

**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

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

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rituzena 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 100 mg ta' rituximab.

Kull mL ta' konċentrat fih 10 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' reġġun kostanti ta' IgG1 uman, u sekwenzi ta' reġjun varjabbli ta' *light-chain* u *heavy-chain* tal-ġrieden. L-antikorp huwa magħmul permezz ta' koltura ta' suspensjoni ta' ċelluli mammiferi (ovarju tal-ħamster Ċiniż) u ppurifikat bi kromatografija tal-affinità u skambju tal-joni, inkluża l-inattivazzjoni virali speċifika u proċeduri tat-tneħħija.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni.

Likwidu ċar, mingħajr kulur.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

#### Linfoma mhux ta' Hodgkin (NHL)

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

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

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

#### Lewkimja limfoċitika kronika (CLL)

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

refrattarji għall-kura minn qabel ta' Rituzena flimkien ma' kimoterapija.

Ara sezzjoni 5.1 għal aktar informazzjoni.

#### Granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika

Rituzena, flimkien ma' glukokortikoidi, huwa indikat għall-induzzjoni ta' remissjoni f'pazjenti adulti bi granulomatosi b'poliangite (ta' Wegener) (GPA - *granulomatosis with polyangiitis*) attiva u severa u poliangite mikroskopika (MPA - *microscopic polyangiitis*).

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

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

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

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

F'pazjenti bi granulomatosi b'poliangite (ta' Wegener) jew poliangite mikroskopika, methylprednisolone mogħti fil-vini għal 1 sa 3 ijiem b'doża ta' 1,000 mg kuljum huwa rakkomandat qabel l-ewwel infużjoni ta' Rituzena (l-aħħar doża ta' methylprednisolone tista' tinghata fl-istess jum bħall-ewwel infużjoni ta' Rituzena). Dan għandu jiġi segwit minn prednisone orali 1 mg/kg/jum (mhux aktar minn 80 mg/jum, li għandu jitnaqqas għax-xejn malajr kemm jista' jkun skont il-htieġa klinika) matul u wara kura bi Rituzena.

#### Pożoloġija

##### Limfoma mhux ta' Hodgkin

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

##### Terapija kombinata

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

Rituzena għandha jinghata fl-ewwel ġurnata ta' kull ciklu ta' kimoterapija, wara l-għoti fil-vini tal-komponent glucocorticoid tal-kimoterapija jekk japplika.

##### Monoterapija

- Limfoma follikulari li reġgħet tfaċċat/reżistenti

Id-doża rakkomandata ta' monoterapija bi Rituzena 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-ġisem, mogħtija bħala infużjoni fil-vini darba fil-ġimgha għal erba' ġimghat.

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

##### *Limfoma mhux ta' Hodgkin taċ-cellula B kbira mifruxa*

Rituzena 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' Rituzena ma' ġewx stabbiliti flimkien ma' kimoterapiji oħrajn f'limfoma mhux ta' Hodgkin taċ-ċellula B kbira mifruxa.

#### Aġġustamenti fid-doża waqt il-kura

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

#### Lewkimja limfoċitika kronika

Għall-pazjenti b'CLL huwa rakkomandat profilassi b'idratazzjoni adegwata u l-ġhoti ta' urikostatiki minn 48 siegħa qabel il-bidu tat-terapija biex jitnaqqas ir-riskju tas-sindrome tal-lisi tat-tumur. Għall-pazjenti b'CLL li għandhom għadd ta' limfoċiti ta'  $> 25 \times 10^9/L$  huwa rakkomandat li jingħata 100 mg prednisone/prednisolone fil-vini eżatt qabel infużjoni bi Rituzena biex titnaqqas ir-riskju ta' severità ta' reazzjonijiet akuti għall-infużjoni u/jew is-sindrome tar-reħa taċ-ċitokina.

Id-dożaġġ rakkomandat ta' Rituzena flimkien ma' kimoterapija għall-pazjenti mhux ikkurati minn qabel u pazjenti b'marda li reġġet tfaċċat/refrattarja huwa ta' 375 mg/m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħti f'ġurnata 0 tal-ewwel ċiklu ta' kura segwit minn 500 mg/m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħti fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu sussegwenti għal total ta' 6 ċikli. Il-kimoterapija għandha tingħata wara infużjoni ta' Rituzena.

#### Granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika

Pazjenti kkurati bi Rituzena għandhom jingħataw il-kartena ta' twissija tal-pazjent ma' kull infużjoni.

Id-dożaġġ rakkomandat ta' Rituzena għal terapija għall-induzzjoni ta' remissjoni ta' granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika hija ta' 375 mg/m<sup>2</sup> tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem, mogħti bħala infużjoni fil-vini darba fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat (total ta' erba' infużjonijiet).

Profilassi ta' pnemonja kkawżata minn *Pneumocystis jiroveci* (PCP - *Pneumocystis jiroveci pneumonia*) hija rakkomandata għall-pazjenti bi granulomatosi b'poliangite jew poliangite mikroskopika matul u wara kura bi Rituzena, kif xieraq.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### Anzjani

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

##### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rituzena fi tfal taħt 18-il sena ma' ġewx stabbiliti. M'hemmx l-ebda dejta disponibbli.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

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

Il-pazjenti għandhom jiġu monitorati mill-qrib għad-dehra tas-sindrome tar-reħa taċ-ċitokina (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti li jiżviluppaw evidenza ta' reazzjonijiet severi, speċjalment qtugħ ta' nifs sever, bronkospazmu jew ipoxja għandu jkollhom l-infużjoni 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 għall-infiltrati pulmonari, b'*X-ray* tas-sider. Fil-pazjenti kollha, l-infużjoni m'għandhiex tissokta mill-ġdid qabel is-sintomi kollha jgħaddu għal kollox, u l-valuri tal-

laboratorju u s-sejbiet tal-X-ray tas-sider jirritornaw għan-normal. F'dan iż-żmien l-infużjoni tista' tissokta mill-ġdid, inizjalment b'mhux aktar minn nofs ir-rata preċedenti. Jekk l-istess reazzjonijiet avversi severi jergħu jseħħu għat-tieni darba, għandha tiġi kkunsidrata serjament id-deċiżjoni li titwaqqaf il-kura, skont il-każ.

Reazzjonijiet 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/sieġha; wara l-ewwel 30 minuta, din tista' tiżdied b'żidiet ta' 50 mg/sieġha kull 30 minuta, sa massimu ta' 400 mg/sieġha.

#### Infużjonijiet sussegwenti

##### *Indikazzjonijiet kollha*

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

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

Infezzjonijiet attivi, severi (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti fi stat immunokompromess sever.

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

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għall-proteini tal-ġrieden, jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti l-oħra elenkati fi 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**

Sabiex titjieb it-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem tal-kummerċ u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandu jiġi mniżżel (jew imsemmi) b'mod ċar fil-fajl tal-pazjent.

#### Lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML - *Progressive multifocal leukoencephalopathy*)

Il-pazjenti kollha kkurati bi rituximab għall-artrite rewmatika, granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika għandhom jingħataw kartuna ta' twissija tal-pazjent ma' kull infużjoni. Il-kartuna ta' twissija fiha tagħrif importanti dwar is-sigurtà għall-pazjenti dwar il-potenzjal ta' riskju akbar ta' infezzjonijiet, inkluża PML.

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

Jekk ikun hemm xi dubju, għandhom jiġu kkunsidrati aktar valutazzjonijiet, inkluż scan tal-MRI preferibilmement b'kuntrastrast, 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 psikjatriċi). Il-pazjenti għandhom jiġu avżati wkoll biex jinfurmaw lis-sieheb/sieħba tagħhom jew dawk li qed jiehdu ħsiebhom dwar il-kura tagħhom, peress li dawn jistgħu jinnutaw sintomi li l-pazjent ma jkunx jaf bihom.

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

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

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

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

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

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

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

Sindrome severa tar-reħa ta' ċitokina hija kkaratterizzata minn dispnea severa, spiss akkumpanjata minn bronkospazmu u ipossija, flimkien ma' deni, tertir, roġħda, urtikarja, u anġioedima. Din is-sindrome tista' tiġi assoċjata ma' xi karatteristiċi tas-sindrome tal-lisi tat-tumur bħall-iperuriċemija, iperkalċemija, iperfosfatimja, insuffiċjenza akuta tal-kliewi, lactate dehydrogenase (LDH) elevat u tista' tkun assoċjata ma' kollass respiratorju akut u mewt. Kollass respiratorju akut jista' jkun kkompanjat minn episodji bħall-infiltrazzjoni interstizjali pulmonari jew edima, li jkunu jidhru fuq X-ray tas-sider. Is-sindrome spiss tidher fi żmien siegħa jew sagħtejn mill-bidu tal-ewwel infużjoni. Pazjenti b'passat ta' insuffiċjenza pulmonari jew 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 ta' ċitokina gravi ripetuta.

Pazjenti b'piż ta' tumur għoli jew b'numru għoli ( $\geq 25 \times 10^9/L$ ) ta' ċelluli malinni fiċ-ċirkolazzjoni

bhal pazjenti b'CLL, li jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' sindrome tar-reħa ta' ċitokina severa ħafna, għandhom jiġu kkurati b'attenzjoni estrema biss. 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 li għandhom x'jaqsmu 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' melħ fil-vini jew bronkodilaturi, 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 anafilattici u reazzjonijiet oħrajn ta' sensitività eċċessiva. B'kuntrast mas-sindrome tar-reħa taċ-ċitokina reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva veri tipikament isehħu f'temp ta' minuti wara l-bidu tal-infużjoni. Għandhom ikunu disponibbli għall-użu immedjat prodotti medikinali għall-kura ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, eż. epinefrina (adrenalina), antistamini u glukokortikoidi, f'każ li jkun hemm reazzjoni allergika waqt l-amministrazzjoni ta' rituximab. Manifestazzjonijiet klinici ta' anafilassi jistgħu jidhru simili għal manifestazzjonijiet klinici tas-sindrome tar-reħa taċ-ċitokina (deskritt aktar 'il fuq). Reazzjonijiet attribwiti għas-sensitività eċċessiva kienu rappurtati li qas spiss minn dawk attribwiti għar-reħa taċ-ċitokina.

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

Minħabba li jista' jkun hemm pressjoni baxxa waqt l-ghoti ta' rituximab, għandha tiġi kkunsidrata l-possibilità li jitwaqqfu l-medikini ta' kontra l-pessjoni għolja 12-il siegħa qabel l-infużjoni ta' rituximab.

#### *Disturbi fil-qalb*

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

#### *Tossiċitajiet ematoloġiċi*

Għalkemm rituximab m'għad li jkollu effetti mijelosuppressivi 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  $< 75 \times 10^9/L$ , minħabba li l-esperjenza klinika f'din il-popolazzjoni hija limitata. Rituximab ġie użat fuq 21 pazjent li għaddew minn trapiant awtologu tal-mudullun tal-għadam u gruppi f'riskju oħrajn bil-funzjoni tal-mudullun presuntivament 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'għad li jkollu effetti jingħata lill-pazjenti b'infezzjoni attiva, severa (eż. tuberkułosi, sepsi u infezzjonijiet opportunistiċi, ara sezzjoni 4.3).

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

F'individwi li kienu qed jirċievu rituximab kienu rappurtati 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 wieħed f'pazjenti b'CLL li reġgħet

tfaccat/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 kumplimentati minn markaturi xierqa oħra skont il-linji gwida lokali. Pazjenti b'marda attiva tal-epatite B m'għandhomx jiġu kkurati bi rituximab. Pazjenti b'seroloġija pożittiva għall-epatite B (HBsAg jew HBcAb) għandhom jikkonsultaw esperti tal-mard tal-fwied qabel ma tinbeda l-kura u għandhom jiġu mmonitorjati u mmanigjati skont standards mediċi lokali biex tiġi evitata attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B.

Każijiet rari ħafna ta' lewkoencefalopatija 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 rċewew 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 b' NHL ta' grad baxx li rkadat li rċewew 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 simili għal bejn iż-żewġ mardiet iżda dan ma ġiex investigat fi provi kliniċi.

Il-medja tat-titri tal-antikorpi ta' qabel it-terapija kontra s-sistola ta' antigens (*Streptococcus pneumoniae*, influwenza A, ħosba, rubella, varicella) inżamm 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, f'ħud 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.

### Artrite rewmatika, granulomatozi b'poliangite u poliangite mikroskopika

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

L-użu ta' rituximab mhux rakkomandat f'pazjenti li qatt ma ħadu MTX peress li ma 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 mar-reħa ta' ċitokini u/jew medjaturi kimiċi oħra. Medikazzjoni minn qabel li tikkonsisti minn prodott mediċinali analġeziku/kontra d-deni u prodott mediċinali antistaminiku, għandha dejjem tingħata qabel kull infużjoni ta' rituximab. F'artrite rewmatika, għandha tingħata wkoll medikazzjoni minn qabel bi għalokortikoidi qabel kull infużjoni ta' rituximab sabiex titnaqqas il-frekwenza u s-severità ta' IRRs (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, f'pazjenti b'artrite rewmatika kienu rrapportati IRRs severi b'riżultat fatali. F'artrite rewmatika l-biċċa l-kbira tal-każijiet relatati mal-infużjoni rrapportati fi provi kliniċi kienu ħfief sa moderati fis-severità. L-aktar sintomi komuni kienu reazzjonijiet allergiċi bħal uġiġħ ta' ras, ħakk, irritazzjoni fil-grizmejn, fwawar, raxx, urtikarja, pressjoni għolja, u deni. B'mod ġenerali, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom esperjenza ta' xi reazzjoni għall-infużjoni kien oghla wara l-ewwel infużjoni milli wara t-tieni infużjoni ta' kwalunkwe kors ta' kura. L-inċidenza ta' IRR naqset b'korsijiet sussegwenti (ara sezzjoni 4.8). Ir-reazzjonijiet irrappurtati ġeneralment kienu reversibbli bi tnaqqis fir-rata, jew interruzzjoni, tal-infużjoni ta' rituximab u l-amministrazzjoni ta' medicina kontra d-deni, antistamina, u kultant, ossiġnu, soluzzjoni ta' melħ fil-vini jew bronkodilaturi,

u glukokortikoidi jekk meħtieġ. Issorvelja b'attenzjoni pazjenti b'kondizzjonijiet tal-qalb eżistenti minn qabel u dawk li kellhom esperjenza qabel ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-qalb u l-pulmun. Skont is-severità tal-IRR u l-interventi meħtieġa, waqqaf rituximab temporanjament jew b'mod permanenti. Fil-biċċa l-kbira tal-każi, l-infużjoni tista' titkompla bi tnaqqis ta' 50% fir-rata (eż. minn 100 mg/sieġha sa 50 mg/sieġha) meta s-sintomi jkunu għebu għalkollox.

Għandhom ikunu disponibbli għall-użu immedjat prodotti mediċinali għall-kura ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, eż. epinefrina (adrenalina), antistamini u glukokortikoidi, f'każ li jkun hemm reazzjoni allergika waqt l-amministrazzjoni ta' rituximab.

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

IRRs għall-pazjenti bi granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika kienu simili għal dawk osservati f'pazjenti b'artrite reumatika fi provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8).

#### *Disturbi fil-qalb*

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

#### *Infezzjonijiet*

Ibbażat fuq il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' rituximab u l-għarfien li ċ-ċelluli B għandhom rwol importanti fiż-żamma ta' rispons immuni normali, il-pazjenti jkollhom riskju akbar ta' infezzjoni wara terapija bi rituximab (ara sezzjoni 5.1). Infezzjonijiet serji, fosthom fatalitajiet, jistgħu jseħħu waqt terapija bi rituximab (ara sezzjoni 4.6). Rituximab m'għandux jingħata lil pazjenti b'infezzjoni attiva, severa (eż. tuberkulożi, sepsis u infezzjonijiet opportunistiċi, ara sezzjoni 4.3) jew pazjenti immunokompromessi severament (eż. fejn il-livelli ta' CD4 jew CD8 ikunu baxxi ħafna). It-tobba għandhom jużaw kawtela meta jikkunsidraw l-użu ta' rituximab f'pazjenti bi storja ta' infezzjonijiet rikorrenti jew kroniċi jew b'kundizzjonijiet bażiċi li jistgħu jippredisponu aktar lill-pazjenti għal infezzjoni serja eż. ipogamaglobulinemija (ara sezzjoni 4.8). Huwa rakkomandat li l-livelli ta' immunoglobulina jiġu determinati qabel ma tinbeda l-kura bi rituximab.

Il-pazjenti li irrapportaw 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 rrapportati f'pazjenti b'artrite reumatika, granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika li kienu qed jirċievu rituximab.

Qabel tinbeda l-kura bi rituximab għandu jsir ittestjar għall-virus tal-epatite B (HBV) fil-pazjenti kollha. Tal-inqas dan għandu jinkludi l-istat ta' HBsAg u l-istat ta' HBcAb. Dawn jistgħu jiġu kumplimentati 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 HBeAg) għandhom jikkonsultaw esperti tal-mard tal-fwied qabel ma tinbeda l-kura u għandhom jiġu mmonitorjati u mmanigġjati skont standards mediċi lokali biex tiġi evitata attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B.

#### *Newtropenija 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 rappurtati 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 jirrevedu l-istat ta' tilqim tal-pazjent u jsegwu l-linji gwida attwali ta' tilqim qabel terapija bi rituximab. It-tilqim għandu jtkompla tal-inqas 4 ġimgħat qabel l-ewwel kors ta' rituximab.

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

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

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

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

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

Hemm tagħrif limitat minn-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) l-informazzjoni preżenti jidher li ma tissuggerixxix riskju akbar ta' tumuri malinni. Izda, attwalment il-possibbiltà ta' riskju għall-iżvilupp ta' tumuri solidi ma jistax jiġi eskluż.

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

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

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

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

Pazjenti b'*titres* ta' antikorpi umani ta' kontra l-grieden jew antikorpi anti-kimeriċi umani (HAMA/HACA) jista' jkollhom reazzjonijiet allergiċi jew ta' sensittività eċċessiva meta trattati b'antikorpi monoklonali dijanjostiċi jew terapewtiċi oħrajn.

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

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Kontraċezzjoni fl-irgiel u n-nisa

Minhabba ż-żmien twil li matulu rituximab jinżamm f'pazjenti li għandhom nnaqqas 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-barrieri ta' placenti.

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 limfocitopenija f'xi trabi li twieldu lill-ommijiet esposti għal rituximab waqt it-tqala. Effetti simili kienu osservati fi studji fuq l-annimali (ara sezzjoni 5.3). Għal dawn ir-raġunijiet, jekk il-benefiċċju possibbli ma jkunx aktar mir-riskju potenzjali, rituximab m'għandux jingħata lil nisa tqal.

##### Treddigh

Mhux magħruf jekk rituximab jitneħhiex fil-halib uman. Madanakollu, minhabba li l-IgG matern jitneħha fil-halib uman, u rituximab instab fil-halib ta' xadini li jreddgħu, in-nisa m'għandhomx ireddegħu waqt li jkun qiegħed jigu 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 farmakoloġika u r-reazzjonijiet avversi rrappurtati sal-lum jissuggerixxu li rituximab m'għandu l-ebda influwenza jew influwenza negligibbli fuq il-kapaċità ta' sewqan u thaddim ta' magni.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà (limfoma mhux ta' Hodgkin u lewkimja limfocitika kronika)

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 tal-medicina (ADRs - *adverse drug reactions*) osservati b'mod frekwenti f'pazjenti li kienu qed jirċievu rituximab kienu IRRs li waqt l-ewwel infużjoni sehhew fil-magġoranza 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 doġi ta' rituximab.

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

L-aktar reazzjonijiet avversi serji tal-medicina irrappurtati jew osservati b'mod frekwenti kienu:

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

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 wahdu jew flimkien ma' kimoterapija huma miġbura fil-qosor f'Tabella 1. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux komuni huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji imniżżla l-ewwel. 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).

