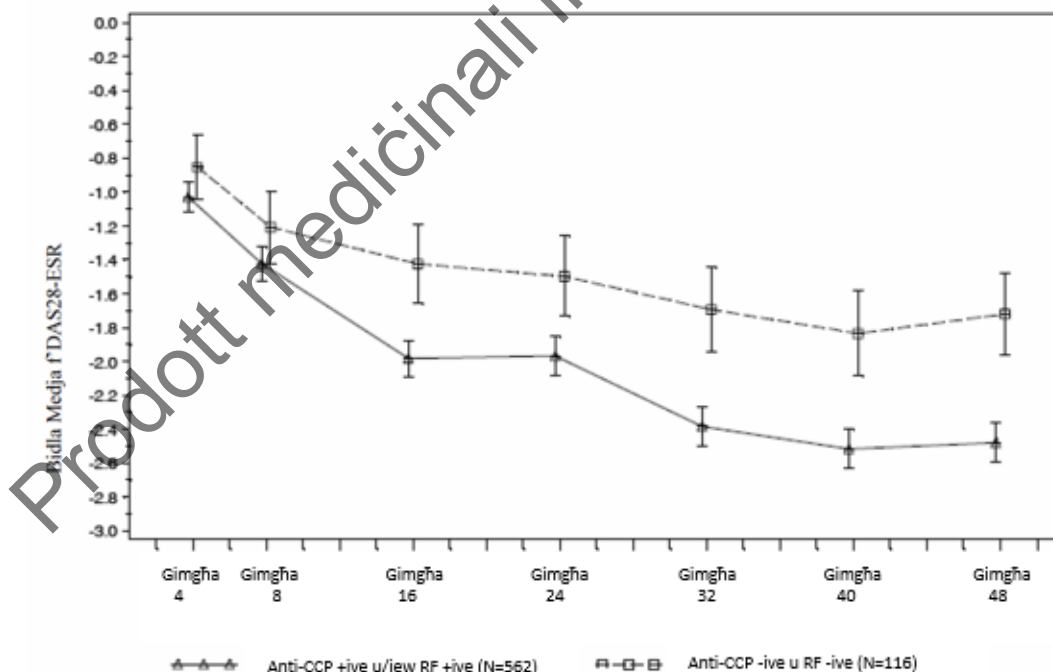
Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti kkurati b'rituximab kienu analizzati bbażat fuq l-istat tal-awtoantikorpi qabel il-bidu tal-kura. F'Gimgha 24, pazjenti li kienu seropożittivi għal RF u/jew għall-anti-CCP fil-linja bażi kellhom probabbiltà akbar b'mod sinifikanti li jilhqu rispons ACR20 u 50 meta mqabbla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

	Gimgha 24		Gimgha 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 bhala \*  $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.001$ , \*\*\* $p < 0.0001$ .

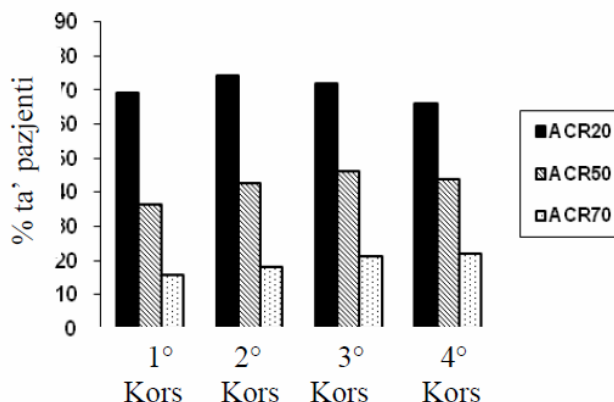
**Figura 1:** Bidla mil-linja bażi ta' DAS28-ESR skont l-istat tal-awtoantikorpi fil-linja bażi:



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

#### Popolazzjoni pedjatrika

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

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

##### Induzzjoni ta' remissjoni fl-adulti

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

Il-pazjenti kienu randomised fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu cyclophosphamide orali kuljum (2 mg/kg/jum) għal 3-6 xhur jew rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) darba fil-ġimgha għal 4 ġimghat. Il-pazjenti kollha fil-grupp ta' cyclophosphamide rċewew terapija ta' manteniment ta' azathioprine waqt il-perjodu li fih ġew segwiti. Pazjenti fiż-żewġ gruppi rċewew 1,000 mg ta' methylprednisolone *pulse* fil-vini (IV - *intravenous*) (jew doża ekwivalenti ta' glukokortikoid ieħor) kuljum għal ġurnata sa 3 ijiem, segwit minn prednisone orali (1 mg/kg/jum, sa massimu ta' 80 mg/jum). It-tnaqqis bil-mod għax-xejn ta' prednisone kellu jitlesta sa 6 xhur wara l-bidu tal-kura tal-prova.

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

Effikaċja kienet osservata kemm għall-pazjenti b'marda ddijanjestikata 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\*)**

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

- CI = intervall ta' kunfidenza.

- \* Imputazzjoni tal-aġar każ

<sup>a</sup> Nuqqas ta' inferjorità intweriet peress li l-parti l-baxxa (- 3.2%) kienet oghla mill-margni ta' nuqqas ta' inferjorità determinat minn qabel (- 20%).

<sup>b</sup> Il-livell ta' kunfidenza ta' 95.1% jirrifletti 0.001 alpha oħra biex ipattu għall-analizi interim tal-effikaċja

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

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

Imputazzjoni tal-aġar każ tapplikaa għall-pazjenti b'dejta 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' erbgha fil-grupp ta' cyclophosphamide.

*Valutazzjonijiet tal-laboratorju*

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

*Trattament ta' manteniment fl-adulti*

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

Terapija ta' induzzjoni ta' remissjoni kienet tinkludi prednisone IV, mogħti skont id-diskrezzjoni tal-investigatur, ippreċedut f'xi pazjenti minn methylprednisolone pulse, u pulse cyclophosphamide sakemm inkisbet remissjoni wara 4 sa 6 xhur. F'dak iż-żmien, u f'massimu ta' xahar wara l-aħħar cyclophosphamide pulse, il-pazjenti ġew assenjati b'mod każwali biex jirċievu rituximab (żewġ infużjonijiet IV ta' 500 mg ġimagħtejn bogħod minn xulxin (f'Jum 1 u Jum 15) segwiti minn 500 mg

IV 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-ttrattament wara dawn it-22 xahar)). It-ttrattament 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-ttrattament 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' limfociti T CD4+ ta' inqas minn 250 għal kull millimetru kubiku.