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

**Tabella 1 ADRs irrappurtati fil-provi kliniċi jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq f'pazjenti bil-mard NHL u CLL ikkurati b'rituximab bhala monoterapija/manteniment jew flimkien ma' kimoterapija**

| Klassi tas-sistemi u tal-organi                   | Komuni hafna                                                         | Komuni                                                                                                                                                                                                             | Mhux komuni                                                                       | Rari                                                                         | Rari hafna                                                  | Mhux magħrufa                        |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>         | infezzjonijiet mill-batterja, infezzjonijiet mill-virus, *bronkite   | serji, *pnewmonja, *infezzjoni bid-deni, *herpes zoster, *infezzjoni fl-apparat respiratorju, infezzjoni mill-moffa, infezzjonijiet b'etjoloġija mhux magħrufa, *bronkite akuta, *sinusite, epatite B <sup>1</sup> |                                                                                   | infezzjoni serja ikkawżata minn virus <sup>2</sup><br>Pneumocystis jirovecii | PML                                                         |                                      |
| <b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b> | newtropenija, lewkopenija, *newtropenija bid-deni, *tromboċitopenija | anemija, *panċitopenija, *granuloċitopenija                                                                                                                                                                        | disturbi fil-koagulazzjoni, anemija aplastika, anemija emolitika, limfadenopatija |                                                                              | zieda temporanja fil-livelli ta' IgM fis-serum <sup>3</sup> | newtropenija ittardjata <sup>3</sup> |

| Klassi tas-sistemi u tal-organi                       | Komuni hafna                                                   | Komuni                                                                                                                 | Mhux komuni                                                                                                                                    | Rari                                           | Rari hafna                                                                                   | Mhux maghrufa                                                           |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>Disturbi fis-sistema immuni</b>                    | reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni <sup>4</sup> , angjoedima | sensittività eċċessiva                                                                                                 |                                                                                                                                                | anafilassi                                     | sindrome tal-lisi tat-tumur, sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokina <sup>4</sup> , marda tas-serum | tromboċito penija 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' rqaq, vażodilatazzjoni, sturdament, ansjetà                          | disġewsja                                                                                                                                      |                                                | newropatija periferali, paraliżi 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, uġigh fil-widnejn                                                                                            |                                                                                                                                                |                                                |                                                                                              | telf tas-smigh <sup>5</sup>                                             |
| <b>Disturbi fil-qalb</b>                              |                                                                | +infart mijokardijaku <sup>4 u 6</sup> , aritmija, +fibrillazzjoni atrijsali, takikardja, +disturb fil-qalb            | +insuffiċjenza ventrikulari tax-xellug, +takikardja supraventrikulari, +takikardja ventrikulari, +angina, +iskemija mijokardijaka, bradikardja | disturbi kardijaċi severi <sup>4 u 6</sup>     | insuffiċjenza tal-qalb <sup>4 u 6</sup>                                                      |                                                                         |
| <b>Disturbi vaskulari</b>                             |                                                                | pressjoni gholja, pressjoni ortostatika baxxa, pressjoni baxxa                                                         |                                                                                                                                                |                                                | vaskulite (primarjament fil-ġilda), vaskulite lewkoċitoklastika                              |                                                                         |
| <b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b> |                                                                | bronkospazmu <sup>4</sup> , marda respiratorja, uġigh fis-sider, qtugħ ta' nifs, żieda fis-soghla, rinite              | ażżma, bronkolite oblitterans, disturb fil-pulmun, ipoxja                                                                                      | marda tal-interstizzju tal-pulmun <sup>7</sup> | insuffiċjenza respiratorja <sup>4</sup>                                                      | infiltrati fil-pulmun                                                   |
| <b>Disturbi gastro-intestinali</b>                    | tqalligh                                                       | rimettar, dijarea, uġigh addominali, disfagġa, stomatite, stitikezza, dispepsja, anoressija, irritazzjoni fil-grizmejn | tkabbir tal-addome                                                                                                                             |                                                | perforazzjoni gastro-intestinali <sup>7</sup>                                                |                                                                         |

| Klassi tas-sistemi u tal-organi                               | Komuni hafna                        | Komuni                                                                                                                                                             | Mhux komuni                 | Rari | Rari hafna                                                                                                                                    | Mhux maghrufa |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>     | ħakk, raxx, <sup>+</sup> alopecja   | urtikarja, ġharaq, ġharaq bil-lejl, <sup>+</sup> disturb fil-ġilda                                                                                                 |                             |      | reazzjonijiet bl-imsiemer severi fil-ġilda, sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi tossika tal-epidermi de (sindrome ta' Lyell) <sup>7</sup> |               |
| <b>Disturbi muskolu-skeltrali u tattessut konnettiv</b>       |                                     | ipertonja, mijalgja, artralġja, uġigh fid-dahar, uġigh fl-ġhonq, uġigh                                                                                             |                             |      |                                                                                                                                               |               |
| <b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>             |                                     |                                                                                                                                                                    |                             |      | insuffiċjenza tal-kliewi <sup>4</sup>                                                                                                         |               |
| <b>Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b> | deni, kesħa, astenja, uġigh ta' ras | uġigh tat-tumur, fwawar, thossok ma' tiflahx, sindrome ta' rih, <sup>+</sup> għeja, <sup>+</sup> tregħid, <sup>+</sup> insuffiċjenza ta' hafna organi <sup>4</sup> | uġigh fis-sit tal-infuzjoni |      |                                                                                                                                               |               |
| <b>Investigazzjonijiet</b>                                    | livelli mnaqqsa ta' IgG             |                                                                                                                                                                    |                             |      |                                                                                                                                               |               |

Għal kull terminu, l-ghadd tal-frekwenza kien ibbażat fuq reazzjonijiet ta' kull grad (minn ħfief sa severi), ħfief għat-termini mmarkati b'"+" fejn l-ghadd tal-frekwenza kien ibbażat biss fuq reazzjonijiet severi (kriterji komuni tat-tossiċità 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-infuzjoni taht. Każijiet fatali rappurtati b'mod rari

<sup>5</sup> sinjali u sintomi ta' newropatija kranjali. Seħħew liżminijiet 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-infuzjoni

<sup>7</sup> inklud każijiet fatali

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

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sinjali u sintomi li jissuġġerixxu reazzjoni relatata mal-infuzjoni kienu rappurtati f'aktar minn 50% tal-pazjenti fi provi kliniċi, u fil-biċċa l-kbira deheru waqt l-ewwel infuzjoni, normalment fl-ewwel ijiem jew sagħtejn. Dawn is-sintomi prinċipalment kienu deni, kesħa u tertir. Sintomi oħra inkludew fwawar, angjoedima, bronkospazmu, rimettar, tqalligh, urtikarja/raxx, għeja, uġigh ta' ras, irritazzjoni fil-ġriżmejn, rinite, ħakk, uġigh, takikardja, pressjoni għolja, pressjoni baxxa, qtugħ ta' nifs, dispepsja, astenja u karatteristiċi tas-sindrome tal-lisi tat-tumur. Reazzjonijiet severi relatati mal-infuzjoni (bħal bronkospazmu, pressjoni baxxa) seħħew f'mhux aktar minn 12% tal-każijiet. Reazzjonijiet oħra rappurtati f'xi każijiet kienu infart mijokardijaku, fibrillazzjoni atrijsali, edima pulmonari u tromboċitopenija riversibbli 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 atrijsali), edima pulmonari, insuffiċjenza ta' hafna organi, sindrome tal-lisi tat-tumur, sindrome tar-reħa ta' citokine, insuffiċjenza tal-kliewi, u insuffiċjenza respiratorja kienu rappurtati 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.

#### *Infjezzjonijiet*

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.

Infjezzjonijiet lokalizzati ta' candida kif ukoll Herpes zoster kienu rrapportati f'incidenza oghla fil-grupp tal-istudji randomised li kien fih rituximab. Infjezzjonijiet severi kienu rrapportati f'madwar 4% tal-pazjenti kkurati b'rituximab b'hala monoterapija. Waqt kura ta' manteniment b'rituximab sa sentejn, kienu osservati frekwenzi globalment oghla ta' infjezzjonijiet, inkluż infjezzjonijiet ta' grad 3 jew 4, meta mqabbel mal-osservazzjoni. Ma kienx hemm tossicità kumulattiva f'termini ta' infjezzjonijiet irrappurtata fuq perjodu ta' kura ta' sentejn. Barra dan, infjezzjonijiet virali serji ohra, 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 b'hala patti minn trapijant ematopoetiku ta' ċelluli staminali. Eżempji ta' dawn l-infjezzjonijiet virali serji huma infjezzjonijiet ikkawżati mill-virus tal-herpes (Cytomegalovirus, Virus tal-Varicella Zoster, 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 sehhew wara l-progressjoni tal-marda u kura mill-ġdid. Kienu rrapportati każijiet ta' riattivazzjoni tal-epatite B, li l-maġġoranza tagħhom sehhew f'pazjenti li rċevew rituximab flimkien ma' kimoterapija ċitotossika. F'pazjenti b'CLL li reġġhet tfaċċat/refrattarja, l-incidenza ta' infjezzjoni ta' epatite B ta' grad 3/4 (riattivazzjoni u infjezzjoni primarja) kienet ta' 2% f'R-FC vs 0% FC. Progressjoni tas-sarkoma ta' Kaposi kienet osservata f'pazjenti esposti għal rituximab b'sarkoma ta' Kaposi eżistenti minn qabel. Dawn il-każijiet sehhew f'indikazzjonijiet mhux approvati u l-maġġoranza tal-pazjenti kienu pożittivi għall-HIV.

#### *Reazzjonijiet ematologiċi avversi*

Fi provi kliniċi b'monoterapija b'rituximab mogħtija għal 4 ġimgħat, anormalitajiet ematologiċi sehhew f'minoranza ta' pazjenti u normalment kienu hinf u reversibbli. Newtropsenja severa (grad 3/4) kienet irrappurtata f'4.2%, anemija f'1.1% u trombocitopenija f'1.7% tal-pazjenti. Waqt kura ta' manteniment b'rituximab sa sentejn, lewkopenija (5% vs 2%, grad 3/4) u newtropsenja (10% vs 4%, grad 3/4) kienu rrapportati f'incidenza oghla meta mqabbel mal-osservazzjoni. L-incidenza ta' trombocitopenija kienet baxxa (< 1%, grad 3/4) u ma kinitx differenti bejn il-gruppi ta' kura. Waqt il-kors ta' kura fi studji b'rituximab flimkien ma' kimoterapija, lewkopenija ta' grad 3/4 (R-CHOP 88% vs CHOP 79%, R-FC 23% vs FC 12%), newtropsenja (R-CVP 24% vs CVP 14%; R-CHOP 97%, vs CHOP 88%, R-FC 30% vs FC 19% f'CLL mhux ikkurata minn qabel), panċitopenija (R-FC 3% vs FC 1% f'CLL mhux ikkurata minn qabel) normalment kienu rrapportati bi frekwenza oghla meta mqabbel ma' kimoterapija waħedha. Madankollu, l-incidenza oghla ta' newtropsenja f'pazjenti kkurati b'rituximab u kimoterapija ma kinitx assoċjata ma' incidenza oghla ta' infjezzjonijiet u infestazzjonijiet meta mqabbel ma' pazjenti kkurati b'kimoterapija waħedha. Studji dwar CLL mhux ikkurata minn qabel u li reġġhet tfaċċat/refrattarja stabbilew li f'sa 25% tal-pazjenti kkurati b'R-FC in-newtropsenja kienet imtawwla (definita b'hala għadd ta' newtrofili li baqa taħt  $1 \times 10^9/L$  bejn jum 24 u jum 42 wara l-aħħar doża) jew sehhew b'bidu ttardjat (definita b'hala għadd ta' newtrofili taħt  $1 \times 10^9/L$  aktar tard minn 42 ġum wara l-aħħar doża f'pazjenti bl-ebda newtropsenja mtawwla minn qabel jew li rkupraw qabel jum 42) wara kura b'rituximab flimkien ma' FC. Ma kienx hemm differenzi rrapportati għall-incidenza ta' anemija. Kienu rrapportati xi każijiet ta' newtropsenja ttardjata li sehhew aktar minn erba' ġimgħat wara l-aħħar infużjoni ta' rituximab. Fl-istudju primarju dwar CLL, pazjent fl-istudju Binet C kien aktar avvenimenti avversi fil-grupp R-FC meta mqabbel mal-grupp FC (R-FC 83% vs. FC 71%). Fl-istudju dwar CLL li reġġhet tfaċċat/refrattarja, kienet irrappurtata trombocitopenija ta' grad 3/4 fi 11% tal-pazjenti fil-grupp ta' R-FC meta mqabbel ma' 9% tal-pazjenti fil-grupp ta' FC.

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

#### *Reazzjonijiet kardjovaskulari avversi*

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

#### *Sistema respiratorja*

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

#### *Disturbi newroloġiċi*

Waqf il-perjodu ta' kura (fażi ta' kura ta' induzzjoni li tinkludi R-CHOP għal mhux aktar minn tmien ċikli), erba' pazjenti (2%) ikkurati b' R-CHOP, kollha b' fatturi ta' riskju kardjovaskulari, kellhom esperjenza ta' incidenti ċerebrovaskulari tromboemboliċi waqt l-ewwel ċiklu ta' kura. Ma kien hemm l-ebda differenza bejn il-gruppi ta' kura fl-inċidenza ta' avvenimenti tromboemboliċi oħra. B' kuntrast, tliet pazjenti (1.5%) fil-grupp ta' CHOP kellhom avvenimenti ċerebrovaskulari li koll seħhew 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 reġġhet tfaċċat/refrattarja (3% R-FC, 3% FC).

Kienu rappurtati każijiet ta' sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES) / sindrome ta' lewkoenċefalopatija posterjuri reversibbli (RPLS). Sinjali u sintomi jinkludu disturbi fil-vista, uġiħ ta' ras, aċċessjonijiet u bidla fl-istat mentali, bi jew mingħajr pressjoni għolja fl-istess waqt. Dijanjosi ta' PRES/RPLS teħtieġ konferma permezz ta' xbihat tal-moħħ. Il-każijiet irrappurtati kellhom fatturi ta' riskju rikonoxxuti għall PRES/RPLS, inkluż il-marda 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 rċewew 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 reġġhet 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 żġħir ta' każijiet spontanji u fil-letteratura ta' ipogammaglobulinemija kienu osservati f' pazjenti pedjatriċi kkurati b' rituximab, f' xi każijiet severi u li jeħtieġu terapija fit-tul ta' sostituzzjoni tal-immunoglobulina. Il-konsegwenzi ta' tnaqqis fit-tul taċ-ċellula B f' pazjenti pedjatriċi mhux magħrufa.

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

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

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

Pazjenti anzjani ( $\geq 65$  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 oghla 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 kombinata*

Pazjenti anzjani ( $\geq 65$  sena):

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

### Sommarju tal-profil ta' sigurtà (artrite rewmatika)

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

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

Il-pazjenti rċewew  $2 \times 1,000$  mg ta' rituximab separati b'intervall ta' ġimagħtejn; flimkien ma' methotrexate (16.25 mg/ġimgħa). L-infuzjonijiet ta' rituximab ngħataw wara infużjoni fil-vini ta' 100 mg methylprednisolone; il-pazjenti rċewew ukoll kura bi prednisone orali għal 15-il jum.

### List ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

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 mniżżla 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'infuzjonijiet 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 tixbah lill-marda tas-serum.

### **Tabella 2      Sommarju ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati fi provi kliniċi jew**

**waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq li sehhew f'pazjenti b'artrite  
reumatika li kienu qed jirċievu rituximab**

| Klassi tas-sistemi u tal-organi                           | Komuni hafna                                                                                                                                                                                                                                     | Komuni                                                                                            | Mhux komuni                                                                                                                                                                                      | Rari                                                                                    | Rari hafna                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>                 | infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, infezzjonijiet fl-apparat urinarju                                                                                                                                                                   | bronkite, sinozite, 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, għeja, uġigh orofaringali, edima periferali, eritema) |                                                                                                   | <sup>3</sup> reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (edima ġeneralizzata, bronkospazmu, tharhir, edima fil-laringi, edima anġjonewrotik a, ħakk ġeneralizzat, anafilassi, reazzjoni anafilattojda) |                                                                                         |                                                                                                  |
| <b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                  | iperkolesterolimja                                                                                |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                         |                                                                                                  |
| <b>Disturbi psikjatriċi</b>                               |                                                                                                                                                                                                                                                  | depressjoni, ansjetà                                                                              |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                         |                                                                                                  |
| <b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>                       | uġigh ta' ras                                                                                                                                                                                                                                    | parastezija, emigranja, sturdament, xjatica                                                       |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                         |                                                                                                  |
| <b>Disturbi fil-qalb</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                  | anġina pectoris, fibrillazzjoni atrijsali, insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardijaku | taħbit mhux normali tal-qalb li ġej mill-atriju                                                  |
| <b>Disturbi gastro-intestinali</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                                  | dyspepsja, dijarea, rifluss gastro-esofagali, ulċeri fil-halq, uġigh fil-parti ta' fuq tal-addome |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                         |                                                                                                  |
| <b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b> |                                                                                                                                                                                                                                                  | alopecja                                                                                          |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                         | nekrolisi tossika tal-epidermide (sindrome ta' Lyell), sindrome ta' Stevens-Johnson <sup>5</sup> |
| <b>Disturbi muskolo-skelettriċi</b>                       |                                                                                                                                                                                                                                                  | artralġia / uġigh muskolo-skelettrali, osteoartrite, bursite                                      |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                         |                                                                                                  |
| <b>Inverżjonijiet</b>                                     | livelli mnaqqsa ta' IgM <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                                             | livelli mnaqqsa ta' IgG <sup>4</sup>                                                              |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                         |                                                                                                  |

<sup>1</sup> Kategorija ta' frekwenza derivata minn valuri tal-laboratorju miġbura bħala parti minn sorveljanza ta' rutina

<sup>2</sup> tal-laboratorju fi provi kliniċi

<sup>3</sup> Kategorija ta' frekwenza derivata minn dejta ta' wara t-tqeghid fis-suq.

<sup>4</sup> Reazzjonijiet li jsejnhu waqt jew sa 24 siegħa wara l-infużjoni. Ara wkoll reazzjonijiet relatati mal-infużjoni taht. IRRs jistgħu jsejnhu bħala riżultat ta' sensitività eċċessiva u/jew tal-mekkanizmu ta' azzjoni.

<sup>5</sup> Inkluz osservazzjonijiet miġbura bħala parti minn sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju.

<sup>6</sup> Inkluz każijiet fatali

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Korsijiet multipli*

Korsijiet multipli ta' kura huma assoċjati ma' profil simili ta' ADR għal dak osservat wara l-ewwel

esponiment. Wara l-ewwel esponiment għal rituximab ir-rata tal-ADRs kollha kienet l-ogħla matul l-ewwel 6 xhur u naqset minn hemm 'il quddiem. Fil-biċċa l-kbira dawn huma magħmula minn IRRs (l-aktar frekwenti matul l-ewwel kors ta' kura), irkadar ta' RA u infezzjonijiet, li kollha kienu aktar frekwenti fl-ewwel 6 xhur ta' kura.

#### *Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni*

Fi studji kliniċi, l-aktar ADRs frekwenti wara t-teħid ta' rituximab kienu IRRs. Fost 3,189 pazjent kkurat b'rituximab, 1,135 (36%) kellhom esperjenza ta' mill-inqas IRR waħda b'733/3,189 (23%) tal-pazjenti li kellhom IRR wara l-ewwel infużjoni tal-ewwel esponiment għal rituximab. L-inċidenza tal-IRR naqset b'infużjonijiet sussegwenti. Fi provi kliniċi inqas minn 1% (17/3189) tal-pazjenti kellhom IRR serja. Fi provi kliniċi ma kien hemm l-ebda IRR ta' CTC ta' Grad 4 u l-ebda mewt minhabba IRRs. Il-proporzjon ta' avvenimenti ta' CTC ta' Grad 3 u ta' IRRs li wasslu għal waqfien naqsu matul il-korsijiet u kienu rari mit-3 kors 'il quddiem. Medikazzjoni minn qabel b'glukokortikoidi fil-vina naqqset b'mod sinifikanti l-inċidenza u s-severità tal-IRR (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Fl-ambjent ta' kura wara t-tqegħid fis-suq kienu rrapportati IRRs severi b'riżultat fatali.

Fi prova maħsuba biex tiġi evalwata s-sigurtà ta' infużjoni aktar mgħagħla ta' rituximab f'pazjenti b'artrite reumatika, pazjenti b'RA attiva b'mod moderat sa sever li ma kellhomx IRR serja waqt jew fi żmien 24 siegħa wara l-ewwel infużjoni studjata tagħhom thallew jirċievu infużjoni fil-vini ta' rituximab fuq sagħtejn. Pazjenti bi storja ta' reazzjoni għall-infużjoni serja għal terapija bijoloġika għal RA ma thallewx jiehdu sehem. L-inċidenza, tipi u severità ta' IRRs kienu konsistenti ma' dak osservat storikament. Ma kinux osservati IRRs serji.

#### *Infezzjonijiet*

Ir-rata globali ta' infezzjoni kienet bejn wieħed u ieħor 94 għal kull 100 sena ta' pazjent fil-pazjenti ttrattati b'rituximab. L-infezzjonijiet kienu fil-biċċa l-kbira minn 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 joħtieġu antibijotiċi IV kienet madwar 4 għal kull 100 sena ta' pazjent. Ir-rata ta' infezzjonijiet serji ma turi l-ebda zieda sinifikanti wara korsijiet multipli ta' rituximab. Waqt provi kliniċi, infezzjonijiet fil-parti t'isfel tal-apparat respiratorju (inkluż pulmonite) kienu rrapportati b'inċidenza simili fil-gruppi b'rituximab meta mqabbel mal-gruppi ta' kontroll.

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

F'pazjenti b'limfoma mhux ta' Hodgkin li qed jirċievu rituximab flimkien ma' kimoterapija ċitotossika, kienu rrapportati 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 hafna f'pazjenti b'artrite reumatika li kienu qed jirċievu rituximab (ara sezzjoni 4.4).

#### *Reazzjonijiet kardjovaskulari avversi*

Reazzjonijiet kardijaċi serji kienu rrapportati 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-placebo. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti li kellhom esperjenza ta' reazzjonijiet kardijaċi (kollha jew serji) ma żiededux matul korsijiet multipli.

#### *Avvenimenti newroloġiċi*

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

### Newtropsenija

Avvenimenti ta' newtropsenija li l-maġġoranza tagħhom kienu temporanji u h'ief jew moderati fis-severità kienu osservati b'kura b'rituximab. Newtropsenija 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 newtropsenija severa.

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

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

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

### Anormalitajiet tal-laboratorju

Ippogammaglobulinimja (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 mizjuda 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' ipogammaglobulinimja kienu osservati f'pazjenti pedjatriċi kkurati b'rituximab, f'xi każijiet severi u li jeħtiġu terapija fit-tul ta' sostituzzjoni tal-immunoglobulina. Il-konsegwenzi ta' tnaqqis fit-tul ta' ċellula B f'pazjenti pedjatriċi mhux magħrufa.

### Summarju tal-Profil tas-Sigurtà (granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika)

Fil-prova klinika dwar granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika, 99 pazjent kienu kkurati b'rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>, darba fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat) u glukokortikoidi (ara sezzjoni 5.1).

### Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

L-ADRs elenkati f'Tabella 3 kienu l-avvenimenti avversi kollha li sehhew b'incidenza ta'  $\geq 5\%$  fil-grupp ta' rituximab.

**Tabella 3** Reazzjonijiet avversi tal-medicina li sehhew wara 6 xhur f' $\geq 5\%$  tal-pazjenti li rċewew rituximab, u bi frekwenza oghla mill-grupp ta' paragon, fl-istudju kliniku pitali

| Sistema tal-Ġisem<br>Reazzjonijiet avversi        | Rituximab<br>(n=99) |
|---------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>         |                     |
| Infezzjoni fil-apparat tal-awrina                 | 7%                  |
| Brucjite                                          | 5%                  |
| Herpes zoster                                     | 5%                  |
| Nażofaringite                                     | 5%                  |
| <b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b> |                     |
| Tromboċitopenija                                  | 7%                  |
| <b>Disturbi fis-sistema immuni</b>                |                     |
| Sindrome ta' reħa ta' ċitokina                    | 5%                  |
| <b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>   |                     |
| Iperkalimja                                       | 5%                  |
| <b>Disturbi psikjatriċi</b>                       |                     |
| Nuqqas ta' rqađ                                   | 14%                 |
| <b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>               |                     |
| Sturdament                                        | 10%                 |

| <b>Sistema tal-Ġisem</b><br><b>Reazzjoni avversa</b>          | <b>Rituximab</b><br><b>(n=99)</b> |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Rogħda                                                        | 10%                               |
| <b>Disturbi vaskulari</b>                                     |                                   |
| Pressjoni għolja                                              | 12%                               |
| Fwawar                                                        | 5%                                |
| <b>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</b>           |                                   |
| Sogħla                                                        | 12%                               |
| Qtugħ ta' nifs                                                | 11%                               |
| Epistassi                                                     | 11%                               |
| Kongestjoni fl-imnieher                                       | 6%                                |
| <b>Disturbi gastro-intestinali</b>                            |                                   |
| Dijarea                                                       | 18%                               |
| Dispepsja                                                     | 6%                                |
| Stitikezza                                                    | 5%                                |
| <b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>     |                                   |
| Akne                                                          | 7%                                |
| <b>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>  |                                   |
| Spazmi fil-muskoli                                            | 18%                               |
| Artralġja                                                     | 13%                               |
| Ugħi ta' dahar                                                | 10%                               |
| Debbulizza fil-muskoli                                        | 5%                                |
| Ugħi muskolo-skelettriku                                      | 5%                                |
| Ugħi fl-estremajiet                                           | 5%                                |
| <b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b> |                                   |
| Edima periferali                                              | 16%                               |
| <b>Investigazzjonijiet</b>                                    |                                   |
| Emoglobina imnaqqsa                                           | 6%                                |

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina magħżula

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

Fil-prova klinika dwar GPA u MPA IRRs kienu definiti bħala kwalunkwe avveniment avvers li seħħ fi żmien 24 siegħa wara infużjoni u li nqas meqjus bħala relatat mal-infużjoni mill-investigaturi fil-popolazzjoni ta' sigurtà. Din għaliq disghin pazjent kienu kkurati b'rituximab u 12% kellhom mill-inqas IRR wiehed. L-IRRIs kollha kienet ta' Grad CTC 1 jew 2. L-IRRIs l-aktar komuni kienu jinkludu sindrome tar-reħa ta' ċirkula, fwawar, irritazzjoni fil-grizmejn, u rogħda. Rituximab ingħata flimkien ma' glukokortikoidi fil-vinj u jistgħu jnaqqsu l-inċidenza u s-severità ta' dawn l-avvenimenti.

##### *Infezzjonijiet*

Fid-99 pazjent fuq rituximab, 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 u 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%.

##### *Tumuri malinni*

L-inċidenza ta' tumuri malinni f'pazjenti kkurati b'rituximab fl-istudju kliniku dwar granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika 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.

##### *Reazzjonijiet kardjovaskulari avversi*

Avvenimenti tal-qalb sehhew 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 rappurtati b'mod frekwenti kienu takikardija (4%) u fibrillazzjoni tal-atriju (3%) (ara sezzjoni 4.4).

#### *Avvenimenti newroloġiċi*

F'kondizzjonijiet awtoimmuni kienu rappurtati każijiet ta' sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*) sindrome ta' lewkoenċefalopatija reversibbli posterjuri (RPLS - *reversible posterior leukoencephalopathy*). Sinjali u sintomi jinkludu disturbi fil-vista, uġiġħ ta' ras, aċċessjonijiet u stat mentali mibdul, bi jew mingħajr pressjoni għolja fl-istess waqt. Dijanjożi ta' PRES/RPLS teħtieġ konferma permezz ta' immaġini tal-moħħ. Il-każijiet irrappurtati kellhom fatturi ta' riskju rikonoxxuti għal PRES/RPLS, inkluż il-marda eżistenti 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 rappurtati f'pazjenti bi granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika li kienu qed jirċievu rituximab fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq.

#### *Ipogammaglobulinimja*

Ipogammaglobulinimja (IgA, IgG jew IgM inqas mil-limitu l-aktar baxxi ta' normal) kienet osservata f'pazjenti bi granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika kkurati b'rituximab. Wara 6 xhur, fil-prova kkontrollata b'attiv, randomised, double-blind, b'aktar minn ċentru wieħed, dwar nuqqas ta' inferjorità, 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. Ma kien hemm l-ebda żieda fir-rata ta' infezzjonijiet globali jew infezzjonijiet serji f'pazjenti b'IgA, IgG jew IgM baxxi.

#### *Newtropsenja*

Fil-prova kkontrollata b'attiv, randomised, double-blind, b'aktar minn ċentru wieħed, dwar nuqqas ta' inferjorità ta' rituximab fi granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika, 24% tal-pazjenti fil-grupp ta' rituximab (kors wieħed) u 23% tal-pazjenti fil-grupp ta' cyclophosphamide żviluppaw newtropsenja ta' CTC grad 3 jew aktar. In newtropsenja ma kinitx assoċjata ma' żieda osservata ta' infezzjoni serja f'pazjenti kkurati b'rituximab. L-effett ta' korsijiet multipli ta' rituximab fuq l-iżvilupp ta' newtropsenja f'pazjenti bi granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika ma kienx studjat fi provi kliniċi.

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

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

#### Rapportar ta' effetti sekondarji suspettati

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

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Esperjenza limitata b'doži oġġla mid-doża approvata tal-formulazzjoni għall-ġoti fil-vini ta' rituximab hija disponibbli minn provi kliniċi fuq il-bnedmin. L-oġġla doża fil-vini ta' rituximab ttestjata fil-bnedmin s'issa hija ta' 5,000 mg (2250 mg/m<sup>2</sup>), ittestjata fi studju b'żieda gradwali fid-doża f'pazjenti b'CLL. Ma kienu identifikati l-ebda sinjali oħra ta' sigurtà.

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

Wara t-tqeghid fis-suq kienu rrapportati hames 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 jixbħu 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

Rituzena huwa prodott mediċinali bijoloġiku simili. Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina 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 limfociti pre-B u B maturi. L-antigen huwa espress fuq > 95% tal-limfomi mhux ta' Hodgkin taċ-ċellula B.

CD20 jinsab kemm fuq ċelluli B normali kif ukoll fuq daww kanċerużi iżda mhux fuq ċelluli staminali ematopoetiċi, ċelluli pro-B, ċelluli tal-plazma 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-plazma bħala antigen liberu u, għaldaqstant, ma jikkompetix għall-irbit tal-antikorp.

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

L-għadd ta' ċelluli B periferali waqfa tant 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 generalment reġa' lura għal-livelli normali fi żmien 12-il xahar wara li tlestiet it-terapija, għalkemm f'xi pazjenti dan jista' jkun aktar (sa hin ta' rkupru medjan ta' 23 xahar wara terapija ta' induzzjoni). F'pazjenti bi granulocitosi b'poliangite jew poliangite mikroskopika, in-numru ta' ċelluli B fid-demem periferali naqas għal < 10 ċelluli/μL wara infużjonijiet ta' rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> kull gimgħtejn 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-gimgħa għal 4 dożi

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-gimgħa għal erba' gimgħat. Ir-rata ta' rispons ġenerali (ORR) fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tigi 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%), oghla f'pazjenti li l-akbar leżjoni tagħhom kienet < 5 cm kontra > 7 cm fl-akbar dijametru (53% kontra 38%), u oghla f'pazjenti li reġġu esperjenzaw il-kimosensittività meta kkumparata ma' dawh li reġġu esperjenzaw il-kimoreżistenza (definita bħala tul ta' rispons ta' < 3 xhur) (50% kontra 22%). ORR f'pazjenti trattati preċedement bi trapjant awtologu tal-mudullun (ABMT) kienet ta' 78% kontra 43% f'pazjenti minghajr ABMT. L-eżatt, is-sess, il-grad tal-limfoma, id-dijanżi inizjali, il-preżenza jew in-nuqqas ta' *bulky disease*, LDH normali jew għoli u l-preżenza ta' mard ekstrasnodali ma kellhomx effett statistikament sinifikanti (it-test eżatt ta' Fisher) fuq ir-rispons għal rituximab. Għet 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-rigress loġistiku f'termini ta' stadji li fiha ġew identifikati l-fatturi segwenti bħala fatturi pronjożi: 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 wiehed, bi grupp wiehed, 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'għabra 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  $\geq 10$  cm 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%) 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 wiehed, bi grupp wiehed, 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 ngħataw 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 ngħata fl-ewwel jum ta' kull ċiklu ta' kura. Total ta' 321 pazjent (162 R-CVP, 159 CVP) irċewew it-terapija u ġew analizzati għall-effikaċja. Iż-żmien medjan ta' visti ta' wara għall-pazjenti kien ta' 53 xahar. R-CVP wassal għal benefiċċju sinifikanti fuq CVP għall-punt finaliprimarju, iż-żmien sal-falliment tal-kura (27 xahar vs. 6.6 xhur,  $p < 0.0001$ , test log-rank). Il-proporzjon ta' pazjenti b'rispons tat-tumur (CR, CRu, PR) kien sinifikattivament oghla ( $p < 0.0001$  test Chi-Square) fil-grupp ta' R-CVP (80.9%) milli fil-grupp ta' CVP (57.2%). Kura b'R-CVP tawwlet b'mod sinifikanti 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 jikkonċerna is-sopravivenza globali wriet differenza klinika sinifikanti ( $p = 0.029$ , test log-rank stratifikat biċ-ċentru): rati ta' sopravivenza wara 53 xahar kienu 80.9% għall-pazjenti fil-grupp ta' R-CVP meta mqabbel ma' 71.1% għall-pazjenti fil-grupp ta'

CVP.

Riżultati minn tliet provi randomised 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-hin kif ukoll fis-sopravivenza globali. Riżultati kruċjali mill-erba' studji kollha huma mqassra f'tabella 4.

**Tabella 4** Sommarju ta' riżultati kruċjali minn erba' studji randomised ta' fażi III li vvalutaw il-benefiċċju ta' rituximab ma' korsijiet differenti ta' kimoterapija f'limfoma follikulari

| Studju         | Kura, N                           | FU Medjan, Xhur | ORR, %   | CR, %    | TTF/PFS/EFS Medjana Xhur                          | Rati ta' OS, %                        |
|----------------|-----------------------------------|-----------------|----------|----------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>M39021</b>  | CVP, 159<br>R-CVP, 162            | 53              | 57<br>81 | 10<br>41 | TTP medjan:<br>14.7<br>33.6<br>P < 0.0001         | 53-xahar<br>71.1<br>80.9<br>p = 0.029 |
| <b>GLSG'00</b> | CHOP, 205<br>R-CHOP, 223          | 18              | 90<br>96 | 17<br>20 | TTF medjan: 2.6 sn n<br>Ma ntlahaqx<br>p < 0.0001 | 18-xahar<br>90<br>95<br>p = 0.016     |
| <b>OSHO-39</b> | MCP, 96<br>R-MCP, 105             | 47              | 75<br>92 | 25<br>50 | PFS medjan: 28.8<br>Ma ntlahaqx<br>p < 0.0001     | 48-xahar<br>74<br>87<br>p = 0.0096    |
| <b>FL2000</b>  | CHVP-IFN, 183<br>R-CHVP-IF N, 175 | 42              | 85<br>94 | 49<br>70 | EFS medjan: 36<br>Ma ntlahaqx<br>p < 0.0001       | 42-xahar<br>84<br>91<br>p = 0.029     |

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

#### Limfoma mhux ta' Hodgkin taċ-ċellula B kbira mxerrda

Fi prova tat-tip open label magħmula b'għażiżi 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). Rituzena kien amministrat fl-ewwel ġurnata taċ-ċiklu ta' kura.

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

L-analiżi tal-parametri sekondarji kollha (rati tar-rispons, sopravivenza mingħajr progressjoni, sopravivenza mingħajr mard, tul taż-żmien tar-rispons) ivverifikat l-effett tal-kura ta' R-CHOP meta kkomparat 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 ekstrasnodali, involvement tal-mudullun), il-proporzjon tar-riskju għal sopravivenza minghajr episodji u ta' sopravivenza ġenerali (R-CHOP ikkumparat ma' CHOP) kienu inqas minn 0.83 u 0.95 rispettivament. R-CHOP ġie assoċjat ma' titjib fir-riżultat kemm f'pazjenti b'riskju baxx kif ukoll f'dawk b'riskju għoli skont l-IPI aġġustat skont l-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-HACA, 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 reġġet 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 cikli jew rituximab flimkien ma' FC (R-FC). Rituximab kien mogħti f'dożaġġ ta' 375 mg/m<sup>2</sup> waqt l-ewwel ciklu ġurnata qabel il-kimoterapija u f'dożaġġ ta' 500 mg/m<sup>2</sup> fl-ewwel ġurnata ta' kull ciklu ta' kura sussegwenti. Pazjenti ma thallewx jidhlu fl-istudju dwar CLL li reġġet tfaċċat/refrattarja jekk kienu kkurati minn qabel b'antikorpi monoklonali jew jekk kienu refrattarji (definit b'ala 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 5a u Tabella 5b) u 552 pazjent (276 R-FC, 276 FC) għall-istudju dwar CLL li reġġet tfaċċat/refrattarja (Tabella 6) kienu analizzati għall-effikaċja.

Fl-istudju primarju, wara żmien ta' osservazzjoni medjan ta' 48.1 xhur, il-PFS medjana kienet ta' 55 xahar fil-grupp ta' R-FC u ta' 33 xahar fil-grupp ta' FC (p < 0.0001, test log-rank). L-analiżi tas-sopravivenza globali wriet benefiċċju sinifikanti ta' kura b'R-FC fuq kimoterapija b'FC waħdu (p = 0.0319, test log-rank) (Tabella 5a). 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 (i.e. stadji Binet A-C) (Tabella 5b).

**Tabella 5a Kura preferita ta' lewkimja limfoċitika kronika**  
**Sommarju tar-riżultati tal-effikaċja għal rituximab flimkien ma' FC vs. FC**  
**wahdu - perijodu medjan ta' osservazzjoni ta' 48.1 xahar**

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

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

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

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

**Tabella 5b Kura preferita ta' lewkimja limfoċitika kronika**  
**Proporzjonijiet ta' periklu ta' sopravivenza minghajr progressjoni skont l-**

### istadju Binet (ITT) - perjodu medjan ta' osservazzjoni ta' 48.1 xahar

| Sopravivenza Minghajr 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 reggħet tfaċċat/refrattarja, s-sopravivenza minghajr 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 6 Kura ta' lewkimja limfoċitika kronika li reggħet tfaċċat/refrattarja – sommarju tar-riżultati tal-effikaċja għal rituximab flimkien ma' FC vs. FC waħda (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 25.3 xhur)**

| Parametru tal-effikaċja                               | Estimu Kaplan-Meier ta' żmien medjan sal-avveniment (xhur) |                |                      | Tnaqqis ta' riskju |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------|----------------------|--------------------|
|                                                       | FC (N = 276)                                               | R-FC (N = 276) | Valur p ta' Log-Rank |                    |
| Sopravivenza minghajr progressjoni (PFS)              | 20.6                                                       | 30.6           | 0.0002               | 35%                |
| Sopravivenza globali                                  | 51.9                                                       | NR             | 0.2874               | 17%                |
| Sopravivenza minghajr avveniment                      | 19.3                                                       | 26.7           | 0.0002               | 36%                |
| Rata ta' rispons (CR, nPR, jew PR)<br>Rati ta' CR     | 58.0%                                                      | 65.9%          | 0.0034               | n.a.               |
|                                                       | 13.0%                                                      | 24.3%          | 0.0007               | n.a.               |
| Tul tar-rispons * Sopravivenza minghajr marda (DFS)** | 27.5                                                       | 39.6           | 0.0252               | 31%                |
|                                                       | 42.2                                                       | 39.6           | 0.8842               | -6%                |
| Żmien sa kura ġdida għal CLL                          | 34.2                                                       | NR             | 0.0024               | 35%                |

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

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

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

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

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

#### Popolazzjoni pedjatrika

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. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

#### Esperjenza klinika fi granulomatosi b'poliangite (ta' Wegener) u poliangite mikroskopika

Total ta' 197 pazjent b'età minn 15-il sena 'l fuq bi granulomatosi b'poliangite attiva b'mod sever (75%) u poliangite mikroskopika (24%) kienu rreġistrati u kkurati fi prova b'paragun attiv,

randomised, double-blind, b'aktar minn ċentru wiehed, 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-ġimgħa għal 4 ġimgħat. 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 iehor) kuljum għal gurnata sa 3 ijiem, segwit minn prednisone orali (1 mg/kg/jum, sa massimu ta' 80 mg/jum). It-tnaqqis bil-mod 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 Punteġġ 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-margni 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 7).