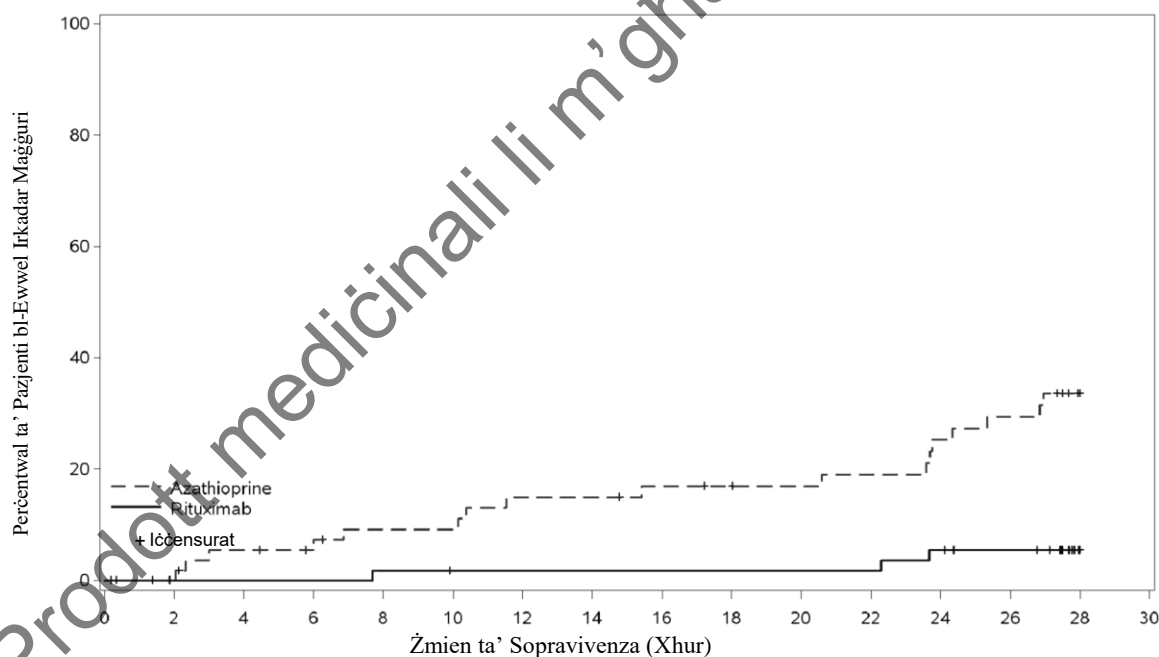
Il-kejl tal-eżitu primarju kien ir-rata ta' rkadar maġġuri f' xahar 28.

### 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 setghu jwasslu għal falliment jew ħsara fl-organi jew li setghu 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															
Azathiopri	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rituximab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Numru ta' Individwi f' Riskju															
Azathiopri	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rituximab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

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

### Valutazzjonijiet tal-laboratorju

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

## Popolazzjoni pedjatrika

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

L-istudju WA25615 (PePRS) kien studju b'aktar minn ċentru wieħed, *open-label*, bi grupp wieħed u mhux ikkontrollat f'25 pazjent pedjatriku (b'età ta'  $\geq 2$  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-magħgoranza tal-pazjenti (20/25 [80%]) kienu nisa. Total ta' 19-il pazjent (76%) kellhom GPA u 6 pazjenti (24%) kellhom MPA fil-linja bażi. Tmintax-il pazjent (72%) kellhom marda ddiġanjostikata għall-ewwel darba mad-dhul fl-istudju (13-il pazjent b'GPA u 5 pazjenti b'MPA) u 7 pazjenti kellhom marda li rkadiet (6 pazjenti b'GPA u pazjent wieħed b'MPA).

Id-disinn tal-istudju kien jikkonsisti f'fażi inizjali ta' induzzjoni tar-remissjoni ta' 6 xhur, b'segwitu ta' mill-inqas 18-il xahar, sa mhux aktar minn 54 xahar (4.5 snin) b'kollox. Il-pazjenti kellhom jirċievu minimu ta' 3 dozi ta' methylprednisolone IV (30 mg/kg/jum, sa mhux aktar minn 1 g/jum) qabel l-ewwel infużjoni IV ta' rituximab. Jekk klinikament indikat, setgħu jingħataw dozi addizzjonali ta' kuljum (sa tlieta) ta' methylprednisolone IV. Il-kors għall-induzzjoni tar-remissjoni kien jikkonsisti f'erba' infużjonijiet IV ta' rituximab darba fil-gimgha b'doza ta' 375 mg/m<sup>2</sup> tal-BSA, fil-jiem 1, 8, 15 u 22 tal-istudju flimkien ma' prednisolone jew prednisone orali b'doza ta' 1 mg/kg/jum (massimu 60 mg/jum) li tnaqqas bil-mod għal minimu ta' 0.2 mg/kg/jum (massimu 10 mg/jum) sax-Xahar 6. Wara l-faży ta' induzzjoni tar-remissjoni, il-pazjenti setgħu, skont id-diskrezzjoni tal-investigatur, jirċievu infużjonijiet sussegwenti ta' rituximab fix-Xahar 6 jew wara biex tinzamm ir-remissjoni skont PVAS u biex tiġi kkontrollata l-attività tal-marda (inklużi marda progressiva jew marda li tmur għall-aġħar) jew biex tinkiseb l-ewwel remissjoni.

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

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

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

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

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

#### *Trattament ta' Segwitu*

Matul il-Perjodu Globali tal-Istudju, il-pazjenti rċievew bejn 4 u 28 infużjoni ta' rituximab (sa 4.5 snin [53.8 xhur]). Il-pazjenti rċievew sa 375 mg/m<sup>2</sup> x 4 ta' rituximab, madwar kull 6 xhur skont id-diskrezzjoni tal-investigatur. B'kollox, 17 mill-25 pazjent (68%) irċievew trattament b'rituximab addizzjonali fix-Xahar 6 jew wara sat-Tmiem Komuni tal-Istudju, 14 minn dawn is-17-il pazjent irċievew 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% <sup>a</sup>
	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.  
<sup>a</sup> Ir-riżultati tal-effikaċja huma esploratorji u ma twettaq l-ebda ttestjar statistiku formali għal dawn il-punti finali. It-trattament b' rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> x 4 infużjonijiet) sax-Xahar 6 kien identiku għall-pazjenti kollha. It-trattament ta' segwitu wara x-Xahar 6 kien skont id-diskrezzjoni tal-investigatur.

#### Valutazzjonijiet tal-laboratorju

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

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

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

#### Esperjenza klinika f' pemphigus vulgaris

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

L-effikaċja u s-sigurtà ta' rituximab flimkien ma' terapija b' doża baxxa ta' glukokortikoidi (prednisone) għal perjodu qasir kienu evalwati f' pazjenti ddiġanjostikati għall-ewwel darba b' pemphigus moderat sa sever (74 pemphigus vulgaris [PV] u 16 pemphigus foliaceus [PF]) f' dan l-istudju randomised, open-label, ikkontrollat, b' aktar minn centru wiehed. Il-pazjenti kellhom bejn 19 u 79 sena u ma kinux rċevew terapiji għal pemphigus fil-passat. Fil-popolazzjoni b' PV, 5 (13%) pazjenti fil-grupp ta' rituximab u 3 (8%) pazjenti fil-grupp ta' prednisone standard kellhom marda moderata u 33 (87%) pazjent fil-grupp ta' rituximab u 33 (92%) pazjent fil-grupp b' doża standard ta' prednisone kellhom marda severa skont is-severità tal-marda ddefinita mill-kriterji ta' Harman.