Effikaċja kienet osservata kemm għall-pazjenti b'marda ddijanostikata għall-ewwel darba kif ukoll għal pazjenti b'marda li reġgħet tfaċċat (Tabella 8).

**Tabella 7** Perċentwali ta' pazjenti li kisbu remissjoni kompluta wara 6 xhur (Popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata\*)

|      | Rituximab<br>(n = 99) | Cyclophosphamide<br>(n = 98) | Differenza fil-kura<br>(Rituximab - cyclophosphamide)         |
|------|-----------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Rata | 63.6%                 | 53.1%                        | 10.6%<br>95.1% <sup>b</sup> CI<br>(-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 ohra biex ipattu għall-analizi interim tal-effikaċja

**Tabella 8** Remissjoni kompluta wara 6 xhur skont l-istat tal-marda

|                                          | Rituximab<br>(n = 99) | Cyclophosphamide<br>(n = 98) | Differenza (CI 95%) |
|------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|---------------------|
| <b>Pazjenti kollha</b>                   | n = 99                | n = 98                       |                     |
| <b>Iddijanostikati għall-ewwel darba</b> | n = 48                | n = 48                       |                     |
| <b>B'marda li reġgħet 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 reġgħet 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' erbgħa fil-grupp ta' cyclophosphamide.

*Kura mill-ġdid b'rituximab*

Ibbażat fuq gudiżżju tal-investigatur, 15-il pazjent irċevew it-tieni kors ta' terapija ta' rituximab għall-kura ta' rkadar tal-attività tal-marda li sehh bejn 6 u 18-il xahar wara l-ewwel kors ta' rituximab. Id-dejta limitata mill-prova preżenti tipprekludi kull konklużjoni dwar l-effikaċja ta' korsijiet sussegwenti ta' rituximab f'pazjenti bi granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika.

Terapija immunosoppressiva kontinwa tista' tkun partikolarment xierqa f'pazjenti f'riskju ta' rkadar (jiġifieri bi storja ta' rkadar preċedenti u granulomatosi b'poliangite, jew pazjenti li b'rikostituzzjoni tal-limfoċiti B flimkien ma' PR3-ANCA fil-monitoraġġ). Meta tinkiseb remissjoni b'rituximab, terapija immunosoppressiva kontinwa tista' tiġi kkunsidrata għall-prevenzjoni ta' rikaduta. L-effikaċja u s-sigurtà ta' rituximab bħala terapija ta' manteniment ma ġewx stabbiliti.

#### *Valutazzjonijiet tal-laboratorju*

Total ta' 23/99 (23%) pazjent ikkurat b'rituximab fil-prova kienu pożittivi għal HACA wara 18-il xahar. L-ebda wieħed mid-99 pazjent ikkurat b'rituximab ma kien pożittiv għal HACA meta ġew ittestjati fil-bidu. Ir-rilevanza klinika tal-formazzjoni ta' HACA f'pazjenti kkurati b'rituximab mhux ċara.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Limfoma mhux ta' Hodgkin

Ibbażat fuq analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni f'298 pazjent b'NHL li rċevew infużjonijiet singoli jew multipli ta' rituximab bħala sustanza waħedha jew flimkien ma' terapija CHOP (id-dożi ta' rituximab applikati varjaw minn 100 sa 500 mg/m<sup>2</sup>), l-estimi ta' b'pazjenti tal-popolazzjoni tat-tnehhija mhux speċifika (CL<sub>1</sub>), tat-tnehhija 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 terminali stmata ta' rituximab kienet 22 ġurnata (firxa, 6.1 sa 52 ġurnata). Linja bażi tal-ghadd ta' ċelluli pożittivi għal CD19 u tad-daqs ta' leżjonijiet tat-tumur li jistgħu jitkejju kkontribwixxew għal xi ftit mill-varjabilità fis-CL<sub>2</sub> ta' rituximab fit-tagħrif minn 161 pazjent mogħtija 375 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni fil-vini għal 4 dożi ta' darba fil-ġimgħa. Pazjenti b'ghadd oghla ta' ċelluli pożittivi għal CD19 jew ta' feriti tat-tumur kellhom CL<sub>2</sub> oghla. Madankollu wara l-korrezzjoni għall-ghadd ta' ċelluli pożittivi għal CD19 u għad-daqs tal-leżjonijiet tat-tumur, jifdal komponent kbir ta' varjabilità bejn individwu u iehor għal CL<sub>2</sub>. V<sub>1</sub> varja mal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) u mat-terapija CHOP. Din il-varjabilità f'V<sub>1</sub> (27.1% u 19.0%) ikkontribwita mill-firxa f'BSA (1.33 sa 2.32 m<sup>2</sup>) u mit-terapija CHOP fl-istess waqt, rispettivament, kienet relattivament żgħira. Età, sess, u WHO performance status ma kellhom l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' rituximab. Din l-analiżi tissuggerixxi li agġustament fid-doża ta' rituximab ma' kull ko-varjabbli ttestjat mhux mistenni li jirriżulta fi tnaqqis sinifikanti fil-varjabilità tal-farmakokinetika tiegħu.

Rituximab mogħti f'doża ta' 375 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni fil-vini f'intervalli ta' kull ġimgħa għal 4 dożi lil 203 pazjent b'NHL li qatt ma kienu hadu 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 ġimgħa għal 8 dożi lil 37 pazjent b'NHL, 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' kimoterapija CHOP kien simili għal dak li deher b'rituximab waħdu.

### Lewkimja limfoċitika 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 ciklu għal 5 dozi flimkien ma' fludarabine u cyclophosphamide f'pazjenti b'CLL. C<sub>max</sub> medja (N = 15) kienet ta' 408 µg/mL (firxa, 97-764 µg/mL) wara l-hames 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 ġol-vina ta' rituximab f'doża ta' 1,000 mg, ġimagħtejn 'il bogħod minn xulxin, il-medja tal-half-life terminali kienet ta' 20.8 ġurnata (medda, 8.58 sa 35.9 ġurnata), 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 ġurnata, 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 mhux 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. C<sub>max</sub> 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, C<sub>max</sub> 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. C<sub>max</sub> medja kienet 16 sa 19% oġhla wara t-tieni infużjoni meta mqabbel mal-ewwel infużjoni għaż-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. C<sub>max</sub> medja għal rituximab fis-serum wara l-ewwel infużjoni kienet ta' 170 sa 175 µg/mL għad-doża ta' 2 x 500 mg u 317 sa 370 µg/mL għad-doża ta' 2 x 1,000 mg. C<sub>max</sub> wara t-tieni infużjoni, kienet ta' 207 µg/mL għad-doża ta' 2 x 500 mg u varjat minn 377 sa 386 µg/mL għad-doża ta' 2 x 1,000 mg. Il-half-life medja tat-tneħħija terminali wara t-tieni infużjoni, wara t-tieni kors, kienet ta' 19-il ġurnata għad-doża ta' 2 x 500 mg u varjat minn 21 sa 22 ġurnata għad-doża ta' 2 x 1,000 mg. Il-parametri PK għal rituximab kienu komparabbli tul iż-żewġ korsijiet ta' kura.

Il-parametri farmakokinetiċi (PK) fil-popolazzjoni li rrispondiet b'mod inadegwat għall-mediċini kontra TNF, bl-użu tal-istess reġim ta' dożaġġ (2 x 1,000 mg, IV, ġimagħtejn 'il bogħod minn xulxin), kienu simili b'kontrażazzjoni massima medja fis-serum ta' 369 µg/mL u half-life terminali medja ta' 19.2-il ġurnata.

### Granulomatożi b'poliangite u poliangite mikroskopika

Ibbasat fuq l-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta minn 97 pazjent bi granulomatożi b'poliangite u poliangite mikroskopika li rċevew 375 mg/m<sup>2</sup> rituximab darba fil-ġimgħa għal erba' dozi, il-half-life medjana tal-eliminazzjoni terminali stmata kienet ta' 23 ġurnata (firxa, 9 sa 49 ġurnata). It-tneħħija u l-volum ta' distribuzzjoni medji ta' rituximab kienu ta' 0.313 L/jum (firxa, 0.116 sa 0.726 L/jum) u 4.50 L (firxa 2.25 sa 7.39 L) rispettivament. Il-parametri tal-PK ta' rituximab f'dawn il-pazjenti jidhru simili għal dawk osservati f'pazjenti b'artrite rewmatika.

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

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

Studji dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp ġew imwettqa fuq xadini cynomolgus b'dożi sa 100 mg/kg (kura f'jum 20-50 tat-tqala) u ma wrew l-ebda evidenza ta' tossiċità għall-fetu minhabba rituximab. Madankollu, kien osservat tnaqqis farmakoloġiku dipendenti fuq id-doża taċ-ċelluli B fl-organi limfojdi tal-feti, li ppersista wara t-twelid u kien akkumpanjat bi tnaqqis fil-livell ta' IgG fl-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'xadini cynomolgus ma kinux osservati effetti ta' ħsara fuq l-organi riproduttivi fl-irġiel jew fin-nisa.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Sodium chloride  
Tri-sodium citrate dihydrate  
Polysorbate 80  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

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

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

Kunjett mhux miftuħ  
3 snin

#### Prodott dilwit

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

Minn aspett mikrobjoloġiku, is-soluzzjoni ppreparata għal infużjoni 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 asemiċi kkontrollati u validati.

### **6.4 Rekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna**

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

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

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

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.

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

Rituzena jiġi fornut f'kunjetti sterili, mingħajr preservattivi, mhux piroġeniċi, li jintużaw darba biss.

Nehhi b'mod aseptiku l-ammont neċessarju ta' Rituzena, u iddilwa għal konċentrazzjoni kkalkulata ta' minn 1 sa 4 mg/mL ta' rituximab f'borża tal-infużjoni li jkun fiha, soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mingħajr piroġeni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew 5% D-Glucose fl-ilma. Sabiex thawwad is-soluzzjoni, aqleb il-borża bil-galbu sabiex tevita li tiffurma r-ragħwa. Għandha tingħata attenzjoni sabiex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjonijiet ippreparati. Minhabba li l-prodott mediċinali ma jinkludix l-ebda preservattiv għal kontra l-mikrobi jew sustanzi batterjostatiċi, għandha tiġi osservata teknika aseptika. Prodotti mediċinali parenterali għandhom ikunu spezzjonati viżwalment għal elementi partikulati u għall-bidla fil-kulur 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-lijijiet 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**

EU/1/17/1206/002

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIGDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

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

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

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

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

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rituzena 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 500 mg ta' rituximab.

Kull mL ta' konċentrat fih 10 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' reġġun 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-joni, inkluża l-inattivazzjoni virali speċifika u proċeduri tat-tneħħija.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni.

Likwidu ċar, mingħajr kulur.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

#### Limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL)

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

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

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

#### Lewkimja limfoċitika kronika (CLL)

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

refrattarji għall-kura minn qabel ta' Rituzena flimkien ma' kimoterapija.

Ara sezzjoni 5.1 għal aktar informazzjoni.

#### Granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika

Rituzena, flimkien ma' glukokortikoidi, huwa indikat għall-induzzjoni ta' remissjoni f'pazjenti adulti bi granulomatosi b'poliangite (ta' Wegener) (GPA - *granulomatosis with polyangiitis*) attiva u severa u poliangite mikroskopika (MPA - *microscopic polyangiitis*).

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

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

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

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

F'pazjenti bi granulomatosi b'poliangite (ta' Wegener) jew poliangite mikroskopika, methylprednisolone mogħti fil-vini għal 1 sa 3 ijiem b'doża ta' 1.000 mg kuljum huwa rakkomandat qabel l-ewwel infużjoni ta' Rituzena (l-aħħar doża ta' methylprednisolone tista' tinghata fl-istess jum bħall-ewwel infużjoni ta' Rituzena). Dan għandu jiġi segwit minn prednisone orali 1 mg/kg/jum (mhux aktar minn 80 mg/jum, li għandu jitnaqqas għax-xejn malajr kemm jista' jkun skont il-htieġa klinika) matul u wara kura bi Rituzena.

#### Pożoloġija

##### Limfoma mhux ta' Hodgkin

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

##### Terapija kombinata

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

Rituzena għandha jinghata fl-ewwel ġurnata ta' kull ciklu ta' kimoterapija, wara l-għoti fil-vini tal-komponent glucocorticoid tal-kimoterapija jekk japplika.

##### Monoterapija

- Limfoma follikulari li reġgħet tfaċċat/reżistenti

Id-doża rakkomandata ta' monoterapija bi Rituzena 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-ġisem, mogħtija bħala infużjoni fil-vini darba fil-ġimgħa għal erba' ġimgħat.

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

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

Rituzena 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' Rituzena ma' ġewx stabbiliti flimkien ma' kimoterapiji oħrajn f'limfoma mhux ta' Hodgkin taċ-ċellula B kbira mifruxa.

#### Aġġustamenti fid-doża waqt il-kura

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

#### Lewkimja limfoċitika kronika

Għall-pazjenti b'CLL huwa rakkomandat profilassi b'idratazzjoni adegwata u l-ġhoti ta' urikostatiki minn 48 siegħa qabel il-bidu tat-terapija biex jitnaqqas ir-riskju tas-sindrome tal-lisi tat-tumur. Għall-pazjenti b'CLL li għandhom għadd ta' limfoċiti ta'  $> 25 \times 10^9/L$  huwa rakkomandat li jingħata 100 mg prednisone/prednisolone fil-vini eżatt qabel infużjoni bi Rituzena biex titnaqqas ir-riskju ta' severità ta' reazzjonijiet akuti għall-infużjoni u/jew is-sindrome tar-reħa taċ-ċitokina.

Id-dożaġġ rakkomandat ta' Rituzena flimkien ma' kimoterapija għall-pazjenti mhux ikkurati minn qabel u pazjenti b'marda li reġġhet tfaċċat/refrattarja huwa ta' 375 mg/m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħti f'ġurnata 0 tal-ewwel ċiklu ta' kura segwit minn 500 mg/m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħti fl-ewwel ġurnata ta' kull ċiklu sussegwenti għal total ta' 6 ċikli. Il-kimoterapija għandha tingħata wara infużjoni ta' Rituzena.

#### Granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika

Pazjenti kkurati bi Rituzena għandhom jingħataw il-kartena ta' twissija tal-pazjent ma' kull infużjoni.

Id-dożaġġ rakkomandat ta' Rituzena għal terapija għall-induzzjoni ta' remissjoni ta' granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika hija ta' 375 mg/m<sup>2</sup> tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem, mogħti bħala infużjoni fil-vini darba fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat (total ta' erba' infużjonijiet).

Profilassi ta' pnemonja kkawżata minn *Pneumocystis jiroveci* (PCP - *Pneumocystis jiroveci pneumonia*) hija rakkomandata għall-pazjenti bi granulomatosi b'poliangite jew poliangite mikroskopika matul u wara kura bi Rituzena, kif xieraq.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### Anzjani

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

##### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rituzena fi tfal taħt 18-il sena ma' ġewx stabbiliti. M'hemm l-ebda dejta disponibbli.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

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

Il-pazjenti għandhom jiġu monitorati mill-qrib għad-dehra tas-sindrome tar-reħa taċ-ċitokina (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti li jiżviluppaw evidenza ta' reazzjonijiet severi, speċjalment qtugħ ta' nifs sever, bronkospazmu jew ipoxja għandu jkollhom l-infużjoni 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 għall-infiltrati pulmonari, b'*X-ray* tas-sider. Fil-pazjenti kollha, l-infużjoni m'għandhiex tissokta mill-ġdid qabel is-sintomi kollha jgħaddu għal kollox, u l-valuri tal-

laboratorju u s-sejbiet tal-X-ray tas-sider jirritornaw għan-normal. F'dan iż-żmien l-infużjoni tista' tissokta mill-ġdid, inizjalment b'mhux aktar minn nofs ir-rata preċedenti. Jekk l-istess reazzjonijiet avversi severi jergħu jseħħu għat-tieni darba, għandha tiġi kkunsidrata serjament id-deċiżjoni li titwaqqaf il-kura, skont il-każ.

Reazzjonijiet 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/sieġha; wara l-ewwel 30 minuta, din tista' tiżdied b'żidiet ta' 50 mg/sieġha kull 30 minuta, sa massimu ta' 400 mg/sieġha.

#### Infużjonijiet sussegwenti

#### Indikazzjonijiet kollha

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

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

#### Kontraindikazzjonijiet għall-użu f'limfoma mhux ta' Hodgkin u lewċemija limfocitika kronika

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

Infezzjonijiet attivi, severi (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti fi stat immunokompromess sever.

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

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għall-proteini tal-ġrieden, jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti l-oħra elenkati fi 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**

Sabiex titjieb it-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem tal-kummerċ u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandu jiġi mniżżel (jew imsemmi) b'mod ċar fil-fajl tal-pazjent.

#### Lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML - *Progressive multifocal leukoencephalopathy*)

Il-pazjenti kollha kkurati bi rituximab għall-artrite rewmatika, granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika għandhom jingħataw kartuna ta' twissija tal-pazjent ma' kull infużjoni. Il-kartuna ta' twissija fiha tagħrif importanti dwar is-sigurtà għall-pazjenti dwar il-potenzjal ta' riskju akbar ta' infezzjonijiet, inkluża PML.

Każijiet rari hafna ta' PML fatali kienu rappurtati wara l-użu ta' rituximab. Il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati f'intervalli regolari għal kull sinjal jew sintomu newroloġiku ġdid jew li rkada li jista' jissuġġerixxi PML. Jekk PML tkun issuspettata, aktar dożaġġ għandu jitwaqqaf sakemm PML tiġi eskluża. It-tabib għandu jivvaluta l-pazjent biex jiddetermina jekk is-sintomi humiex indikattivi ta' funzjoni newroloġika hażina, 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 preferibbilment b'kuntrastr, ittestjar tal-fluwidu ċerebrospinali (CSF - *cerebrospinal fluid*) għal DNA tal-virus JC u valutazzjonijiet newroloġiċi ripetuti.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pazjenti b'piż ta' tumor għoli jew b'numru għoli ( $\geq 25 \times 10^9/L$ ) ta' ċelluli malinni fiċ-ċirkolazzjoni

bhal pazjenti b'CLL, li jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' sindrome tar-reħa ta' ċitokina severa ħafna, għandhom jiġu kkurati b'attenzjoni estrema biss. 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 li għandhom x'jaqsmu 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' melħ fil-vini jew bronkodilaturi, 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 anafilattici u reazzjonijiet oħrajn ta' sensitività eċċessiva. B'kuntrast mas-sindrome tar-reħa taċ-ċitokina reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva veri tipikament isehħu f'temp ta' minuti wara l-bidu tal-infużjoni. Għandhom ikunu disponibbli għall-użu immedjat prodotti medikinali għall-kura ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, eż. epinefrina (adrenalina), antistamini u glukokortikoidi, f'każ li jkun hemm reazzjoni allergika waqt l-amministrazzjoni ta' rituximab. Manifestazzjonijiet klinici ta' anafilassi jistgħu jidhru simili għal manifestazzjonijiet klinici tas-sindrome tar-reħa taċ-ċitokina (deskritt aktar 'il fuq). Reazzjonijiet attribwiti għas-sensitività eċċessiva kienu rappurtati li qas spiss minn dawk attribwiti għar-reħa taċ-ċitokina.

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

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

#### *Disturbi fil-qalb*

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

#### *Tossiċitajiet ematoloġiċi*

Għalkemm rituximab m'għad li jkollu effetti mijelosuppressivi 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  $< 75 \times 10^9/L$ , minħabba li l-esperjenza klinika f'din il-popolazzjoni hija limitata. Rituximab ġie użat fuq 21 pazjent li għaddew minn trapiant awtologu tal-mudullun tal-għadam u gruppi f'riskju oħrajn bil-funzjoni tal-mudullun presuntivament 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'għad li jkollu effetti jingħata lill-pazjenti b'infezzjoni attiva, severa (eż. tuberkułosi, sepsi u infezzjonijiet opportunistiċi, ara sezzjoni 4.3).

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

F'individwi li kienu qed jirċievu rituximab kienu rappurtati 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 wieħed f'pazjenti b'CLL li reġgħet

tfaccat/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 kumplimentati minn markaturi xierqa oħra skont il-linji gwida lokali. Pazjenti b'marda attiva tal-epatite B m'għandhomx jiġu kkurati bi rituximab. Pazjenti b'seroloġija pożittiva għall-epatite B (HBsAg jew HBcAb) għandhom jikkonsultaw esperti tal-mard tal-fwied qabel ma tinbeda l-kura u għandhom jiġu mmonitorjati u mmanigjati skont standards mediċi lokali biex tiġi evitata attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B.

Każijiet rari ħafna ta' lewkoencefalopatija 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 rċewew 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 b' NHL ta' grad baxx li rkadat li rċewew 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 simili għal bejn iż-żewġ mardiet iżda dan ma ġiex investigat fi provi kliniċi.

Il-medja tat-titri tal-antikorpi ta' qabel it-terapija kontra s-sistola ta' antigens (*Streptococcus pneumoniae*, influwenza A, ħosba, rubella, varicella) inżamm 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, f'ħud 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.

#### Artrite rewmatika, granulomatozi b'poliangite u poliangite mikroskopika

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

L-użu ta' rituximab mhux rakkomandat f'pazjenti li qatt ma ħadu MTX peress li ma 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 mar-reħa ta' ċitokini u/jew medjaturi kimiċi oħra. Medikazzjoni minn qabel li tikkonsisti minn prodott mediċinali analġeziku/kontra d-deni u prodott mediċinali antistaminiku, għandha dejjem tingħata qabel kull infużjoni ta' rituximab. F'artrite rewmatika, għandha tingħata wkoll medikazzjoni minn qabel bi għalokortikoidi qabel kull infużjoni ta' rituximab sabiex titnaqqas il-frekwenza u s-severità ta' IRRs (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, f'pazjenti b'artrite rewmatika kienu rrapportati IRRs severi b'riżultat fatali. F'artrite rewmatika l-biċċa l-kbira tal-każijiet relatati mal-infużjoni rrapportati fi provi kliniċi kienu ħfief sa moderati fis-severità. L-aktar sintomi komuni kienu reazzjonijiet allergiċi bħal uġiġħ ta' ras, ħakk, irritazzjoni fil-grizmejn, fwawar, raxx, urtikarja, pressjoni għolja, u deni. B'mod ġenerali, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom esperjenza ta' xi reazzjoni għall-infużjoni kien oghla wara l-ewwel infużjoni milli wara t-tieni infużjoni ta' kwalunkwe kors ta' kura. L-inċidenza ta' IRR naqset b'korsijiet sussegwenti (ara sezzjoni 4.8). Ir-reazzjonijiet irrappurtati ġeneralment kienu reversibbli bi tnaqqis fir-rata, jew interruzzjoni, tal-infużjoni ta' rituximab u l-amministrazzjoni ta' medicina kontra d-deni, antistamina, u kultant, ossiġnu, soluzzjoni ta' melħ fil-vini jew bronkodilaturi,

u glukokortikoidi jekk meħtieġ. Issorvelja b'attenzjoni pazjenti b'kondizzjonijiet tal-qalb eżistenti minn qabel u dawk li kellhom esperjenza qabel ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-qalb u l-pulmun. Skont is-severità tal-IRR u l-interventi meħtieġa, waqqaf rituximab temporanjament jew b'mod permanenti. Fil-biċċa l-kbira tal-każi, l-infużjoni tista' titkompla bi tnaqqis ta' 50% fir-rata (eż. minn 100 mg/sieġha sa 50 mg/sieġha) meta s-sintomi jkunu għebugħalkollox.

Għandhom ikunu disponibbli għall-użu immedjat prodotti mediċinali għall-kura ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, eż. epinefrina (adrenalina), antistamini u glukokortikoidi, f'każ li jkun hemm reazzjoni allergika waqt l-amministrazzjoni ta' rituximab.

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

IRRs għall-pazjenti bi granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika kienu simili għal dawk osservati f'pazjenti b'artrite reumatika fi provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8).

#### *Disturbi fil-qalb*

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

#### *Infezzjonijiet*

Ibbażat fuq il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' rituximab u l-għarfien li ċ-ċelluli B għandhom rwol importanti fiż-żamma ta' rispons immuni normali, il-pazjenti jkollhom riskju akbar ta' infezzjoni wara terapija bi rituximab (ara sezzjoni 5.1). Infezzjonijiet serji, fosthom fatalitajiet, jistgħu jseħħu waqt terapija bi rituximab (ara sezzjoni 4.6). Rituximab m'għandux jingħata lil pazjenti b'infezzjoni attiva, severa (eż. tuberkulożi, sepsis u infezzjonijiet opportunistiċi, ara sezzjoni 4.3) jew pazjenti immunokompromessi severament (eż. fejn il-livelli ta' CD4 jew CD8 ikunu baxxi ħafna). It-tobba għandhom jużaw kawtela meta jikkunsidraw l-użu ta' rituximab f'pazjenti bi storja ta' infezzjonijiet rikorrenti jew kroniċi jew b'kundizzjonijiet bażiċi li jistgħu jippredisponu aktar lill-pazjenti għal infezzjoni serja eż. ipogamaglobulinemija (ara sezzjoni 4.8). Huwa rakkomandat li l-livelli ta' immunoglobulina jiġu determinati qabel ma tinbeda l-kura bi rituximab.

Il-pazjenti li irrapportaw 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 rrapportati f'pazjenti b'artrite reumatika, granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika li kienu qed jirċievu rituximab.

Qabel tinbeda l-kura bi rituximab għandu jsir ittestjar għall-virus tal-epatite B (HBV) fil-pazjenti kollha. Tal-inqas dan għandu jinkludi l-istat ta' HBsAg u l-istat ta' HBcAb. Dawn jistgħu jiġu kumplimentati minn markaturi xierqa oħra skont il-linji gwida lokali. Pazjenti b'marda attiva tal-

epatite B m'għandhomx jiġu kkurati bi rituximab. Pazjenti b'seroloġija pożittiva għall-epatite B (HBsAg jew HBcAb) għandhom jikkonsultaw esperti tal-mard tal-fwied qabel ma tinbeda l-kura u għandhom jiġu mmonitorjati u mmanigġjati skont standards mediċi lokali biex tiġi evitata attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B.

#### *Newtropenija ttardjata*

Kejjel in-newtrofili fid-demmm 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 rappurtati 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 jirrevedu l-istat ta' tilqim tal-pazjent u jsegwu l-linji gwida attwali ta' tilqim qabel terapija bi rituximab. It-tilqim għandu jtkompla tal-inqas 4 ġimgħat qabel l-ewwel għali ta' rituximab.

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

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

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

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

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

Hemm tagħrif limitat minn-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 terapija 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) l-informazzjoni preżenti jidher li ma tissuggerixxix riskju akbar ta' tumuri malinni. Izda, attwalment il-possibbiltà ta' riskju għall-iżvilupp ta' tumuri solidi ma jistax jiġi eskluż.

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

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

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

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

Pazjenti b'*titres* ta' antikorpi umani ta' kontra l-grieden jew antikorpi anti-kimeriċi umani (HAMA/HACA) jista' jkollhom reazzjonijiet allergiċi jew ta' sensittività eċċessiva meta trattati b'antikorpi monoklonali dijanjostiċi jew terapewtiċi oħrajn.

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

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Kontraċezzjoni fl-irgiel u n-nisa

Minhabba ż-żmien twil li matulu rituximab jinżamm f'pazjenti li għandhom nnaqqas 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-barrieri ta' placenti.

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 limfocitopenija f'xi trabi li twieldu lill-ommijiet esposti għal rituximab waqt it-tqala. Effetti simili kienu osservati fi studji fuq l-annimali (ara sezzjoni 5.3). Għal dawn ir-raġunijiet, jekk il-benefiċċju possibbli ma jkunx aktar mir-riskju potenzjali, rituximab m'għandux jingħata lil nisa tqal.

##### Treddigh

Mhux magħruf jekk rituximab jitneħhiex fil-halib uman. Madanakollu, minhabba li l-IgG matern jitneħha fil-halib uman, u rituximab instab fil-halib ta' xadini li jreddgħu, in-nisa m'għandhomx ireddegħu waqt li jkun 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 farmakoloġika u r-reazzjonijiet avversi rrappurtati sal-lum jissuggerixxu li rituximab m'għandu l-ebda influwenza jew influwenza negligibbli fuq il-kapaċità ta' sewqan u thaddim ta' magni.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà (limfoma mhux ta' Hodgkin u lewkimja limfocitika kronika)

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 b'hala monoterapija (b'hala kura ta' induzzjoni jew kura ta' manteniment wara kura ta' induzzjoni) jew flimkien ma' kimoterapija.

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

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

L-aktar reazzjonijiet avversi serji tal-medicina irrappurtati jew osservati b'mod frekwenti kienu:

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

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 wahdu jew flimkien ma' kimoterapija huma miġbura fil-qosor f'Tabella 1. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mtejjga huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji imniżżla l-ewwel. Il-frekwenzi huma definiti b'hala 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 maghrufa (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

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

**Tabella 1** ADRs irrappurtati fil-provi kliniċi jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq f'pazjenti bil-mard NHL u CLL ikkurati b'rituximab b'hala monoterapija/manteniment jew flimkien ma' kimoterapija

| Klassi tas-sistemi u tal-organi                   | Komuni hafna                                                         | Komuni                                                                                                                                                                                                             | Mhux komuni                                                                       | Rari                                                                         | Rari hafna                                                  | Mhux maghrufa                        |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>         | infezzjonijiet mill-batterja, infezzjonijiet mill-virus, *bronkite   | serji, *pnewmonja, *infezzjoni bid-deni, *herpes zoster, *infezzjoni fl-apparat respiratorju, infezzjoni mill-moffa, infezzjonijiet b'etjoloġija mhux maghrufa, *bronkite akuta, *sinusite, epatite B <sup>1</sup> |                                                                                   | infezzjoni serja ikkawżata minn virus <sup>2</sup><br>Pneumocystis jirovecii | PML                                                         |                                      |
| <b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b> | newtropenija, lewkopenija, *newtropenija bid-deni, *tromboċitopenija | anemija, *panċitopenija, *granuloċitopenija                                                                                                                                                                        | disturbi fil-koagulazzjoni, anemija aplastika, anemija emolitika, limfadenopatija |                                                                              | zieda temporanja fil-livelli ta' IgM fis-serum <sup>3</sup> | newtropenija ittardjata <sup>3</sup> |

| Klassi tas-sistemi u tal-organi                       | Komuni hafna                                                   | Komuni                                                                                                                  | Mhux komuni                                                                                                                                    | Rari                                           | Rari hafna                                                                                   | Mhux maghrufa                                                           |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>Disturbi fis-sistema immuni</b>                    | reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni <sup>4</sup> , angjoedima | sensittività eċċessiva                                                                                                  |                                                                                                                                                | anafilassi                                     | sindrome tal-lisi tat-tumur, sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokina <sup>4</sup> , marda tas-serum | tromboċito penija 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' rqaq, vażodilatazzjoni, sturdament, ansjetà                           | disġewsja                                                                                                                                      |                                                | newropatija periferali, paraliżi 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, uġigh fil-widnejn                                                                                             |                                                                                                                                                |                                                |                                                                                              | telf tas-smigh <sup>5</sup>                                             |
| <b>Disturbi fil-qalb</b>                              |                                                                | +infart mijokardijaku <sup>4 u 6</sup> , aritmija, +fibrillazzjoni atrijali, takikardja, +disturb fil-qalb              | +insuffiċjenza ventrikulari tax-xellug, +takikardja supraventrikulari, +takikardja ventrikulari, +angina, +iskemija mijokardijaka, bradikardja | disturbi kardijaċi severi <sup>4 u 6</sup>     | insuffiċjenza tal-qalb <sup>4 u 6</sup>                                                      |                                                                         |
| <b>Disturbi vaskulari</b>                             |                                                                | pressjoni gholja, pressjoni ortostatika baxxa, pressjoni baxxa                                                          |                                                                                                                                                |                                                | vaskulite (primarjament fil-ġilda), vaskulite lewkoċitoklastika                              |                                                                         |
| <b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b> |                                                                | bronkospazmu <sup>4</sup> , marda respiratorja, uġigh fis-sider, qtugħ ta' nifs, żieda fis-soghla, rinite               | ażżma, bronkolite obliterans, disturb fil-pulmun, ipoxja                                                                                       | marda tal-interstizzju tal-pulmun <sup>7</sup> | insuffiċjenza respiratorja <sup>4</sup>                                                      | infiltrati fil-pulmun                                                   |
| <b>Disturbi gastro-intestinali</b>                    | tqalligh                                                       | rimettar, dijarea, uġigh addominali, disfagġja, stomatite, stitikezza, dispepsja, anoressija, irritazzjoni fil-grizmejn | tkabbir tal-addome                                                                                                                             |                                                | perforazzjoni gastro-intestinali <sup>7</sup>                                                |                                                                         |

| Klassi tas-sistemi u tal-organi                               | Komuni hafna                        | Komuni                                                                                                                                                             | Mhux komuni                 | Rari | Rari hafna                                                                                                                                    | Mhux maghrufa |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>     | ħakk, raxx, <sup>+</sup> alopecja   | urtikarja, ġharaq, ġharaq bil-lejl, <sup>+</sup> disturb fil-ġilda                                                                                                 |                             |      | reazzjonijiet bl-imsiemer severi fil-ġilda, sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi tossika tal-epidermi de (sindrome ta' Lyell) <sup>7</sup> |               |
| <b>Disturbi muskolu-skeltrali u tattessut konnettiv</b>       |                                     | ipertonja, mijalgja, artralġja, uġigh fid-dahar, uġigh fl-ġhonq, uġigh                                                                                             |                             |      |                                                                                                                                               |               |
| <b>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</b>              |                                     |                                                                                                                                                                    |                             |      | insuffiċjenza tal-kliwi <sup>4</sup>                                                                                                          |               |
| <b>Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b> | deni, kesħa, astenja, uġigh ta' ras | uġigh tat-tumur, fwawar, thossok ma' tiflahx, sindrome ta' rih, <sup>+</sup> għeja, <sup>+</sup> tregħid, <sup>+</sup> insuffiċjenza ta' hafna organi <sup>4</sup> | uġigh fis-sit tal-infuzjoni |      |                                                                                                                                               |               |
| <b>Investigazzjonijiet</b>                                    | livelli mnaqqsa ta' IgG             |                                                                                                                                                                    |                             |      |                                                                                                                                               |               |

Għal kull terminu, l-ghadd tal-frekwenza kien ibbażat fuq reazzjonijiet ta' kull grad (minn ħfief sa severi), ħfief għat-termini mmarkati b'"+" fejn l-ghadd tal-frekwenza kien ibbażat biss fuq reazzjonijiet severi (kriterji komuni tat-tossiċità 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 reġgħet 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-infuzjoni taht. Każijiet fatali rappurtati b'mod rari

<sup>5</sup> sinjali u sintomi ta' newropatija kranjali. Seħħew liżminijiet 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-infuzjoni

<sup>7</sup> inklud każijiet fatali

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

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sinjali u sintomi li jissuġġerixxu reazzjoni relatata mal-infuzjoni kienu rappurtati f'aktar minn 50% tal-pazjenti fi provi kliniċi, u fil-biċċa l-kbira dehru waqt l-ewwel infuzjoni, normalment fl-ewwel ijiem jew sagħtejn. Dawn is-sintomi prinċipalment kienu deni, kesħa u tertir. Sintomi oħra inkludew fwawar, angjoedima, bronkospazmu, rimettar, tqalligh, urtikarja/raxx, għeja, uġigh ta' ras, irritazzjoni fil-ġriżmejn, rinite, ħakk, uġigh, takikardja, pressjoni għolja, pressjoni baxxa, qtugħ ta' nifs, dispepsja, astenja u karatteristiċi tas-sindrome tal-lisi tat-tumur. Reazzjonijiet severi relatati mal-infuzjoni (bħal bronkospazmu, pressjoni baxxa) seħħew f'mhux aktar minn 12% tal-każijiet. Reazzjonijiet oħra rappurtati f'xi każijiet kienu infart mijokardijaku, fibrillazzjoni atriġali, edima pulmonari u tromboċitopenija riversibbli 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 atriġali), edima pulmonari, insuffiċjenza ta' hafna organi, sindrome tal-lisi tat-tumur, sindrome tar-reħa ta' cytokine, insuffiċjenza tal-kliwi, u insuffiċjenza respiratorja kienu rappurtati 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.

#### *Infjezzjonijiet*

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.

Infjezzjonijiet lokalizzati ta' candida kif ukoll Herpes zoster kienu rrapportati f'incidenza oghla fil-grupp tal-istudji randomised li kien fih rituximab. Infjezzjonijiet severi kienu rrapportati f'madwar 4% tal-pazjenti kkurati b'rituximab b'hala monoterapija. Waqt kura ta' manteniment b'rituximab sa sentejn, kienu osservati frekwenzi globalment oghla ta' infjezzjonijiet, inkluż infjezzjonijiet ta' grad 3 jew 4, meta mqabbel mal-osservazzjoni. Ma kienx hemm tossicità kumulattiva f'termini ta' infjezzjonijiet irrappurtata fuq perjodu ta' kura ta' sentejn. Barra dan, infjezzjonijiet virali serji ohra, 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 b'hala patti minn trapjant ematopoetiku ta' ċelluli staminali. Eżempji ta' dawn l-infjezzjonijiet virali serji huma infjezzjonijiet ikkawżati mill-virus tal-herpes (Cytomegalovirus, Virus tal-Varicella Zoster, Virus tal-Herpes Simplex), virus JC (lewkocencefalopatija multifokali progressiva (PML - progressive multifocal leukoencephalopathy)) u virus tal-epatite C. Fi provi kliniċi kienu rrapportati wkoll każijiet ta' PML fatali li sehhew wara l-progressjoni tal-marda u kura mill-ġdid. Kienu rrapportati każijiet ta' riattivazzjoni tal-epatite B, li l-maġġoranza tagħhom sehhew f'pazjenti li rċevew rituximab flimkien ma' kimoterapija ċitotossika. F'pazjenti b'CLL li reġġhet tfaċċat/refrattarja, l-incidenza ta' infjezzjoni ta' epatite B ta' grad 3/4 (riattivazzjoni u infjezzjoni primarja) kienet ta' 2% f'R-FC vs 0% FC. Progressjoni tas-sarkoma ta' Kaposi kienet osservata f'pazjenti esposti għal rituximab b'sarkoma ta' Kaposi eżistenti minn qabel. Dawn il-każijiet sehhew f'indikazzjonijiet mhux approvati u l-maġġoranza tal-pazjenti kienu pożittivi għall-HIV.

#### *Reazzjonijiet ematologiċi avversi*

Fi provi kliniċi b'monoterapija b'rituximab mogħtija għal 4 ġimgħat, anormalitajiet ematologiċi sehhew f'minoranza ta' pazjenti u normalment kienu hinf u reversibbli. Newtropsenja severa (grad 3/4) kienet irrappurtata f'4.2%, anemija f'1.1% u tromboċitopenija f'1.7% tal-pazjenti. Waqt kura ta' manteniment b'rituximab sa sentejn, lewkopenija (5% vs 2%, grad 3/4) u newtropsenja (10% vs 4%, grad 3/4) kienu 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%), newtropsenja (R-CVP 24% vs CVP 14%; R-CHOP 97%, vs CHOP 88%, R-FC 30% vs FC 19% f'CLL mhux ikkurata minn qabel), panċitopenija (R-FC 3% vs FC 1% f'CLL mhux ikkurata minn qabel) normalment kienu rrapportati bi frekwenza oghla meta mqabbel ma' kimoterapija waħedha. Madankollu, l-incidenza oghla ta' newtropsenja f'pazjenti kkurati b'rituximab u kimoterapija ma kinitx assoċjata ma' incidenza oghla ta' infjezzjonijiet u infestazzjonijiet meta mqabbel ma' pazjenti kkurati b'kimoterapija waħedha. Studji dwar CLL mhux ikkurata minn qabel u li reġġhet tfaċċat/refrattarja stabbilew li f'sa 25% tal-pazjenti kkurati b'R-FC in-newtropsenja kienet imtawwla (definita b'hala għadd ta' newtrofili li baqa taħt  $1 \times 10^9/L$  bejn jum 24 u jum 42 wara l-aħħar doża) jew sehhew b'bidu ttardjat (definita b'hala għadd ta' newtrofili taħt  $1 \times 10^9/L$  aktar tard minn 42 ġumata wara l-aħħar doża f'pazjenti bl-ebda newtropsenja mtawwla minn qabel jew li rkupraw qabel jum 42) wara kura b'rituximab flimkien ma' FC. Ma kienx hemm differenzi rrapportati għall-incidenza ta' anemija. Kienu rrapportati xi każijiet ta' newtropsenja ttardjata li sehhew aktar minn erba' ġimgħat wara l-aħħar infużjoni ta' rituximab. Fl-istudju primarju dwar CLL, pazjent fl-istudju Binet C kien aktar avvenimenti avversi fil-grupp R-FC meta mqabbel mal-grupp FC (R-FC 83% vs. FC 71%). Fl-istudju dwar CLL li reġġhet tfaċċat/refrattarja, kienet irrappurtata tromboċitopenija ta' grad 3/4 fi 11% tal-pazjenti fil-grupp ta' R-FC meta mqabbel ma' 9% tal-pazjenti fil-grupp ta' FC.