Il-pazjenti kienu stratifikati skont is-severità tal-marda fil-linja bażi (moderata jew severa) u kienu randomised 1:1 biex jirċievu rituximab u doża baxxa ta' prednisone jew inkella doża standard ta' prednisone. Il-pazjenti randomised għall-grupp ta' rituximab rċevew infużjoni inizjali fil-vini ta' 1,000 mg rituximab fil-Jum 1 tal-Istudju flimkien ma' 0.5 mg/kg/jum ta' prednisone mill-ħalq li tnaqqas għax-xejn fuq perjodu ta' 3 xhur jekk kellhom marda moderata jew 1 mg/kg/jum ta' prednisone mill-ħalq li tnaqqas għax-xejn fuq perjodu ta' 6 xhur jekk kellhom marda severa, u t-tieni infużjoni fil-vini ta' 1,000 mg fil-Jum 15 tal-Istudju. Infużjonijiet ta' manteniment ta' rituximab 500 mg ingħataw fix-xhur 12 u 18. Il-pazjenti randomised għall-grupp b' doża standard ta' prednisone rċevew 1 mg/kg/jum inizjali ta' prednisone mill-ħalq li tnaqqas għax-xejn fuq perjodu ta' 12-il xahar jekk kellhom marda moderata jew 1.5 mg/kg/jum ta' prednisone mill-ħalq li tnaqqas għax-xejn fuq perjodu ta' 18-il xahar jekk kellhom marda severa. Il-pazjenti fil-grupp ta' rituximab li rkadew setgħu jirċievu infużjoni addizzjonali ta' rituximab 1,000 mg flimkien ma' doża ta' prednisone introdotta mill-ġdid jew miżjuda. Infużjonijiet ta' manteniment u rkadar ma ngħatawx qabel 16-il gimgħa 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 (CR<sub>off</sub> għal ≥ xahrejn - *complete remission without the use of prednisone therapy for two months or more*).

#### Riżultati tal-Istudju 1 dwar PV

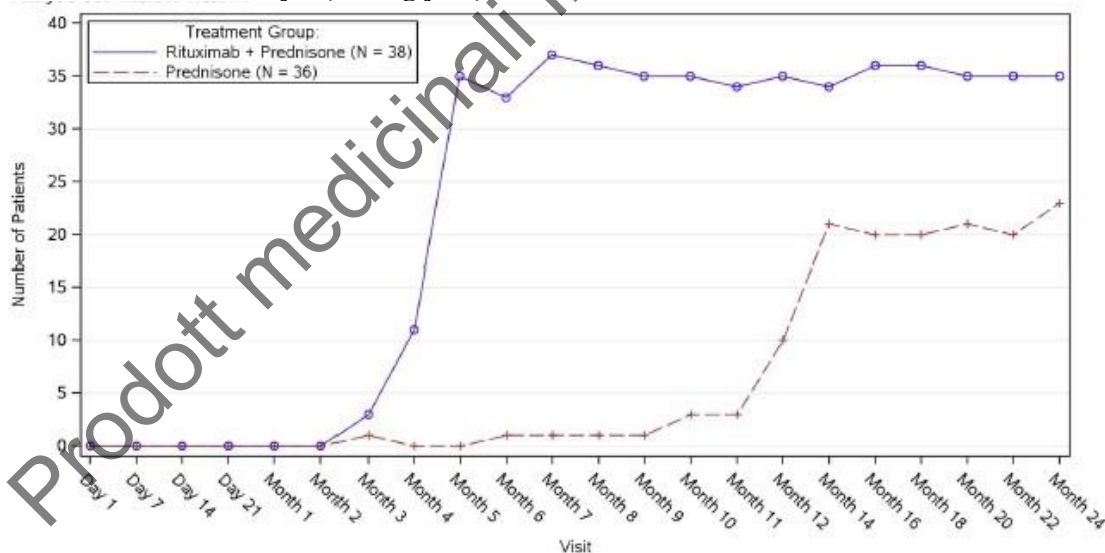
L-istudju wera riżultati statistikament sinifikanti ta' rituximab u doża baxxa ta' prednisone fuq doża standard ta' prednisone fil-kisba ta' CR<sub>off</sub> għal ≥ xahrejn f'xahar 24 f'pazjenti b'PV (ara Tabella 22).

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

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

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' sterojdi (Figura 4).

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



Treatment Group: = Grupp ta' Trattament  
 Number of Patients = Numru ta' Pazjenti  
 Day = Jum  
 Month = Xahar  
 Visit = Vista

#### Evalwazzjoni retrospettiva post hoc tal-laboratorju

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



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

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

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

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

*Riżultati tal-Istudju 2 dwar PV*

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

**Tabella 23** Perċentwali ta' Pazjenti b'PV Li Kisbu Remissjoni Kompluta Sostnuta Mingħajr Terapija b'Kortikosteroidi għal 16-il Ġimgħa jew Aktar fil-Ġimgħa 52 (Popolazzjoni Mmodifikata b'Intenzjoni li Tiġi Ttrattata)

	rituximab (N=62)	MMF (N=63)	Differenza (CI ta' 95%)	valur p
Numru ta' individwi li rrispondew (rata ta' rispons [%])	25 (40.3%)	6 (9.5%)	30.80% (14.70%, 45.15%)	<0.0001
Pazjenti ddiagnostikati 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 ddiagnostikati 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'  $\geq 6$  xhur u kienu rċevew trattament minn qabel għal PV.

Jintuza 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-hajja relatata mas-sahha, kif imkejla mill-Indiċi Dermatologiku tal-Kwalità tal-Hajja) ivverifikat ir-riżultati statistikament sinifikanti ta' rituximab meta mqabbel ma' MMF. L-ittestjar tal-punti finali sekondarji kien ikkontrollat għal multipliċità.

*Esponiment għal glukokortikoidi*

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

MMF (p=0.0005).

### *Marda li tmur għall-agħar*

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

### *Valutazzjonijiet tal-laboratorju*

Sal-gimgha 52, total ta' 20/63 (31.7%) pazjent b'PV ittrattati b'rituximab (19 indott mit-ttrattament u 1 insahhaħ mit-ttrattament) kellhom riżultat pozittiv 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 Taghrif farmakokinetiku**

### Limfoma mhux ta' Hodgkin fl-adulti

Ibbażat fuq analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni f'298 pazjent b'NHL li rċewew infużjonijiet singoli jew multipli ta' rituximab bħala sustanza waħedha jew flimkien ma' terapija CHOP (id-doži ta' rituximab applikati varjaw minn 100 sa 500 mg/m<sup>2</sup>), l-estimi tipiċi tal-popolazzjoni tat-tneħħija mhux speċifika (CL<sub>1</sub>), tat-tneħħija speċifika (CL<sub>2</sub>) probabbli kkontribwita minn ċelluli B jew mill-massa tat-tumur, u tal-volum ta' distribuzzjoni fil-kompartiment ċentrali (V<sub>1</sub>) kienu ta' 0.14 L/jum, 0.59 L/jum, u 2.7 L, rispettivament. Il-medjan tal-half-life tal-eliminazzjoni terminati smata ta' rituximab kienet 22 ġurnata (firxa, 6.1 sa 52 ġurnata). Linja bażi tal-għadd ta' ċelluli pozittivi għal CD19 u tad-daqs ta' leżjonijiet tat-tumur li jistgħu jitkejju kkontribwixxew għal xi ftit mill-varjabilità fis-CL<sub>2</sub> ta' rituximab fit-taghrif minn 161 pazjent mogħtija 375 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni fil-vini għal 4 doži ta' darba fil-gimgha. Pazjenti b'għadd oghla ta' ċelluli pozittivi għal CD19 jew ta' feriti tat-tumur kellhom CL<sub>2</sub> oghla. Madankollu wara l-korrezzjoni għall-għadd ta' ċelluli pozittivi għal CD19 u għad-daqs tal-leżjonijiet tat-tumur, jifdal komponent kbir ta' varjabilità bejn individwu u ieħor għal CL<sub>2</sub>. V<sub>1</sub> varja skont l-erja tas-superfċje tal-gisem (BSA) u mat-terapija CHOP. Din il-varjabilità f'V<sub>1</sub> (27.1% u 19.0%) ikkontribwita mill-firxa f'BSA (1.53 sa 2.32 m<sup>2</sup>) u t-terapija CHOP fl-istess waqt, rispettivament, kienet relattivament żgħira. Età, sess, u WHO performance status ma kellhom l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' rituximab. Din l-analiżi tissuġġerixxi li aġġustament fid-doża ta' rituximab ma' kull ko-varjabbli ttestjat mhux mistenni li jirriżulta fi tnaqqis sinifikanti fil-varjabilità farmakokinetika tiegħu.