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

#### *Reazzjonijiet kardjovaskulari avversi*

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

#### *Sistema respiratorja*

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

#### *Disturbi newroloġiċi*

Waqf il-perjodu ta' kura (fażi ta' kura ta' induzzjoni li tinkludi R-CHOP għal mhux aktar minn tmien ċikli), erba' pazjenti (2%) ikkurati b' R-CHOP, kollha b' fatturi ta' riskju kardjovaskulari, kellhom esperjenza ta' incidenti ċerebrovaskulari tromboemboliċi waqt l-ewwel ċiklu ta' kura. Ma kien hemm l-ebda differenza bejn il-gruppi ta' kura fl-inċidenza ta' avvenimenti tromboemboliċi oħra. B' kuntrast, tliet pazjenti (1.5%) fil-grupp ta' CHOP kellhom avvenimenti ċerebrovaskulari li koll seħhew 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 reġġhet tfaċċat/refrattarja (3% R-FC, 3% FC).

Kienu rappurtati każijiet ta' sindrome ta' encefalopatija posterjuri reversibbli (PRES) / sindrome ta' lewkoencefalopatija posterjuri reversibbli (RPLS). Sinjali u sintomi jinkludu disturbi fil-vista, uġiħ ta' ras, aċċessjonijiet u bidla fl-istat mentali, bi jew mingħajr pressjoni għolja fl-istess waqt. Dijanjosi ta' PRES/RPLS teħtieġ konferma permezz ta' xbihat tal-moħħ. Il-każijiet irrappurtati kellhom fatturi ta' riskju rikonoxxuti għall PRES/RPLS, inkluż il-marda 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 rċewew 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 reġġhet 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 żġħir ta' każijiet spontanji u fil-letteratura ta' ipogammaglobulinemija kienu osservati f' pazjenti pedjatriċi kkurati b' rituximab, f' xi każijiet severi u li jeħtieġu terapija fit-tul ta' sostituzzjoni tal-immunoglobulina. Il-konsegwenzi ta' tnaqqis fit-tul taċ-ċellula B f' pazjenti pedjatriċi mhux magħrufa.

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

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

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

Pazjenti anzjani ( $\geq 65$  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 oghla 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 kombinata*

Pazjenti anzjani ( $\geq 65$  sena):

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

### Sommarju tal-profil ta' sigurtà (artrite rewmatika)

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

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

Il-pazjenti rċewew  $2 \times 1,000$  mg ta' rituximab separati b'intervall ta' ġimagħtejn; flimkien ma' methotrexate (16.25 mg/ġimgħa). L-infuzjonijiet ta' rituximab ngħataw wara infużjoni fil-vini ta' 100 mg methylprednisolone; il-pazjenti rċewew ukoll kura bi prednisone orali għal 15-il jum.

### List ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

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 mniżżla 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 tixbah lill-marda tas-serum.

### **Tabella 2      Sommarju ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati fi provi kliniċi jew**

**waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq li sehhew f'pazjenti b'artrite  
reumatika li kienu qed jirċievu rituximab**

| Klassi tas-sistemi u tal-organi                           | 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>         |                                                                                                                                                                                                                                                  | newtrogenija <sup>1</sup>                                                                         |                                                                                                                                                                                                  | newtrogenija ttardjata <sup>2</sup>                                                   | reazzjoni li tixbah lill-marda tas-serum                                                         |
| <b>Disturbi fis-sistema immuni</b>                        | <sup>3</sup> reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni (presjoni għolja, tqalligh, raxx, deni, ħakk, urtikarja, irritazzjoni fil-grizmejn, fwawar pressjoni baxxa, rinite, tertir, takikardija, għeja, uġigh orofaringali, edima periferali, eritema) |                                                                                                   | <sup>3</sup> reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni (edima ġeneralizzata, bronkospazmu, tharhir, edima fil-laringi, edima anġjonewrotik a, ħakk ġeneralizzat, anafilassi, reazzjoni anafilattojda) |                                                                                       |                                                                                                  |
| <b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                  | iperkolesterolimja                                                                                |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                       |                                                                                                  |
| <b>Disturbi psikjatriċi</b>                               |                                                                                                                                                                                                                                                  | depressjoni, ansjetà                                                                              |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                       |                                                                                                  |
| <b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>                       | uġigh ta' ras                                                                                                                                                                                                                                    | parastezija, emigranja, sturdament, xjattika                                                      |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                       |                                                                                                  |
| <b>Disturbi fil-qalb</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                  | aġina pectoris, fibrillazzjoni atrijali, insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardijaku | taħbit mhux normali tal-qalb li ġej mill-atrju                                                   |
| <b>Disturbi gastro-intestinali</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                                  | dyspepsja, dijarea, rifluss gastro-esofagali, ulċeri fil-halq, uġigh fil-parti ta' fuq tal-addome |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                       |                                                                                                  |
| <b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b> |                                                                                                                                                                                                                                                  | alopecja                                                                                          |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                       | nekrolisi tossika tal-epidermide (sindrome ta' Lyell), sindrome ta' Stevens-Johnson <sup>5</sup> |
| <b>Disturbi muskolo-skeletriċi</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                                  | artralġia / uġigh muskolo-skeletrali, osteoartrite, bursite                                       |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                       |                                                                                                  |
| <b>Inverżjonijiet</b>                                     | livelli mnaqqsa ta' IgM <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                                             | livelli mnaqqsa ta' IgG <sup>4</sup>                                                              |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                       |                                                                                                  |

<sup>1</sup> Kategorija ta' frekwenza derivata minn valuri tal-laboratorju miġbura bħala parti minn sorveljanza ta' rutina

tal-laboratorju fi provi kliniċi

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

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

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

<sup>5</sup> Inkluz każijiet fatali

**Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula**

**Korsijiet multipli**

Korsijiet multipli ta' kura huma assoċjati ma' profil simili ta' ADR għal dak osservat wara l-ewwel

esponiment. Wara l-ewwel esponiment għal rituximab ir-rata tal-ADRs kollha kienet l-ogħla matul l-ewwel 6 xhur u naqset minn hemm 'il quddiem. Fil-biċċa l-kbira dawn huma magħmula minn IRRs (l-aktar frekwenti matul l-ewwel kors ta' kura), irkadar ta' RA u infezzjonijiet, li kollha kienu aktar frekwenti fl-ewwel 6 xhur ta' kura.

#### *Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni*

Fi studji kliniċi, l-aktar ADRs frekwenti wara t-teħid ta' rituximab kienu IRRs. Fost 3,189 pazjent kkurat b'rituximab, 1,135 (36%) kellhom esperjenza ta' mill-inqas IRR waħda b'733/3,189 (23%) tal-pazjenti li kellhom IRR wara l-ewwel infużjoni tal-ewwel esponiment għal rituximab. L-inċidenza tal-IRR naqset b'infużjonijiet sussegwenti. Fi provi kliniċi inqas minn 1% (17/3189) tal-pazjenti kellhom IRR serja. Fi provi kliniċi ma kien hemm l-ebda IRR ta' CTC ta' Grad 4 u l-ebda mewt minhabba IRRs. Il-proporzjon ta' avvenimenti ta' CTC ta' Grad 3 u ta' IRRs li wasslu għal waqfien naqsu matul il-korsijiet u kienu rari mit-3 kors 'il quddiem. Medikazzjoni minn qabel b'glukokortikoidi fil-vina naqqset b'mod sinifikanti l-inċidenza u s-severità tal-IRR (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Fl-ambjent ta' kura wara t-tqegħid fis-suq kienu rrapportati IRRs severi b'riżultat fatali.

Fi prova maħsuba biex tiġi evalwata s-sigurtà ta' infużjoni 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 infużjoni studjata tagħhom thallew jirċievu infużjoni fil-vini ta' rituximab fuq sagħtejn. Pazjenti bi storja ta' reazzjoni għall-infużjoni serja għal terapija bijoloġika għal RA ma thallewx jiehdu sehem. L-inċidenza, tipi u severità ta' IRRs kienu konsistenti ma' dak osservat storikament. Ma kinux osservati IRRs serji.

#### *Infezzjonijiet*

Ir-rata globali ta' infezzjoni kienet bejn wieħed u ieħor 94 għal kull 100 sena ta' pazjent fil-pazjenti ttrattati b'rituximab. L-infezzjonijiet kienu fil-biċċa l-kbira minn 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 jgħtiegu antibijotiċi IV kienet madwar 4 għal kull 100 sena ta' pazjent. Ir-rata ta' infezzjonijiet serji ma turi l-ebda zieda sinifikanti wara korsijiet multipli ta' rituximab. Waqt provi kliniċi, infezzjonijiet fil-parti t'isfel tal-apparat respiratorju (inkluż pulmonite) kienu rrapportati b'inċidenza simili fil-gruppi b'rituximab meta mqabbel mal-gruppi ta' kontroll.

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

F'pazjenti b'limfoma mhux ta' Hodgkin li qed jirċievu rituximab flimkien ma' kimoterapija ċitotossika, kienu rrapportati 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 hafna f'pazjenti b'artrite reumatika li kienu qed jirċievu rituximab (ara sezzjoni 4.4).

#### *Reazzjonijiet kardjovaskulari avversi*

Reazzjonijiet kardijaċi serji kienu rrapportati 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-placebo. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti li kellhom esperjenza ta' reazzjonijiet kardijaċi (kollha jew serji) ma żiededux matul korsijiet multipli.

#### *Avvenimenti newroloġiċi*

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

### Newtropsenija

Avvenimenti ta' newtropsenija li l-maġġoranza tagħhom kienu temporanji u h'ief jew moderati fis-severità kienu osservati b'kura b'rituximab. Newtropsenija 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 newtropsenija severa.

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

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

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

### Anormalitajiet tal-laboratorju

Ippogammaglobulinimja (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 mizjuda 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' ipogammaglobulinimja kienu osservati f'pazjenti pedjatriċi kkurati b'rituximab, f'xi każijiet severi u li jeħtiċu terapija fit-tul ta' sostituzzjoni tal-immunoglobulina. Il-konsegwenzi ta' tnaqqis fit-tul ta' ċellula B f'pazjenti pedjatriċi mhux magħrufa.

### Summarju tal-Profil tas-Sigurtà (granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika)

Fil-prova klinika dwar granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika, 99 pazjent kienu kkurati b'rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>, darba fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat) u glukokortikojdi (ara sezzjoni 5.1).

### Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

L-ADRs elenkati f'Tabella 3 kienu l-avvenimenti avversi kollha li sehhew b'incidenza ta'  $\geq 5\%$  fil-grupp ta' rituximab.

**Tabella 3** Reazzjonijiet avversi tal-medicina li sehhew wara 6 xhur f' $\geq 5\%$  tal-pazjenti li rċewew rituximab, u bi frekwenza oghla mill-grupp ta' paragon, fl-istudju kliniku pitali

| Sistema tal-Ġisem<br>Reazzjonijiet avversi        | Rituximab<br>(n=99) |
|---------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>         |                     |
| Infezzjoni fil-apparat tal-awrina                 | 7%                  |
| Brucella                                          | 5%                  |
| Herpes zoster                                     | 5%                  |
| Nazofaringite                                     | 5%                  |
| <b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b> |                     |
| Tromboċitopenija                                  | 7%                  |
| <b>Disturbi fis-sistema immuni</b>                |                     |
| Sindrome ta' reha ta' ċitokina                    | 5%                  |
| <b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>   |                     |
| Iperkalimja                                       | 5%                  |
| <b>Disturbi psikjatriċi</b>                       |                     |
| Nuqqas ta' rqa                                    | 14%                 |
| <b>Disturbi fis-sistema nervuza</b>               |                     |
| Sturdament                                        | 10%                 |

| <b>Sistema tal-Ġisem</b><br><b>Reazzjoni avversa</b>          | <b>Rituximab</b><br><b>(n=99)</b> |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Rogħda                                                        | 10%                               |
| <b>Disturbi vaskulari</b>                                     |                                   |
| Pressjoni għolja                                              | 12%                               |
| Fwawar                                                        | 5%                                |
| <b>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</b>           |                                   |
| Sogħla                                                        | 12%                               |
| Qtugħ ta' nifs                                                | 11%                               |
| Epistassi                                                     | 11%                               |
| Kongestjoni fl-immieher                                       | 6%                                |
| <b>Disturbi gastro-intestinali</b>                            |                                   |
| Dijarea                                                       | 18%                               |
| Dispepsja                                                     | 6%                                |
| Stitikezza                                                    | 5%                                |
| <b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>     |                                   |
| Akne                                                          | 7%                                |
| <b>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>  |                                   |
| Spazmi fil-muskoli                                            | 18%                               |
| Artralġja                                                     | 13%                               |
| Ugħi ta' dahar                                                | 10%                               |
| Debbulizza fil-muskoli                                        | 5%                                |
| Ugħi muskolo-skelettriku                                      | 5%                                |
| Ugħi fl-estremajiet                                           | 5%                                |
| <b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b> |                                   |
| Edima periferali                                              | 16%                               |
| <b>Investigazzjonijiet</b>                                    |                                   |
| Emoglobina imnaqqsa                                           | 6%                                |

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina magħżula

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

Fil-prova klinika dwar GPA u MPA IRRs kienu definiti bħala kwalunkwe avveniment avvers li seħħ fi żmien 24 siegħa wara infużjoni u li nqas meqjus bħala relatat mal-infużjoni mill-investigaturi fil-popolazzjoni ta' sigurtà. Din għaliq disghin pazjent kienu kkurati b'rituximab u 12% kellhom mill-inqas IRR wiehed. L-IRRIs kollha kien u ta' Grad CTC 1 jew 2. L-IRRIs l-aktar komuni kienu jinkludu sindrome tar-reħa ta' ċirkula, fwawar, irritazzjoni fil-grizmejn, u rogħda. Rituximab ingħata flimkien ma' glukokortikoidi fil-vinj u jistgħu jnaqqsu l-inċidenza u s-severità ta' dawn l-avvenimenti.

##### *Infezzjonijiet*

Fid-99 pazjent fuq rituximab, 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 u 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%.

##### *Tumuri malinni*

L-inċidenza ta' tumuri malinni f'pazjenti kkurati b'rituximab fl-istudju kliniku dwar granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika 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.

##### *Reazzjonijiet kardjovaskulari avversi*

Avvenimenti tal-qalb sehhew 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 rappurtati b'mod frekwenti kienu takikardija (4%) u fibrillazzjoni tal-atriju (3%) (ara sezzjoni 4.4).

#### *Avvenimenti newroloġiċi*

F'kondizzjonijiet awtoimmuni kienu rappurtati każijiet ta' sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*) sindrome ta' lewkoenċefalopatija reversibbli posterjuri (RPLS - *reversible posterior leukoencephalopathy*). Sinjali u sintomi jinkludu disturbi fil-vista, uġiġħ ta' ras, aċċessjonijiet u stat mentali mibdul, bi jew mingħajr pressjoni għolja fl-istess waqt. Dijanjożi ta' PRES/RPLS teħtieġ konferma permezz ta' immaġini tal-moħħ. Il-każijiet irrappurtati kellhom fatturi ta' riskju rikonoxxuti għal PRES/RPLS, inkluż il-marda eżistenti 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 rappurtati f'pazjenti bi granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika li kienu qed jirċievu rituximab fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq.

#### *Ipogammaglobulinimja*

Ipogammaglobulinimja (IgA, IgG jew IgM inqas mil-limitu l-aktar baxxi ta' normal) kienet osservata f'pazjenti bi granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika kkurati b'rituximab. Wara 6 xhur, fil-prova kkontrollata b'attiv, randomised, double-blind, b'aktar minn ċentru wieħed, dwar nuqqas ta' inferjorità, 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. Ma kien hemm l-ebda żieda fir-rata ta' infezzjonijiet globali jew infezzjonijiet serji f'pazjenti b'IgA, IgG jew IgM baxxi.

#### *Newtropsenja*

Fil-prova kkontrollata b'attiv, randomised, double-blind, b'aktar minn ċentru wieħed, dwar nuqqas ta' inferjorità ta' rituximab fi granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika, 24% tal-pazjenti fil-grupp ta' rituximab (kors wieħed) u 23% tal-pazjenti fil-grupp ta' cyclophosphamide żviluppaw newtropsenja ta' CTC grad 3 jew aktar. In newtropsenja ma kinitx assoċjata ma' żieda osservata ta' infezzjoni serja f'pazjenti kkurati b'rituximab. L-effett ta' korsijiet multipli ta' rituximab fuq l-iżvilupp ta' newtropsenja f'pazjenti bi granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika ma kienx studjat fi provi kliniċi.

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

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

#### Rapportar ta' effetti sekondarji suspettati

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

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Esperjenza limitata b'doži oġġla mid-doża approvata tal-formulazzjoni għall-ġoti fil-vini ta' rituximab hija disponibbli minn provi kliniċi fuq il-bnedmin. L-oġġla doża fil-vini ta' rituximab ttestjata fil-bnedmin s'issa hija ta' 5,000 mg (2250 mg/m<sup>2</sup>), ittestjata fi studju b'żieda gradwali fid-doża f'pazjenti b'CLL. Ma kienu identifikati l-ebda sinjali oħra ta' sigurtà.

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

Wara t-tqeghid fis-suq kienu rrapportati hames 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 jixbħu lill-influwenza, b'doża ta' 1.8 g ta' rituximab, u insuffiċjenza respiratorja fatali, b'doża ta' 2 g ta' rituximab.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Rituzena 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 limfociti pre-B u B maturi. L-antigen huwa espress fuq > 95% tal-limfomi mhux ta' Hodgkin taċ-ċellula B.

CD20 jinsab kemm fuq ċelluli B normali kif ukoll fuq daww kanċerużi 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 limfociti B u l-parti Fc tkun tista' tqabba funzjonijiet li jaffettwaw l-immunità sabiex iservu ta' medjatur fil-lisi taċ-ċellula B. Il-mekkanizmi possibbli ta' lisi taċ-ċellula *effector-mediated* jinkludu citotossicità dipendenti mill-komplimentari (CDC) li tirriżulta minn irbit ta' C1q, u citotossicità cellulari dipendenti fuq l-antikorp (ADCC) medjata mir-riċetturi Fcγ, wieħed jew aktar, fuq il-wiċċ tal-granulociti, makrofagi u ċelluli NK. L-irbit ta' Rituximab mal-antigen CD20 fuq il-limfociti B wera wkoll li jwassal għall-mewt taċ-ċelluli permezz ta' apoptosi.

L-għadd ta' ċelluli B periferali waqfa tant 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 generalment reġa' lura għal-livelli normali fi żmien 12-il xahar wara li tlestiet it-terapija, għalkemm f'xi pazjenti dan jista' jkun aktar (sa hin ta' rkupru medjan ta' 23 xahar wara terapija ta' induzzjoni). F'pazjenti bi granulocitosi b'poliangite jew poliangite mikroskopika, in-numru ta' ċelluli B fid-demem periferali naqas għal < 10 ċelluli/μL wara infużjonijiet ta' rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> kull gimgħtejn 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-gimgħa għal 4 dożi

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-gimgħa għal erba' gimgħat. Ir-rata ta' rispons ġenerali (ORR) fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tigi 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 oġġa f'pazjenti b'sottotipi istoloġiċi IWF B, C u D kif

ikkomparati mas-sottotip IWF A (58% kontra 12%), oghla f'pazjenti li l-akbar leżjoni tagħhom kienet < 5 cm kontra > 7 cm fl-akbar dijametru (53% kontra 38%), u oghla f'pazjenti li reġġu esperjenzaw il-kimosensittività meta kkumparata ma' daww li reġġu esperjenzaw il-kimoreżistenza (definita bħala tul ta' rispons ta' < 3 xhur) (50% kontra 22%). ORR f'pazjenti trattati preċedement bi trapjant awtologu tal-mudullun (ABMT) kienet ta' 78% kontra 43% f'pazjenti minghajr ABMT. L-eż, is-sess, il-grad tal-limfoma, id-dijanosi inizjali, il-preżenza jew in-nuqqas ta' *bulky disease*, LDH normali jew għoli u l-preżenza ta' mard ekstrasnodali ma kellhomx effett statistikament sinifikanti (it-test eżatt ta' Fisher) fuq ir-rispons għal rituximab. Għet 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-rigress loġistiku f'termini ta' stadji li fiha ġew identifikati l-fatturi segwenti bħala fatturi pronjożi: 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 wiehed, bi grupp wiehed, 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'għabra 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 cm 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%) 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 wiehed, bi grupp wiehed, 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 ngħataw żewġ korsijiet ta' rituximab qabel ma dahlu u għallhekk 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 jirċewu 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 ngħata fl-ewwel jum ta' kull ċiklu ta' kura. Total ta' 321 pazjent (162 R-CVP, 159 CVP) irċewew it-terapija u ġew analizzati għall-effikaċja. Iż-żmien medjan ta' visti ta' wara għall-pazjenti kien ta' 53 xahar. R-CVP wassal għal benefiċċju sinifikanti fuq CVP għall-punt finaliprimarju, iż-żmien sal-falliment tal-kura (27 xahar vs. 6.6 xhur,  $p < 0.0001$ , test log-rank). Il-proporzjon ta' pazjenti b'rispons tat-tumur (CR, CRu, PR) kien sinifikattivament oghla ( $p < 0.0001$  test Chi-Square) fil-grupp ta' R-CVP (80.9%) milli fil-grupp ta' CVP (57.2%). Kura b'R-CVP tawwlet b'mod sinifikanti 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 jikkonċerna is-sopravivenza globali wriet differenza klinika sinifikanti ( $p = 0.029$ , test log-rank stratifikat biċ-ċentru): rati ta' sopravivenza wara 53 xahar kienu 80.9% għall-pazjenti fil-grupp ta' R-CVP meta mqabbel ma' 71.1% għall-pazjenti fil-grupp ta'

CVP.

Riżultati minn tliet provi randomised 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-hin kif ukoll fis-sopravivenza globali. Riżultati kruċjali mill-erba' studji kollha huma mqassra f'tabella 4.

**Tabella 4** Sommarju ta' riżultati kruċjali minn erba' studji randomised ta' fażi III li vvalutaw il-benefiċċju ta' rituximab ma' korsijiet differenti ta' kimoterapija f'limfoma follikulari

| Studju         | Kura, N                           | FU Medjan, Xhur | ORR, %   | CR, %    | TTF/PFS/EFS Medjana Xhur                          | Rati ta' OS, %                        |
|----------------|-----------------------------------|-----------------|----------|----------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>M39021</b>  | CVP, 159<br>R-CVP, 162            | 53              | 57<br>81 | 10<br>41 | TTP medjan:<br>14.7<br>33.6<br>P < 0.0001         | 53-xahar<br>71.1<br>80.9<br>p = 0.029 |
| <b>GLSG'00</b> | CHOP, 205<br>R-CHOP, 223          | 18              | 90<br>96 | 17<br>20 | TTF medjan: 2.6 sn n<br>Ma ntlahaqx<br>p < 0.0001 | 18-xahar<br>90<br>95<br>p = 0.016     |
| <b>OSHO-39</b> | MCP, 96<br>R-MCP, 105             | 47              | 75<br>92 | 25<br>50 | PFS medjan: 28.8<br>Ma ntlahaqx<br>p < 0.0001     | 48-xahar<br>74<br>87<br>p = 0.0096    |
| <b>FL2000</b>  | CHVP-IFN, 183<br>R-CHVP-IF N, 175 | 42              | 85<br>94 | 49<br>70 | EFS medjan: 36<br>Ma ntlahaqx<br>p < 0.0001       | 42-xahar<br>84<br>91<br>p = 0.029     |

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

#### Limfoma mhux ta' Hodgkin taċ-ċellula B kbira mxerrda

Fi prova tat-tip open label magħmula b'għażiżi każwali, total ta' 399 pazjent anzjani mhux trattati preċedement (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). Rituzena kien amministrat fl-ewwel ġurnata taċ-ċiklu ta' kura.

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

L-analiżi tal-parametri sekondarji kollha (rati tar-rispons, sopravivenza mingħajr progressjoni, sopravivenza mingħajr mard, tul taż-żmien tar-rispons) ivverifikat l-effett tal-kura ta' R-CHOP meta kkomparat 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 minghajr episodji u ta' sopravivenza ġenerali (R-CHOP ikkumparat ma' CHOP) kienu inqas minn 0.83 u 0.95 rispettivament. R-CHOP ġie assoċjat ma' titjib fir-riżultat kemm f'pazjenti b'riskju baxx kif ukoll f'dawk b'riskju għoli skont l-IPI aġġustat skont l-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-HACA, 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 reġġet 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 cikli jew rituximab flimkien ma' FC (R-FC). Rituximab kien mogħti f'dożaġġ ta' 375 mg/m<sup>2</sup> waqt l-ewwel ciklu ġurnata qabel il-kimoterapija u f'dożaġġ ta' 500 mg/m<sup>2</sup> fl-ewwel ġurnata ta' kull ciklu ta' kura sussegwenti. Pazjenti ma thallewx jidhlu fl-istudju dwar CLL li reġġet tfaċċat/refrattarja jekk kienu kkurati minn qabel b'antikorpi monoklonali jew jekk kienu refrattarji (definit b'ala 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 5a u Tabella 5b) u 552 pazjent (276 R-FC, 276 FC) għall-istudju dwar CLL li reġġet tfaċċat/refrattarja (Tabella 6) kienu analizzati għall-effikaċja.

Fl-istudju primarju, wara żmien ta' osservazzjoni medjan ta' 48.1 xhur, il-PFS medjana kienet ta' 55 xahar fil-grupp ta' R-FC u ta' 33 xahar fil-grupp ta' FC (p < 0.0001, test log-rank). L-analiżi tas-sopravivenza globali wriet benefiċċju sinifikanti ta' kura b'R-FC fuq kimoterapija b'FC waħdu (p = 0.0319, test log-rank) (Tabella 5a). 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 (i.e. stadji Binet A-C) (Tabella 5b).

**Tabella 5a** Kura preferita ta' lewkimja limfoċitika kronika  
Sommarju tar-riżultati tal-effikaċja għal rituximab flimkien ma' FC vs. FC  
waħdu - perijodu medjan ta' osservazzjoni ta' 48.1 xahar

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

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

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

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

**Tabella 5b** Kura preferita ta' lewkimja limfoċitika kronika  
Proporzjonijiet ta' periklu ta' sopravivenza minghajr progressjoni skont l-

### istadju Binet (ITT) - perjodu medjan ta' osservazzjoni ta' 48.1 xahar

| Sopravivenza Minghajr 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 reggħet tfaċċat/refrattarja, s-sopravivenza minghajr 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 6 Kura ta' lewkimja limfoċitika kronika li reggħet tfaċċat/refrattarja – sommarju tar-rizultati tal-effikaċja għal rituximab flimkien ma' FC vs. FC waħda (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 25.3 xhur)**

| Parametru tal-effikaċja                               | Estimu Kaplan-Meier ta' żmien medjan sal-avveniment (xhur) |                |                      | Tnaqqis ta' riskju |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------|----------------------|--------------------|
|                                                       | FC (N = 276)                                               | R-FC (N = 276) | Valur p ta' Log-Rank |                    |
| Sopravivenza minghajr progressjoni (PFS)              | 20.6                                                       | 30.6           | 0.0002               | 35%                |
| Sopravivenza globali                                  | 51.9                                                       | NR             | 0.2874               | 17%                |
| Sopravivenza minghajr avveniment                      | 19.3                                                       | 26.7           | 0.0002               | 36%                |
| Rata ta' rispons (CR, nPR, jew PR)<br>Rati ta' CR     | 58.0%                                                      | 65.9%          | 0.0034               | n.a.               |
|                                                       | 13.0%                                                      | 24.3%          | 0.0007               | n.a.               |
| Tul tar-rispons * Sopravivenza minghajr marda (DFS)** | 27.5                                                       | 39.6           | 0.0252               | 31%                |
|                                                       | 42.2                                                       | 39.6           | 0.8842               | -6%                |
| Żmien sa kura ġdida għal CLL                          | 34.2                                                       | NR             | 0.0024               | 35%                |

Rata ta' rispons u rati ta' CR analizzati bl-użu ta' 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, FC, PCM, bendamustine u cladribine) għall-kura ta' pazjenti b'CLL mhux ikkurata minn qabel u/jew li reggħet tfaċċat/refrattarja ukoll urew rati ta' rispons globali għolja b'benefiċċju f'termini ta' rati ta' PFS, għalkemm b'tossiċità kemmxejn ogħla (speċjalment majelotossiċità). Dawn l-istudji jsostnu l-użu ta' rituximab ma' kull kimoterapija.

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

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini nehhiet l-obbligu li jiġu sottomessi r-rizultati tal-istudji b'rituximab fis-subsettijiet kollha tal-popolazzjoni pedjatrika b'limfoma follikulari u lewkimja limfoċitika kronika. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

#### Esperjenza klinika fi granulomatosi b'poliangite (ta' Wegener) u poliangite mikroskopika

Total ta' 197 pazjent b'eà minn 15-il sena 'l fuq bi granulomatosi b'poliangite attiva b'mod sever (75%) u poliangite mikroskopika (24%) kienu rreġistrati u kkurati fi prova b'paragun attiv,

randomised, double-blind, b'aktar minn ċentru wiehed, 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-ġimgħa għal 4 ġimgħat. 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 gurnata sa 3 ijiem, segwit minn prednisone orali (1 mg/kg/jum, sa massimu ta' 80 mg/jum). It-tnaqqis bil-mod 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 Punteġġ 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-margni 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 7).

Effikaċja kienet osservata kemm għall-pazjenti b'marda ddiġanjostikata għall-ewwel darba kif ukoll għal pazjenti b'marda li reġgħet tfaċċat (Tabella 8).

**Tabella 7** Perċentwali ta' pazjenti li kisbu remissjoni kompluta wara 6 xhur (Popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata\*)

|      | Rituximab<br>(n = 99) | Cyclophosphamide<br>(n = 98) | Differenza fil-kura<br>(Rituximab - cyclophosphamide)         |
|------|-----------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Rata | 63.6%                 | 53.1%                        | 10.6%<br>95.1% <sup>b</sup> CI<br>(-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 ohra biex ipattu għall-analizi interim tal-effikaċja

**Tabella 8** Remissjoni kompluta wara 6 xhur skont l-istat tal-marda

|                                           | Rituximab<br>(n = 99) | Cyclophosphamide<br>(n = 98) | Differenza (CI 95%) |
|-------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|---------------------|
| <b>Pazjenti kollha</b>                    | n = 99                | n = 98                       |                     |
| <b>Iddiġanjostikati għall-ewwel darba</b> | n = 48                | n = 48                       |                     |
| <b>B'marda li reġgħet 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>Iddiġanjostikati għall-ewwel darba</b> | 60.4%                 | 64.6%                        | -4.2% (-23.6, 15.3) |
| <b>B'marda li reġgħet 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' erbgħa fil-grupp ta' cyclophosphamide.

*Kura mill-ġdid b'rituximab*

Ibbażat fuq gudiżżju tal-investigatur, 15-il pazjent irċevew it-tieni kors ta' terapija ta' rituximab għall-kura ta' rkadar tal-attività tal-marda li seħh bejn 6 u 18-il xahar wara l-ewwel kors ta' rituximab. Id-dejta limitata mill-prova preżenti tipprekludi kull konklużjoni dwar l-effikaċja ta' korsijiet sussegwenti ta' rituximab f'pazjenti bi granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika.

Terapija immunosoppressiva kontinwa tista' tkun partikolarment xierqa f'pazjenti f'riskju ta' rkadar (jiġifieri bi storja ta' rkadar preċedenti u granulomatosi b'poliangite, jew pazjenti li b'rikostituzzjoni tal-limfoċiti B flimkien ma' PR3-ANCA fil-monitoraġġ). Meta tinkiseb remissjoni b'rituximab, terapija immunosoppressiva kontinwa tista' tiġi kkunsidrata għall-prevenzjoni ta' rikaduta. L-effikaċja u s-sigurtà ta' rituximab bħala terapija ta' manteniment ma ġewx stabbiliti.

#### *Valutazzjonijiet tal-laboratorju*

Total ta' 23/99 (23%) pazjent ikkurat b'rituximab fil-prova kienu pożittivi għal HACA wara 18-il xahar. L-ebda wieħed mid-99 pazjent ikkurat b'rituximab ma kien pożittiv għal HACA meta ġew ittestjati fil-bidu. Ir-rilevanza klinika tal-formazzjoni ta' HACA f'pazjenti kkurati b'rituximab mhux ċara.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Limfoma mhux ta' Hodgkin

Ibbażat fuq analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni f'298 pazjent b'NHL li rċevew infużjonijiet singoli jew multipli ta' rituximab bħala sustanza waħedha jew flimkien ma' terapija CHOP (id-dożi ta' rituximab applikati varjaw minn 100 sa 500 mg/m<sup>2</sup>), l-estimi ta' b'pazjenti tal-popolazzjoni tat-tnehhija mhux speċifika (CL<sub>1</sub>), tat-tnehhija 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 terminali stmata ta' rituximab kienet 22 ġurnata (firxa, 6.1 sa 52 ġurnata). Linja bażi tal-ghadd ta' ċelluli pożittivi għal CD19 u tad-daqs ta' leżjonijiet tat-tumur li jistgħu jitkejju kkontribwixxew għal xi ftit mill-varjabilità fis-CL<sub>2</sub> ta' rituximab fit-tagħrif minn 161 pazjent mogħtija 375 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni fil-vini għal 4 dożi ta' darba fil-ġimgħa. Pazjenti b'ghadd oghla ta' ċelluli pożittivi għal CD19 jew ta' feriti tat-tumur kellhom CL<sub>2</sub> oghla. Madankollu wara l-korrezzjoni għall-ghadd ta' ċelluli pożittivi għal CD19 u għad-daqs tal-leżjonijiet tat-tumur, jifdal komponent kbir ta' varjabilità bejn individwu u iehor għal CL<sub>2</sub>. V<sub>1</sub> varja mal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) u mat-terapija CHOP. Din il-varjabilità f'V<sub>1</sub> (27.1% u 19.0%) ikkontribwita mill-firxa f'BSA (1.33 sa 2.32 m<sup>2</sup>) u mit-terapija CHOP fl-istess waqt, rispettivament, kienet relattivament żgħira. Età, sess, u WHO performance status ma kellhom l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' rituximab. Din l-analiżi tissuggerixxi li agġustament fid-doża ta' rituximab ma' kull ko-varjabbli ttestjat mhux mistenni li jirriżulta fi tnaqqis sinifikanti fil-varjabilità tal-farmakokinetika tiegħu.

Rituximab mogħti f'doża ta' 375 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni fil-vini f'intervalli ta' kull ġimgħa għal 4 dożi lil 203 pazjent b'NHL li qatt ma kienu hadu 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 ġimgħa għal 8 dożi lil 37 pazjent b'NHL, 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' kimoterapija CHOP kien simili għal dak li deher b'rituximab waħdu.

### Lewkimja limfoċitika 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 ciklu għal 5 dozi flimkien ma' fludarabine u cyclophosphamide f'pazjenti b'CLL. C<sub>max</sub> medja (N = 15) kienet ta' 408 µg/mL (firxa, 97-764 µg/mL) wara l-hames 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 ġol-vina ta' rituximab f'doża ta' 1,000 mg, ġimagħtejn 'il bogħod minn xulxin, il-medja tal-half-life terminali kienet ta' 20.8 ġurnata (medda, 8.58 sa 35.9 ġurnata), 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 ġurnata, 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 mhux 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. C<sub>max</sub> 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, C<sub>max</sub> 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. C<sub>max</sub> medja kienet 16 sa 19% oġhla wara t-tieni infużjoni meta mqabbel mal-ewwel infużjoni għaż-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. C<sub>max</sub> medja għal rituximab fis-serum wara l-ewwel infużjoni kienet ta' 170 sa 175 µg/mL għad-doża ta' 2 x 500 mg u 317 sa 370 µg/mL għad-doża ta' 2 x 1,000 mg. C<sub>max</sub> wara t-tieni infużjoni, kienet ta' 207 µg/mL għad-doża ta' 2 x 500 mg u varjat minn 377 sa 386 µg/mL għad-doża ta' 2 x 1,000 mg. Il-half-life medja tat-tneħħija terminali wara t-tieni infużjoni, wara t-tieni kors, kienet ta' 19-il ġurnata għad-doża ta' 2 x 500 mg u varjat minn 21 sa 22 ġurnata għad-doża ta' 2 x 1,000 mg. Il-parametri PK għal rituximab kienu komparabbli tul iż-żewġ korsijiet ta' kura.

Il-parametri farmakokinetiċi (PK) fil-popolazzjoni li rrispondiet b'mod inadegwat għall-mediċini kontra TNF, bl-użu tal-istess reġim ta' dożaġġ (2 x 1,000 mg, IV, ġimagħtejn 'il bogħod minn xulxin), kienu simili b'konfermazzjoni massima medja fis-serum ta' 369 µg/mL u half-life terminali medja ta' 19.2-il ġurnata.

### Granulomatożi b'poliangite u poliangite mikroskopika

Ibbasat fuq l-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta minn 97 pazjent bi granulomatożi b'poliangite u poliangite mikroskopika li rċevew 375 mg/m<sup>2</sup> rituximab darba fil-ġimgħa għal erba' dozi, il-half-life medjana tal-eliminazzjoni terminali stmata kienet ta' 23 ġurnata (firxa, 9 sa 49 ġurnata). It-tneħħija u l-volum ta' distribuzzjoni medji ta' rituximab kienu ta' 0.313 L/jum (firxa, 0.116 sa 0.726 L/jum) u 4.50 L (firxa 2.25 sa 7.39 L) rispettivament. Il-parametri tal-PK ta' rituximab f'dawn il-pazjenti jidhru simili għal dawk osservati f'pazjenti b'artrite rewmatika.

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

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

Studji dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp ġew imwettqa fuq xadini cynomolgus b'dożi sa 100 mg/kg (kura f'jum 20-50 tat-tqala) u ma wrew l-ebda evidenza ta' tossiċità għall-fetu minhabba rituximab. Madankollu, kien osservat tnaqqis farmakoloġiku dipendenti fuq id-doża taċ-ċelluli B fl-organi limfojdi tal-feti, li ppersista wara t-twelid u kien akkumpanjat bi tnaqqis fil-livell ta' IgG fl-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 mhumix 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'xadini cynomolgus ma kinux osservati effetti ta' ħsara fuq l-organi riproduttivi fl-irġiel jew fin-nisa.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Sodium chloride  
Tri-sodium citrate dihydrate  
Polysorbate 80  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

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

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

#### Kunjett mhux miftuħ

4 snin

#### Prodott dilwit

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

Minn aspett mikrobjoloġiku, is-soluzzjoni ppreparata għal infużjoni 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 asemiċi kkontrollati u validati.

### **6.4 Rekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna**

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

Għall-kundizzjonijiet ta' ħzin wara dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara t-taqsim 6.3.