Rituximab mogħti f'doża ta' 375 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni fil-vini f'intervalli ta' kull gimgha għal 4 doži lil 203 pazjent b'NHL li qatt ma kienu hađu rituximab qabel, iproduċa C<sub>max</sub> 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-ghoti ta' rituximab f'doża ta' 375 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni fil-vini f'intervalli ta' kull gimgha għal 8 doži lil 37 pazjent b'NHL, is-C<sub>max</sub> medja żdiedet ma' kull infużjoni ta' wara, varjat minn medja ta' 243 µg/mL (firxa, 16-582 µg/mL) wara l-ewwel infużjoni għal 550 µg/mL (firxa, 171-1177 µg/mL) wara t-tmin infużjoni.

Il-profil farmakokinetiku ta' rituximab meta mogħti bħala 6 infużjonijiet ta' 375 mg/m<sup>2</sup> flimkien ma' 6 ċikli ta' kimoterpija CHOP kien simili għal dak li deher b'rituximab waħdu.

### DLBCL/BL/BAL/BLL f'pazjenti pedjatriċi

Fil-prova klinika li tistudja DLBCL/BL/BAL/BLL f'pazjenti pedjatriċi, il-PK ġiet studjata f'subsett ta' 35 pazjent b'età ta' 3 snin jew aktar. Il-PK kienet komparabbli bejn iż-żewġ gruppi ta' età (≥3 sa <12-il sena vs. ≥12 sa <18-il sena). Wara żewġ infużjonijiet IV ta' rituximab ta' 375 mg/m<sup>2</sup> f'kull wieħed miż-żewġ ċikli ta' induzzjoni (ċiklu 1 u 2) segwiti minn infużjoni IV waħda ta' rituximab ta' 375 mg/m<sup>2</sup> f'kull wieħed miċ-ċikli ta' konsolidazzjoni (ċiklu 3 u 4), il-koncentrazzjoni massima laħqet l-oghla livell wara r-raba' infużjoni (ċiklu 2) b'medja ġeometrika ta' 347 µg/mL segwita minn koncentrazzjonijiet massimi b'medja ġeometrika aktar baxxa wara dan (Ċiklu 4: 247 µg/mL). B'dan

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

Il-karatteristiċi tal-PK ta' rituximab f'pazjenti pedjatriċi b'DLBCL/BL/BAL/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  $\geq 6$  xhur sa  $< 3$  snin, madankollu, it-tbassir tal-PK tal-popolazzjoni jappoġġja esponimenti sistemċi komparabbli (AUC,  $C_{\text{trough}}$ ) f'dan il-grupp ta' età meta mqabbel ma'  $\geq 3$  snin (Tabella 24). Daqs tat-tumur iżgħar fil-linja bażi huwa relatat ma' esponiment oghla minhabba tneħħija dipendenti mill-hin aktar baxxa, madankollu, esponimenti sistemċi 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' Dożagġ ta' Rituximab f'Pazjenti Pedjatriċi b'DLBCL/BL/BAL/BLL**

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

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

#### Lewkimja limfocitika kronika

Rituximab ingħata bħala infużjoni fil-vini b'doża tal-ewwel ċiklu ta' 375 mg/m<sup>2</sup> b'żieda għal 500 mg/m<sup>2</sup> kull ċiklu għal 5 dozi flimkien ma' fludarabine u cyclophosphamide f'pazjenti b'CLL.  $C_{\text{max}}$  medja (N = 15) kienet ta' 408 µg/mL (firxa, 97-764 µg/mL) wara l-ħames infużjoni ta' 500 mg/m<sup>2</sup> u l-*half-life* terminali medja kienet ta' 32 ġurnata (firxa, 14-62 ġurnata).

#### Artrite rewmatika

Wara żewġ infużjonijiet fil-vini ta' rituximab f'doża ta' 1,000 mg, ġimagħtejn 'il bogħod minn xulxin, il-medja tal-*half-life* terminali kienet ta' 20.8 ijiem (medda, 8.58 sa 35.9 ijiem), il-medja tat-tneħħija sistemika kienet ta' 0.23 L/jum (medda, 0.091 sa 0.67 L/jum), u l-medja tal-volum tad-distribuzzjoni fi stat fiss kienet ta' 4.6 l (medda, 1.7 sa 7.51 L). L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tal-istess informazzjoni ta' valuri medji simili għat-tneħħija sistemika u l-*half-life*, 0.26 L/jum u 20.4 ijiem, rispettivament. L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li l-BSA u s-sess tal-persuna kienu l-aktar kovarjabbli sinifikanti biex tiġi spjegata l-varjabilità fil-parametri farmakokinetiċi bejn l-individwi. Wara l-aġġustament għall-BSA, individwi rġiel kellhom volum akbar ta' distribuzzjoni u tneħħija aktar veloċi minn individwi nisa. Id-differenzi farmakokinetiċi relatati mas-sess tal-persuna mhumiex meqjusa ta' rilevanza klinika u mhumiex meħtieġ aġġustament fid-doża. Ma hija disponibbli l-ebda informazzjoni farmakokinetika għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi.

Il-farmakokinetika ta' rituximab kienet evalwata wara żewġ dozi fil-vini (IV) ta' 500 mg u 1,000 mg fi Ġranet 1 u 15 f'erba' studji. F'dawn l-istudji kollha, il-farmakokinetika ta' rituximab kienet proporzjonali mad-doża fuq il-firxa limitata ta' doża studjata. Is- $C_{\text{max}}$  medja għal rituximab fis-serum wara l-ewwel infużjoni varjat minn 157 sa 171 µg/mL għad-doża ta' 2 x 500 mg u varjat minn 298 sa 341 µg/mL għad-doża ta' 2 x 1,000 mg. Wara t-tieni infużjoni, is- $C_{\text{max}}$  medja varjat minn 183 sa 198 µg/mL għad-doża ta' 2 x 500 mg u varjat minn 355 sa 404 µg/mL għad-doża ta' 2 x 1,000 mg. Il-*half-life* medja tat-tneħħija terminali varjat minn 15 sa 16-il ġurnata għall-grupp tad-doża ta' 2 x 500 mg u minn 17 sa 21 ġurnata għall-grupp tad-doża ta' 2 x 1,000 mg. Is- $C_{\text{max}}$  medja kienet 16 sa 19% oghla wara t-tieni infużjoni meta mqabbel mal-ewwel infużjoni għaž-żewġ dozi.

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

ma' kura mill-ġdid fit-tieni kors. Is- $C_{max}$  medja għal rituximab fis-serum wara l-ewwel infużjoni kienet ta' 170 sa 175  $\mu\text{g/mL}$  għad-doża ta' 2 x 500 mg u 317 sa 370  $\mu\text{g/mL}$  għad-doża ta' 2 x 1,000 mg. Is- $C_{max}$  wara t-tieni infużjoni, kienet ta' 207  $\mu\text{g/mL}$  għad-doża ta' 2 x 500 mg u varjat minn 377 sa 386  $\mu\text{g/mL}$  għad-doża ta' 2 x 1,000 mg. Il-half-life medja tat-tnehhija terminali wara t-tieni infużjoni, wara t-tieni kors, kienet ta' 19-il ġurnata għad-doża ta' 2 x 500 mg u varjat minn 21 sa 22 ġurnata għad-doża ta' 2 x 1,000 mg. Il-parametri PK għal rituximab kienu komparabbli tul iż-żewġ korsijiet ta' kura.

Il-parametri farmakokinetiċi (PK) fil-popolazzjoni li rrispondiet b'mod inadegwat għall-medicini kontra TNF, bl-użu tal-istess reġim ta' dożaġġ (2 x 1,000 mg, IV, ġimagħtejn 'il bogħod minn xulxin), kienu simili b'koncentrazzjoni massima medja fis-serum ta' 369  $\mu\text{g/mL}$  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-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta minn 97 pazjent bi granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika li rċewew 375  $\text{mg/m}^2$  rituximab darba fil-ġimgħa għal erba' doži, il-half-life medjana tal-eliminazzjoni terminali stmata kienet ta' 23 ġurnata (firxa, 9 sa 49 ġurnata). It-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 ( $C_{180}$ ) u l-Erja kumulattiva taht il-kurva matul 180 jum (AUC180) kienu (medjan [medda]) 372.6 (252.3-533.5)  $\mu\text{g/mL}$ , 2.1 (0-29.3)  $\mu\text{g/mL}$  u 10302 (3653-21874)  $\mu\text{g/mL}^*\text{jum}$ , rispettivament. Il-parametri PK ta' rituximab f'pazjenti adulti b'GPA u MPA jidhru simili għal dawġ osservati f'pazjenti b'artrite reumatika.

#### Popolazzjoni Pedjatrika

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni minn 25 tifel u tifla (6-17-il sena) b'GPA u MPA li rċewew 375  $\text{mg/m}^2$  ta' rituximab darba fil-ġimgħa għal erba' doži, il-half-life medjana tal-eliminazzjoni terminali stmata kienet ta' 22 jum (medda, 11 sa 42 jum). It-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 ( $C_{180}$ ) u l-Erja kumulattiva taht il-kurva matul 180 jum (AUC180) kienu (medjan [medda]) 382.8 (270.6-513.6)  $\mu\text{g/mL}$ , 0.9 (0-17.7)  $\mu\text{g/mL}$  u 9787 (4838-20446)  $\mu\text{g/mL}^*\text{jum}$ , rispettivament. Il-parametri tal-PK ta' rituximab f'pazjenti pedjatriċi b'GPA jew MPA kienu simili għal dawġ 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 rituximab 1000 mg fil-Jiem 1, 15, 168, u 182 huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 25.

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

Parametru	Ċiklu tal-Infużjoni	
	L-1 <sup>el</sup> ċiklu ta' 1000 mg Jum 1 u Jum 15 N=67	It-2 <sup>ni</sup> 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 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

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

Studji dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp ġew imwettqa fuq xadini cynomolgus b' dozi 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 ta' ċelluli B fl-organi limfojdi tal-feti, li ppersista wara t-twelid u kien akkumpanjat bi tnaqqis fil-livell ta' IgG fl-animali tat-twelid affettwati. L-għadd ta' ċelluli B reġa' lura għan-normal f'dawn l-animali sa 6 xhur mit-twelid u ma kkompromettix ir-reazzjoni għat-tilqim.

Ma sarux testijiet standard biex jinvestigaw il-mutageniċità, peress li testijiet bħal dawn mhumiex rilevanti għal din il-molekula. Ma twettqux studji fuq perjodu ta' żmien fit-tul fuq l-animali 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'xadni cynomolgus ma kinux osservati effetti ta' ħsara fuq l-organi riproduttivi fl-irġiel jew fin-nisa.

## 6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

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

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

#### Kunjett mhux miftuħ

4 snin

#### Prodott dilwit

Is-soluzzjoni għal infużjoni mhejjija ta' rituximab f'soluzzjoni ta' 0.9% sodium chloride hija fiżikament u kimikament stabbli għal 30 ijiem f'temperatura ta' 2 °C - 8°C u sussegwentement għal

24-il siegħa f' temperatura tal-kamra (mhux aktar minn 30 °C).

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

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

#### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

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

Għall-kundizzjonijiet ta' hżin wara dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara t-taqsimi 6.3.

#### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih**

##### Ritemvia 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

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

##### Ritemvia 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjetti tal-ħġieġ ta' Tip I ċar b'tapp tal-lastku butyl li fihom 500 mg ta' rituximab f' 50 mL. Pakkett ta' kunjett wiehed.

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal ġestjoni ieħor**

Ritemvia jiġi fornuta f' kunjetti sterili, mingħajr preservattivi, mhux piroġeniċi, li jintużaw darba biss.

Nehhi b' mod asettiku l-ammont neċessarju ta' Ritemvia, u iddilwa għal konċentrazzjoni kkalkulata ta' minn 1 sa 4 mg/mL ta' rituximab f' borża tal-infużjoni li jkun fiha, soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mingħajr piroġeni ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) jew 5% D-Glucose fl-ilma. Sabiex thawwad is-soluzzjoni, aqleb il-borża bil-galbu sabiex tevita li tiffurma r-ragħwa. Għandha tingħata attenzjoni sabiex tiġi żgurata l-sterilità tas-soluzzjonijiet ippreparati. Minhabba li l-prodott mediċinali ma jinkludix 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 qabell-amministrazzjoni.

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

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

L-Ungerija

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

Ritemvia 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

EU/1/17/1207/002

Ritemvia 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

EU/1/17/1207/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 ta' Lulju, 2017

Data tal-aħħar tiġdid:

## 10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

**ANNEX II**

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



**A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI MILL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bioloġika attiva

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

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

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

Millmount Healthcare Ltd.  
Block 7, City North Business Campus,  
Stamullen, Co. Meath K32 YD60, Irlanda

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

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

**Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

Ir-rekwiziti biex jiġu 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-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

Indikazzjonijiet mhux tal-onkoloġija:

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

Informazzjoni dwar il-prodott

Informazzjoni għat-tabib

Informazzjoni għall-pazjenti  
Kartuna ta' Twissija għall-pazjent

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

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

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

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

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

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

#### Indikazzjonijiet dwar l-onkoloġija:

L-MAH għandu jiżgura li t-tobba kollha li huma mistennija li jippreskrivu Ritemvia huma pprovdutib'dan li ġej L-MAH.

Informazzjoni dwar il-prodott

Informazzjoni għat-tabib

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

- Informazzjoni li l-prodott għandu jingħata bħala IV biss sabiex jiġu evitati zbalji tal-mod tal-għoti.