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

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**

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

Nehhi b'mod aseptiku l-ammont neċessarju ta' Rituzena, u iddilwa għal konċentrazzjoni kkalkulata ta' minn 1 sa 4 mg/mL ta' rituximab f'borża tal-infużjoni li jkun fiha, soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mingħajr piroġeni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew 5% D-Glucose fl-ilma. Sabiex thawwad is-soluzzjoni, aqleb il-borża bil-galbu sabiex tevita li tiffurma r-ragħwa. Għandha tingħata attenzjoni sabiex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjonijiet ippreparati. Minhabba li l-prodott mediċinali ma jinkludix l-ebda preservattiv għal kontra l-mikrobi jew sustanzi batterjostatiċi, għandha tiġi osservata teknika aseptika. Prodotti mediċinali parenterali għandhom ikunu spezzjonati viżwalment għal elementi partikulati u għall-bidla fil-kulur 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-lijiet 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**

EU/1/17/1206/001

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIGDID 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/>

## **ANNESS II**

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

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

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bioloġika attiva

CELLTRION Inc.,  
20 Academy-ro 51 beon-gil  
Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Repubblika tal-Korea

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

Biotec Services International Ltd.  
Biotec House, Central Park, Western Avenue  
Bridgend Industrial Estate  
Bridgend, CF31 3RT, Ir-Renju Unit

Units 2100, 2110, 2010, 2120, 2130 and 2500  
Phase 18, Central Park  
Bridgend Industrial Estate  
Bridgend, CF31 3TY, Ir-Renju Unit

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

Fuq il-fuljett ta' taghrif tal-prodott mediċinali għandu jkun neqmi l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

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

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

**Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUC**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà**

Ir-rekwiżiti b'riġi jipprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma minn 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-portaļ elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

• **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fil-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni.

- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq 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 Rituzena huma pprovduti b'dan li ġej:

Informazzjoni dwar il-prodott  
Informazzjoni għat-tabib  
Informazzjoni għall-pazjenti  
Kartuna ta' Twissija għall-pazjent

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

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

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

- Informazzjoni dettaljata dwar ir-riskju ta' infezzjonijiet u PML
- Informazzjoni dwar is-sinjali u sintomi ta' infezzjonijiet, speċjalment PML, u l-htieġa li wiehed għandu 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 Rituzena fl-indikazzjonijiet mhux onkoloġiċi għandha tinkludi l-punti essenzjali li ġejjin:

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

#### Indikazzjonijiet dwar l-onkoloġija:

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

Informazzjoni dwar il-prodott  
Informazzjoni għat-tabib

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

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

L-Informazzjoni għat-tabib u l-Informazzjoni għall-pazjent għandhom jiġu mifthemma mal-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti qabel jitqassmu u l-Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent għandha tiġi inkluża

bhala parti mill-ippakkjar intern.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

### **ANNES III**

#### **TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

#### **A. TIKKETAR**

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

Rituzena 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni  
Rituximab

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

Kunnett wieħed fih 100 mg ta' rituximab  
1 mL fih 10 mg ta' rituximab

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: sodium chloride, tri-sodium citrate dihydrate, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

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

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

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

Żomm fejn ma jidherx u ma jintlaħaqx mit-tfal

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

JIS

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

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

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

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

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/1/17/1206/002

**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**

Rituzena 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-VOLUME, U/OW PARTI INDIVIDWALI**

(10 mg/mL)  
100 mg / 10 mL

**6. OHRAJN**

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

Rituzena 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni  
Rituximab

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

Kunnett wieħed fih 500 mg ta' rituximab  
1 mL fih 10 mg ta' rituximab

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: sodium chloride, tri-sodium citrate dihydrate, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

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

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

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

Żomm fejn ma jidherx u ma jintlaħaqx mit-tfal

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

JIS

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

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

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

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

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/1/17/1206/001

**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**

Rituzena 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-VOLUME, U/OW PARTI INDIVIDWALI**

(10 mg/mL)  
500 mg / 50 mL

**6. OHRAJN**

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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b><u>Kartuna ta' Twissija ta' Rituzena għall-pazjenti b'mard mhux tal-kanċer</u></b></p> <p><b>Għaliex ingħatajt 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 Rituzena</li> <li>• Liema huma s-sinjali ta' infezzjoni</li> <li>• X'għandek tagħmel jekk taħseb li se taqbddek infezzjoni.</li> </ul> <p>Tinkludi wkoll ismek u isem it-tabib u n-numru tat-telefon fuq in-naħa ta' wara.</p> <p><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 Rituzena.</li> </ul> <p>Żomm din il-kartuna miegħek għal sentejn wara l-aħħar doża tiegħek ta' Rituzena. Dan għaliex l-effetti sekondarji jistgħu jiżviluppaw diversi xhur wara l-kura.</p> <p><b>Meta m'għandi naha Rituzena?</b></p> <p>Tihux Rituzena jekk ikollok infezzjoni attiva jew problema serja bis-sistema immuni tiegħek.</p> <p>Għid lit-tabib jew lill-infermier jekk qed tiehu jew haadt medicini li jistgħu jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek dan jinkludi kimoterapija.</p> <p><b>X'inhu s-sinjali li se taqbddek 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>• Ugiġh bla ma tkun wegġajt</li> <li>• Thossok b'mod ġenerali ma tiflaħx jew mitluq.</li> </ul> | <p><b>X'għandi nkun naf aktar?</b></p> <p>B'mod rari Rituzena 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 deġenja fuq naħa waħda tal-ġisem tiegħek</li> <li>- Vista mċajpra jew telf tal-vista.</li> </ul> </li> </ul> <p>Jekk ikollok xi wieried minn dawn, għid lil tabib jew infermier minn afih. Għandek tgħidilhom ukoll dwar il-karta tiegħek bi Rituzena.</p> <p><b>Fejn tista' nikseb aktar informazzjoni</b></p> <p>Ara l-fuljett ta' tagħrif ta' Rituzena għal aktar informazzjoni.</p> <p><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> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                 |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p><b>Jekk ikollok xi wiehed minn dawn, ghid lil tabib jew infermier minnufih.</b></p> <p><b>Ghandek tghidilhom ukoll dwar il-kura tieghek bi Rituzena.</b></p> |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Rituzena 100 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 tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

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

#### F'dan il-fuljett:

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

#### 1. X'inhu Rituzena u għalxiex jintuża

##### X'inhu Rituzena

Rituzena fih is-sustanza attiva "rituximab". Din hija tip ta' proteina msejha "antikorp monoklonali". Din hi maħsuba biex tehel ma' tip ta' ċelluli bojod tad-demm imsejha "Limfoċiti B". Meta jehel mas-superfiċje ta' din iċ-ċellula, rituximab jikkawża li iċ-ċellula tmūt.

##### Għalxiex jintuża Rituzena

Rituzena jista' jintuża għall-kura ta' diversi kundizzjonijiet differenti fl-adulti. It-tabib tiegħek jista' jordna Rituzena għall-kura ta':

##### a) Limfoma Mhux ta' Hodgkin

Din hija marda tat-tessut linfatu (parti mis-sistema immuni) li taffettwa l-Limfoċiti B. Rituzena jista' jingħata wahdu jew flimkien ma' mediċini oħra msejha "kimoterapija".

##### b) Lewkimija limfoċitika kronika

Lewkimija limfoċitika kronika (CLL - *chronic lymphocytic leukaemia*) hija l-aktar forma komuni ta' lewkimija fl-adulti. CLL taffettwa l-limfoċiti B li joriġinaw fil-mudullun tal-għadam u jiżviluppaw fil-għadon tal-limfa. Pazjenti b'CLL għandhom limfoċiti mhux normali żejda, li jakkumulaw fil-biċċa kbira fil-mudullun tal-għadam u fid-demm. Il-firxa ta' dawn il-limfoċiti B mhux normali hija l-kawża tas-sintomi li jista' jkollok. Rituzena flimkien ma' kimoterapija jkisser dawn iċ-ċelluli.

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

Rituzena jintuża biex jikkawża remissjoni f'granulomatosi b'poliangite (li qabel kienet tissejjah granulomatosi ta' Wegener) jew poliangite mikroskopika, fejn jittiehed flimkien ma' kortikosterojdi. 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-kliwi, iżda jistgħu jaffettwaw organi oħrajn ukoll. Limfoċiti B huma involuti fil-kawża ta' dawn il-kundizzjonijiet.

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

### **Tihux Rituzena jekk:**

- inti allergiku għal rituximab, proteini oħrajn li huma simili għal rituximab, jew għal xi ingredjenti oħra ta' din il-medicina (imnizzla f'taqsimha 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 jew poliangite mikroskopika.

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

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Rituzena jekk:

- qatt kellek jew jista' jkun li għandek infezzjoni tal-epatite. Dan huwa minhabba li f'f' każijiet, Rituzena jista' jgħegħel lill-epatite B terġa' ssir attiva, li tista' tkun fatali f'każijiet rari hafna. Pazjenti li xi darba kellhom infezzjoni tal-epatite B se jiġu ċċekkjati bir-reqqa minn tabib tagħhom għal sinjali ta' din l-infezzjoni.
- qatt kellek problemi tal-qalb (bħal angina, palpitazzjonijiet jew insuffiċjenza tal-qalb) jew problemi biex tiegħu n-nifs.

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

### **Jekk għandek granulomatosi b'poliangite jew poliangite mikroskopika għid ukoll lit-tabib tiegħek**

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

### **Tfal u adolexxenti**

Kellek 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. Dan għaliex m'hemmx hafna tagħrif dwar l-użu ta' Rituzena fi tfal u għażaġh.

### **Mediċini oħra u Rituzena**

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

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek:

- jekk qiegħed tiegħu mediċini għall-pressjoni għolja. Għandek mnejn tintalab biex ma tihux dawn il-mediċini l-oħra 12-il siegħa qabel ma tingħata Rituzena. Dan għaliex xi persuni ikollhom tnaqqis fil-pressjoni tagħhom waqt li jkun qiegħed jingħataw Rituzena
- jekk qatt hadt 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), kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Rituzena.

### **Tqala u treditgh**

Ghandek tghid lit-tabib jew lill-infermier tieghek jekk inti tqila, tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Dan ghaliex Rituzena jista' jghaddi mill-placenta u ghandu mnejn jaffettwa lit-tarbija tieghek.

Jekk tista' tohrog tqila, inti u s-sieheb tieghek ghandkom tużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt li tkun qed tuża Rituzena. Ghandek taghmel dan ukoll ghal 12-il xahar wara l-aħħar kura tieghek bi Rituzena.

M'ghandekx tredda' waqt li tkun qed tiġi kkurata bi Rituzena. Barra dan m'ghandekx tredda' ghal 12-il xahar wara l-aħħar kura tieghek bi Rituzena. Dan ghaliex Rituzena jista' jghaddi fil-halib tas-sider.

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

Mhux maghruf jekk Rituzena ghandux effett fuq il-hila tieghek li ssuq jew tuża xi għodda jew magni.

## **3. Kif jinghata Rituzena**

### **Kif jinghata**

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

Inti dejjem se tinghata Rituzena bhala dripp (infużjoni fil-vini).

### **Medicini mogħtija qabel kull għoti ta' Rituzena**

Qabel ma tinghata Rituzena, inti se tinghata medicini oħra (medikazzjoni ta' qabel) sabiex jiġu evitati jew jitnaqqsu l-effetti sekondarji possibbli.

### **Kemm u kemm ta' spiss se tirċievi l-kura tieghek**

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

- *Jekk qed tiegħu Rituzena wahdu*  
Rituzena se jinghatalek darba fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat. Korsijiet ripetuti ta' kura bi Rituzena huma possibbli.
- *Jekk qed tiegħu Rituzena flimkien ma' kimoterapija*  
Rituzena se jinghatalek fl-istess jum tal-kimoterapija tieghek. Din normalment tinghata kull 3 ġimgħat sa 8 darbiet.

#### **b) Jekk qed tiġi kkurat/a għall-lewkimja limfoċitika kronika**

Meta tkun qed tiġi kkurat bi Rituzena flimkien ma' kimoterapija, inti se tirċievi Rituzena kull 28 ġurnata sakemm tkun irċivejt 6 dozi. Il-kimoterapija għandha tinghata wara l-infużjoni ta' Rituzena. It-tabib tieghek se jiddeċiedi jekk għandekx tirċievi kura oħra fl-istess waqt.

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

Kura bi Rituzena tuża erba' infużjonijiet separati mogħtija f'intervalli ta' ġimgħa. Medicina kortikosterojda normalment tinghata permezz ta' injezzjoni qabel il-bidu tal-kura bi Rituzena. Il-medicina kortikosterojda mogħtija mill-halq tista' tinbeda fi kwalunkwe żmien mit-tabib tieghek biex tikura l-kondizzjoni tieghek.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

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

### **Reazzjonijiet għall-infużjoni**

Waqt jew sa l-ewwel sagħtejn mill-ewwel infużjoni inti tista' tiżviluppa deni, dehxa ta' bard u tregħid. B'mod anqas frekwenti, xi pazjenti jista' jkollhom uġigh fis-sit tal-infużjoni, infafet, ħakk, taqligh, gheja, uġigh ta' ras, diffikultajiet tan-nifs, 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 għall-infużjoni jistgħu jmorru għall-aġar. **Għid immedjatament lill-persuna li tkun qiegħda tagħtik l-infużjoni** jekk tiżviluppa xi wiehed minn dawn is-sintomi, billi l-infużjoni għandha mnejn ikollha bżonn tingħata aktar bil-mod jew titwaqqaf. Inti jista' jkollok bżonn ta' kura addizzjonali bħal antistamina jew paracetamol. Meta dawn is-sintomi jmorru jew jitjiebu, l-infużjoni tkun tista' titkompla. Dawn ir-reazzjonijiet huma anqas probabbli li jseħħu wara t-tieni infużjoni. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf il-kura tiegħek bi Rituzena jekk dawn ir-reazzjonijiet ikunu serji.

### **Infezzjonijiet**

**Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok sinjali ta' infezzjoni li jinkludu:**

- deni, sogħla, uġigh fil-grizmejn, ħruq meta tgħaddi l-awrina jew thossok l-għajjef jew ma tiflaħx b'mod ġenerali
- telf ta' memorja, problemi biex taħseb, diffikultà fil-mixi jew telf ta' vista - dawn jistgħu jkunu minhabba infezzjoni serja u rari hafna fil-moħħ, li ġieli kienet fatali (lewkoencefalopatija multifokali progressiva jew PML).

Għandhom mnejn jaqbdur infezzjonijiet b'mod aktar faċli waqt il-kura tiegħek bi Rituzena. Hafna drabi dawn ikunu rjiħat, iżda kien hemm każijiet ta' pneumonja jew infezzjonijiet fl-apparat tal-awina. Dawn huma mnizzla isfel taħt "Effetti sekondarji ohra".

### **Reazzjonijiet fil-ġilda**

Rari hafna, jistgħu jseħħu kondizzjonijiet severi tal-ġilda b'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-ħalq, fil-partijiet ġenitali jew ta' fuq l-għajn, u jista' jkun preżenti d-deni. **Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi.**

### **Effetti sekondarji ohra jinkludu:**

**a) Jekk qed tiġi kkurat għal Lymphoma mhux ta' Hodgkin jew lewkimja limfoċitika kronika**

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

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

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

- infezzjonijiet fid-demmm (sepsi), pneumonja, ħruq ta' Sant Antnin, riħ, infezzjonijiet fit-tubi tal-bronki, infezzjonijiet ikkawżati mill-moffa, infezzjonijiet ta' oriġini mhux magħrufa, infjammazzjoni tas-sinus, epatite B
- għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmm (anemija), għadd baxx ta' ċelluli kollha tad-demmm
- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- livell għoli ta' zokkor fid-demmm, telf ta' piż, nefha fil-wiċċ u fil-ġisem, livelli għolja tal-enzima "lactate dehydrogenase (LDH)" fid-demmm, livelli baxxi ta' kalċju fid-demmm
- sensazzjonijiet mhux tas-soltu fil-ġilda – bħal tneħħim, tingiż, qris, ħruq, thoss bħal dud miexi fuq il-ġilda, sensazzjoni għall-mess imnaqqsa.

- thossok bla sabar, problemi biex torqod
- wiċċek u partijiet oħra tal-ġilda jidheru bħala konsegwenza ta' dilatazzjoni tal-kanali tad-demmm
- thossok sturdut jew ansjuż
- tipproduċi aktar dmugh, problemi fil-kanali tad-dmugh, għajn infjammata (konguntivite)
- żanzin fil-widnejn, uġiġh fil-widnejn
- problemi tal-qalb – bħal attakk ta' qalb u rata tal-qalb irregolari jew mgħaġġla
- pressjoni għolja jew baxxa (pressjoni baxxa speċjalment meta bilwieqfa)
- issikkar tal-muskoli fil-passaġġi tal-arja li jikkawża tħarhir (bronkospazmu), infjammazzjoni, irritazzjoni fil-pulmuni, griżmejn jew sinusitis, qtugħ ta' nifs, imnieher iqattar
- rimettar, dijarea, uġiġh fl-istonku, irritazzjoni jew ulċeri fil-griżmejn u fil-halq, problemi biex tibla', stitikezza, indigestjoni
- disturbi fit-tehid tal-ikel, ma tikolx biżżejjed, li jwasslu għal telf ta' piż
- ħorriqija, zieda fl-għaraq, għaraq bil-lejl
- problemi fil-muskoli – bħal muskoli iebesin, uġiġh fil-ġogi jew fil-muskoli, uġiġh fid-dahar jew fl-għonq
- skonfort ġenerali jew thossok disturbat jew għajjen, roġħda, sinjali tal-impurwenza
- insuffiċjenza ta' ħafna organi.

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

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

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

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

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

- tnaqqis fiċ-ċelluli bojod tad-demmm li ma jsehhx minnufih
- tnaqqas fin-numru ta' plejtlits eżatt wara l-infużjoni – dan jista' jitreġġa' lura, iżda f'każijiet rari jista' jkun fatali
- telf ta' smiġh, telf ta' sensi oħra.

## **b) Jekk 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 (uġiġh biex tgħaddi l-awrina), irjiħat u infezzjonijiet mill-herpes

- reazzjonijiet allergiċi li huma l-aktar probabbli li jseħhu matul infużjoni, iżda jistgħu jseħhu sa 24 siegħa wara infużjoni
- dijarea
- soġġla jew qtugħ ta' nifs
- fsada mill-imnieher
- pressjoni għolja
- uġiġħ fil-gogi 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
- imnieher miżdud
- muskoli iebsin jew juġġħu
- uġiġħ fil-muskoli jew fl-idejn jew saqajn
- numru baxx ta' ċelluli ħomor tad-demem (anemija)
- numru baxx ta' plejtlits fid-demem
- żieda fl-ammont ta' potassium fid-demem
- bidliet fir-ritmu tal-qalb jew il-qalb tħabbat b'mod aktar mgħaġġel minn normal

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

- kundizzjonijiet severi tal-ġilda b'infafet li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Ħmura, ħafna drabi assoċjata ma nfafet, tista' tidher fuq il-ġilda jew fuq membrani mukużi, bħal ġewwa l-ħalq, partijiet ġenitali jew tebqet il-ġhajj, u jista' jkun preżenti d-deni.
- infezzjoni tal-Epatite B terġa' titla'.

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

#### Rapportar tal-effetti sekondarji

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

## **5. Kif taħżen Rituzena**

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

Tuqax 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.

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

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

## **X'fih Rituzena**

- Is-sustanza attiva fi Rituzena hija msejha rituximab. Il-kunnett fih 100 mg ta' rituximab (10 mg/mL). Kull mL ta' konċentrat fih 10 mg ta' rituximab.
- L-ingredjenti l-oħra huma sodium chloride, tri-sodium citrate dihydrate, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

## **Id-dehra ta' Rituzena u l-kontenuti tal-pakkett**

Rituzena huwa soluzzjoni ċara, bla kulur, li tigi fornuta bħala konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni f'kunnett tal-ħġieġ. Pakkett ta' 2 kunjetti.

## **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**

Biotec Services International Ltd.  
Biotec House, Central Park, Western Avenue  
Bridgend Industrial Estate  
Bridgend, CF31 3RT, Ir-Renju Unit

## **U**

Units 2100, 2110, 2010, 2120, 2130 and 2500  
Phase 18, Central Park  
Bridgend Industrial Estate  
Bridgend, CF31 3TY