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

Prodott medičinali li m'gradux awtorizzati

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

**A. TIKKETTAR**

**IT-TAGHRIF GHANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ ESTERN**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ritemvia 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni  
Rituximab

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

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

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

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

EU/1/17/1207/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. STRUZZJONIJIET 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**

Ritemvia 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni  
Rituximab  
Użu għal ġol-vini

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Għall-użu ġol-vina wara dilwizzjoni

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

(10 mg/mL)  
100 mg / 10 mL

**6. OHRAJN**

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

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

Ritemvia 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni  
Rituximab

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni  
500 mg / 50 mL  
Kunnett wiehed

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

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

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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



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

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

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

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

EU/1/17/1207/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. STRUZZJONIJIET 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**

Ritemvia 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni  
Rituximab  
Użu għal ġol-vini

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Għall-użu ġol-vina wara dilwizzjoni

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

(10 mg/mL)  
500 mg / 50 mL

**6. OHRAJN**

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

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

<u>Kartuna ta' Twissija ta' Ritemvia (Rituximab) għall-pazjenti b'mard mhux tal-kanċer</u>	<b>X'għandi nkun naf aktar?</b>
<p><b>Għaliex inghatajt din il-kartuna?</b></p> <p>Din il-medicina tista' tagħmlek aktar suxxettibbli għal infezzjonijiet. Din il-kartuna tgħidlek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dak li għandek bżonn tkun taf qabel tiehu Ritemvia</li> <li>• Liema huma s-sinjali ta' infezzjoni</li> <li>• X'għandek tagħmel jekk taħseb li se taqbdok infezzjoni.</li> </ul> <p>Tinkludi wkoll ismek u isem it-tabib u n-numru tat-telefon fuq in-naħa ta' wara.</p> <p style="text-align: center;"><b>X'għandi nagħmel b'din il-kartuna?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Żomm din il-kartuna miegħek il-hin kollu - fil-kartiera jew fil-portmoni tiegħek.</li> <li>• Uri din il-kartuna lil kull tabib, infermier jew dentist li tara - mhux biss lill-ispeċjalista li jippreskrivilek Ritemvia.</li> </ul> <p>Żomm din il-kartuna miegħek għal sentejn wara l-aħħar doża tiegħek ta' Ritemvia. Dan għaliex l-effetti sekondarji jistgħu jiżviluppaw diversi xhur wara l-kura.</p> <p style="text-align: center;"><b>Meta m'għandi niċhu Ritemvia?</b></p> <p>Tihux Ritemvia jekk ikollok infezzjoni attiva jew problema serja bis-sistema immuni tiegħek. Għid lit-tabib jew lill-infermier jekk qed tiehu jew hadt medicini li jistgħu jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek dan jinkludi kimoterapija.</p> <p style="text-align: center;"><b>X'inhuma s-sinjali li se taqbdok infezzjoni?</b></p> <p>Oqgħod attent għas-sinjali possibbli ta' infezzjoni li ġejjin:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deni jew sogħla il-hin kollu</li> <li>• Telf ta' piż</li> <li>• Uġiġħ bla ma tkun wegġajt</li> <li>• Thossok b'mod ġenerali ma tiflaħx jew</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>X'għandi nkun naf aktar?</b></p> <p>B'mod rari Ritemvia jista' jikkawża infezzjoni serja fil-moħħ, imsejha "lewkoenċefalopatija multifokali progressiva" jew PML. Din tista' tkun fatali.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinjali ta' PML jinkludu: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Konfużjoni, telf tal-memorja jew problemi biex taħseb</li> <li>- Telf tal-bilanċ jew bidla fil-mod kif timxi jew titkellem</li> <li>- Nuqqas ta' saħħa jew dgħuffja fuq naħa waħda tal-ġisem tiegħek</li> <li>- Vista mċajpra jew telf tal-vista.</li> </ul> </li> </ul> <p>Jekk ikollok xi wieħed minn dawn, għid lil tabib jew infermier minnufih. Għandek tgħidilhom ukoll dwar il-kura tiegħek bi Ritemvia.</p> <p style="text-align: center;"><b>Fejn nista' nikseb aktar informazzjoni</b></p> <p>Ara l-fuljett ta' tagħrif ta' Ritemvia għal aktar informazzjoni.</p> <p style="text-align: center;"><b>Data tal-bidu tal-kura u dettalji ta' kuntatt</b></p> <p>Data tal-aktar infużjoni reċenti: _____</p> <p>Data tal-ewwel infużjoni: _____</p> <p>Isem il-Pazjent: _____</p> <p>Isem it-Tabib: _____</p> <p>Dettalji ta' kuntatt tat-Tabib: _____</p> <p>Kun ċert li jkollok lista tal-medicini kollha tiegħek meta tara professjonist fil-kura tas-saħħa.</p> <p>Jekk jogħġbok kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet dwar l-informazzjoni f'din il-kartuna.</p>

mitluq.

**Jekk ikollok xi wiehed minn dawn, ghid lil tabib jew infermier minnufih.**

**Ghandek tghidilhom ukoll dwar il-kura tieghek bi Ritemvia.**

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati

**B. FULJETT TA' TAGHRIF**

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Ritemvia 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni**

**Ritemvia 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni**

rituximab

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

### Aqra l-fuljett ta' taghrif kollu bir-reqqa 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-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett:

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

### 1. X'inhum Ritemvia u għalxiex jintuża

#### X'inhum Ritemvia

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

#### Għalxiex jintuża Ritemvia

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

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

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

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

#### b) Granulomatosi b'poliangite jew poliangite mikroskopika

Ritemvia jintuża għat-trattament ta' adulti u tfal b'età minn sentejn 'il fuq bi granulomatosi b'poliangite (li qabel kienet tissejjaħ granulomatosi ta' Wegener) jew poliangite mikroskopika, fejn jittiehed flimkien ma' kortikosteroidi. Granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika huma żewġ forom ta' infjammazzjoni tal-kanali tad-demm li fil-biċċa l-kbira jaffettwaw il-pulmun u l-kliewi, iżda jistgħu jaffettwaw organi oħrajn ukoll. Limfoċiti B huma involuti fil-kawża ta' dawn il-kundizzjonijiet.

#### ċ) Pemphigus vulgaris

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

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Ritemvia

### Tihux Ritemvia jekk:

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

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

### Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

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

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

- jekk taħseb li jista' jkollok infezzjoni, anki waħda hafifa bħal riħ. Iċ-ċelluli li huma affettwati minn Ritemvia jghinu biex tkun migġielda l-infezzjoni u inti għandek tistenna sakemm tghaddi l-infezzjoni qabel ma tingħata Ritemvia. Jekk jogħġbok għid ukoll lit-tabib tiegħek f'każ li kellek hafna infezzjonijiet fil-passat jew inkella tbatu minn infezzjonijiet severi.
- jekk taħseb li jista' jkollok bżonn xi tilqimiet fil-futur qrib, fosthom tilqimiet meħtieġa biex tivvjagġa lejn pajjiżi oħra. Xi vaċċini m'għandhomx jingħataw fl-istess żmien ma' Ritemvia jew fix-xhur wara li tirċievi Ritemvia. It-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk għandekx tiehu xi vaċċini qabel ma tirċievi Ritemvia.

### Tfal u adolexxenti

#### *Limfoma mhux ta' Hodgkin*

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

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

#### *Granulomatosi b' poliangite jew poliangite mikroskopika*

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

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

### **Mediċini oħra u Ritemvia**

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

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek:

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

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

### **Tqala u treditgħ**

Għandek tgħid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Dan għaliex Ritemvia jista' jgħaddi mill-plaċenta u għandu mnejn jaffettwa lit-tarbija tiegħek.

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

M'għandekx tredda' waqt li tkun qed tiġi kkurata bi Ritemvia. Barra dan m'għandekx tredda' għal 12-il xahar wara l-aħħar kura tiegħek bi Ritemvia. Dan għaliex Ritemvia jista' jgħaddi fil-halib tas-sider.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Mhux magħruf jekk Ritemvia għandux effett fuq il-hila tiegħek biex issuq jew tuża xi għodda jew magni.

### **Ritemvia fil is-sodju**

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

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

## **3. Kif jingħata Ritemvia**

### **Kif jingħata**

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

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

### **Mediċini mogħtija qabel kull għoti ta' Ritemvia**

Qabel ma tingħata Ritemvia, 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 tiehu Ritemvia waħdu*  
Ritemvia se jingħatalek darba fil-gimgha għal 4 gimghat. Korsijiet ripetuti ta' kura bi Ritemvia huma possibbli.



- *Jekk qed tiegħu Ritemvia flimkien ma' kimoterapija*  
Ritemvia se jinghatalek fl-istess jum tal-kimoterapija tiegħek. Din normalment tinghata kull 3 gimgħat sa 8 darbiet.
- Jekk tirrispondi sew għall-kura, għandek mnejn tinghata Ritemvia kull xahrejn jew 3 xhur għal sentejn. It-tabib tiegħek jista' jibdel dan, skont kif inti tirrispondi għall-medicina.
- Jekk għandek inqas minn 18-il sena, se tinghata Ritemvia flimkien ma' kimoterapija. Inti ser tircievi Ritemvia sa 6 darbiet fuq perjodu ta' 3.5 – 5.5 xhur.

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

Kura bi Ritemvia tuża erba' infużjonijiet separati mogħtija f'intervalli ta' gimgħa. Medicina kortikosteroidja normalment tinghata permezz ta' injezzjoni qabel il-bidu tal-kura bi Ritemvia. Il-medicina kortikosteroidja mogħtija mill-halq tista' tinbeda fi kwalunkwe żmien mit-tabib tiegħek biex tikkura l-kondizzjoni tiegħek. Jekk għandek 18-il sena jew aktar u tirrispondi sew għat-trattament, għandek mnejn tinghata Ritemvia bhala trattament ta' manteniment. Dan se jinghata bhala 2 infużjonijiet separati li jinghataw gimgħtejn bogħod minn xulxin, segwiti minn infużjoni waħda kull 6 xhur għal mill-inqas sentejn. It-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li jittrattak għal żmien itwal b' Ritemvia (sa 5 snin), skont kif tirrispondi għall-medicina.

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

Kull kors ta' trattament huwa magħmul minn żewġ infużjonijiet separati li jinghataw gimgħtejn bogħod minn xulxin. Jekk tirrispondi sew għat-trattament, għandek mnejn tinghata Ritemvia bhala trattament ta' manteniment. Dan se jinghata 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-ispizjar 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 uġiġħ fis-sit tal-infużjoni, infafet, ħakk, taqligh (dardir), għeja, uġiġħ ta' ras, diffikultajiet tan-nifs, zieda fil-persjoni, 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-aġħar. **Għid immedjatament lill-persuna li tkun qiegħda tagħtik l-infużjoni** jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tiżviluppaw xi wieħed minn dawn is-sintomi, billi l-infużjoni għandu mnejn ikollha bżonn tinghata aktar bil-mod jew titwaqqaf. Inti jista' jkollkom bżonn ta' kura addizzjonali bħal antistamina jew paracetamol. Meta dawn is-sintomi jmorru jew jitjiebu, l-infużjoni tkun tista' titkompli. Dawn ir-reazzjonijiet huma anqas probabbli li jseħħu wara t-tieni infużjoni. It-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li jwaqqaf il-kura tiegħek bi Ritemvia 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, uġiġħ fil-grizmejn, hruq meta tghaddi l-awrina jew thossok dgħajjef jew ma tiflaħx b'mod generali
- telf ta' memorja, problemi biex taħseb, diffikultà fil-mixi jew telf tal-vista - dawn jistgħu jkunu minhabba infezzjoni serja u rari ħafna fil-moħħ, li ġieli kienet fatali (lewkoencefalopatija

multifokali progressiva jew PML).

Għandhu mnejn jaqbdur infezzjonijiet b' mod aktar faċli waqt il-kura tiegħek bi Ritemvia. Hafna drabi dawn ikunu rjiġat, iżda kien hemm każijiet ta' pnewmonja jew infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina. Dawn huma mnizzla isfel taht "Effetti sekondarji oħra".

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

### Reazzjonijiet fil-ġilda

Rari hafna, jistgħu jseħħu kondizzjonijiet severi tal-ġilda bi infafet li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Hmura, hafna drabi assoċjata ma infafet, tista' tidher fuq il-ġilda jew fuq il-membrani mukużi, bħall-ġewwa l-halq, fil-partijiet ġenitali jew tebqet l-ghajn, u jista' jkun preżenti d-deni. **Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi.**

### Effetti sekondarji oħra jinkludu:

#### a) Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qed tiġi kkurati għal Limfoma mhux ta' Hodgkin

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-demmm flimkien ma' deni jew mingħajr deni jew ċelluli tad-demmm imsejha "plejtlits"
- thossok imdardar (tqalligh)
- żoni bla xagħar fil-qurriegħa, dehxa ta' bard, uġigh ta' ras
- immunità aktar baxxa – minħabba livelli aktar baxxi ta' antikorpi msejha "immunoglobulini" (IgG - *immunoglobulins*) fid-demmm li jgħinu jiproteġu kontra l-infezzjonijiet.

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

- infezzjonijiet fid-demmm (sepsis), pnewmonja, ħruq ta' Sant Antnin, riħ, infezzjonijiet fit-tubi tal-bronki, infezzjonijiet ikkawżati mill-moffa, infezzjonijiet ta' origini mhux magħrufa, infjammazzjoni tas-sinus, epatite B
- għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmm (anemija), għadd baxx taċ-ċelluli kollha tad-demmm
- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- livell għoli ta' zokkor fid-demmm, telf ta' piż, nefha fil-wieċ u fil-ġisem, livelli għolja tal-enzima "lactate dehydrogenase (LDH)" fid-demmm, livelli baxxi ta' kalċju fid-demmm
- sensazzjonijiet mhux tas-soltu fil-ġilda – bħal tneimm, tingiż, qris, ħruq, thoss bħal dud miexi fuq il-ġilda, sensazzjoni għall-mess imnaqqsa.
- thossok bla sabar, problemi biex torqod
- wieċek u partijiet oħra tal-ġilda jihmaru hafna bħala konsegwenza ta' dilatazzjoni tal-kanali tad-demmm
- thossok sturdut jew ansjuż
- tipproduċi aktar dmugh, problemi fil-kanali tad-dmugh, għajn infjammata (konguntivite)
- žanżin fil-widnejn, uġigh fil-widnejn
- problemi tal-qalb – bħal attack ta' qalb, rata tal-qalb irregolari jew mgħagħla
- pressjoni għolja jew baxxa (pressjoni baxxa speċjalment meta bilwieqfa)
- issikkar tal-muskoli fil-passaġġi tal-arja li jikkawża tharħir (bronkospazmu), infjammazzjoni, irritazzjoni fil-pulmuni, griżmejn jew sinusis, qtugh ta' nifs, imnieher iqattar
- rimettar, dijarea, uġigh fl-istonku, irritazzjoni jew ulċeri fil-griżmejn u fil-halq, problemi biex tibra', stitikezza, indigestjoni
- disturbi fit-tehid tal-ikel, ma tikolx biżżejjed, li jwasslu għal telf ta' piż
- ħorriqija, zieda fl-gharaq, gharaq bil-lejl
- problemi fil-muskoli – bħal muskoli iebesin, uġigh fil-ġogi jew fil-muskoli, uġigh fid-dahar jew fl-ghonq

- skonfort ġenerali jew tħossok disturbat jew għajjen, roġħda, sinjali tal-influwenza
- insuffiċjenza ta' ħafna organi.

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

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

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

- żieda għal żmien qasir fl-ammont ta' xi tipi ta' antikorpi fid-demem (imsejħa immunoglobulini – IgM), disturbi kimiċi fid-demem ikkawżati mit-tifrik ta' ċelluli tal-kanċer li qed imutu
- ħsara fin-nervaturi fid-dirġajjn u fir-riġlejn, paralisi fil-wiċċ
- insuffiċjenza tal-qalb
- infjammazzjoni tal-kanali tad-demem inkluż dawk li jwasslu għal sintomi fil-ġilda
- insuffiċjenza respiratorja
- ħsara fil-ħajt tal-musrana (perforazzjoni)
- problemi severi fil-ġilda li jikkawżaw infafet li jistgħu jkunu ta' periklu għal ħajja. Ħmura, 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-ġhajjn, 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-demem li ma jseħħ minnufih
- tnaqqis fin-numru ta' plejtlits eżatt wara l-infuzjoni – dan jista' jitregġa' lura, iżda f'każijiet rari jista' jkun fatali
- telf ta' smiġħ, telf ta' sensi oħra.

### **Tfal u adolexxenti b'limfoma mhux ta' Hodgkin:**

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

### **b) Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qed tiġi kkurat għal granulomatosi b'poliangite jew poliangite mikroskopika**

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), irjiħat 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-immieħer
- 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 juġgħu
- uġiġħ fil-muskoli jew fl-idejn jew saqajn
- numru baxx ta' ċelluli ħomor tad-demem (anemija)
- numru baxx ta' plejtlits fid-demem
- žieda fl-ammont ta' potassium fid-demem
- bidliet fir-ritmu tal-qalb jew il-qalb tħabbat b' mod aktar mgħaġġel 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 mukuži, bħal gewwa l-ħalq, partijiet ġenitali jew tebqet il-ġhajj, u jista' jkun preżenti d-deni.
- infezzjoni tal-Epatite B terġa' titfaċċa

### **Tfal u adolexxenti bi granulomatosi b'poliangite jew poliangite mikroskopika**

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

#### **ċ) 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 jsehħu matul infużjoni, iżda jistgħu jsehħu sa 24 siegħa wara infużjoni
- uġiġħ ta' ras
- infezzjonijiet bħal infezzjonijiet fis-sider
- depressjoni fit-tul
- telf ta' xagħar

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

- infezzjonijiet bħal riħ komuni, infezzjonijiet tal-herpes, infezzjoni fl-għajnejn, infezzjoni kkawżata mill-moffa osservata bħala tbajja' bojod fil-ħalq u infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (uġiġħ meta tgħaddi l-awrina)
- disturbi fil-burdata bħal irritabilità u depressjoni
- disturbi fil-ġilda bħal ħakk, ħorriqija, u għoqiedi beninni
- thossok għajjen jew sturdut
- deni
- uġiġħ fil-ġogi jew fid-dahar
- uġiġħ fiż-zaqq
- uġiġħ fil-muskoli
- il-qalb tħabbat b' mod aktar mgħaġġel min-normal

Ritemvia jista' jikkawża wkoll bidliet fit-testijiet tal-laboratorju mwettqa mit-tabib tiegħek.

Jekk qed tieħu Ritemvia flimkien ma' mediċini oħra, xi whud mill-effetti sekondarji li jista' jkollok jistgħu jkunu minħabba l-mediċini l-oħra.

#### Rapportar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellek lit-tabib, lill-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 Ritemvia

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

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

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-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Ritemvia

- Is-sustanza attiva f' Ritemvia hija msejha rituximab.  
Il-kunjett ta' 10 mL fih 100 mg ta' rituximab (10 mg/mL).  
Il-kunjett ta' 50 mL fih 500 mg ta' rituximab (10 mg/mL).
- L-ingredjenti l-oħra huma klorur tas-sodju, tri-sodium citrate dihydrate, polisorbato 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

### Id-dehra ta' Ritemvia u l-kontenuti tal-pakkett

Ritemvia huwa soluzzjoni ċara, bla kulur, disponibbli bħala konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Kunjett ta' 10 mL – Pakkett ta' 2 kunjetti.  
Kunjett ta' 50 mL – Pakkett ta' kunjett wiehed.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

### Manifattur

Millmount Healthcare Ltd.  
Block 7, City North Business Campus,  
Stamullen, Co. Meath K32 YD60, Irlanda

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

**België/Belgique/Belgien**  
Mundipharma BV  
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

**Lietuva**  
EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė  
Tel: +370 5 231 4658

**България**  
EGIS Bulgaria EOOD  
Тел.: + 359 2 987 6040

**Luxembourg/Luxemburg**  
Mundipharma BV  
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

**Česká republika**

EGIS Praha, spol. s r.o  
Tel: +420 227 129 111

**Danmark**

Orion Pharma A/S  
Tlf: + 45 86 14 00 00

**Deutschland**

Mundipharma GmbH  
Tel: +49 (0) 69 506029-000

**Eesti**

Orion Pharma Eesti OÜ  
Tel: + 372 6 644 550

**Ελλάδα**

BIANEE A.E.  
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

**España**

Kern Pharma, S.L.  
Tel: +34 93 700 2525

**France**

Laboratoires Biogaran  
Tél: +33 (0) 800 970 109

**Hrvatska**

Oktal Pharma d.o.o.  
Tel: +385 1 6595 777

**Ireland**

Mundipharma Pharmaceuticals Limited  
Tel: +353 1 2063800

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Mundipharma Pharmaceuticals Srl  
Tel: +39 02 31 82 88 1

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741741

**Latvija**

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67613859

**Magyarország**

Egis Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: + 36 1 803 5555

**Malta**

Medical Logistics Ltd.  
Tel: +356 2755 9990

**Nederland**

Mundipharma Pharmaceuticals B.V  
Tel: + 31 33 450 8270

**Norge**

Orion Pharma AS  
Tlf: + 47 40 00 42 10

**Österreich**

Astro-Pharma GmbH  
Tel: +43 1 97 99 860

**Polska**

EGIS Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 417 9200

**Portugal**

PharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,  
Sociedade Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 214 200 290

**România**

Egis Pharmaceuticals PLC Romania  
Tel: + 40 21 412 0017

**Slovenija**

OPH Oktal Pharma d.o.o.  
Tel: +386 1 519 29 22

**Slovenská republika**

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o  
Tel: +421 2 3240 9422

**Suomi/Finland**

Orion Pharma  
Puh/Tel: + 358 10 4261

**Sverige**

Orion Pharma AB  
Tel: + 46 8 623 64 40

**United Kingdom**

NAPP Pharmaceuticals Ltd.  
Tel: +44 1223 424444

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' XX/SSSS.**

## Sorsi oħra ta' informazzjoni

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati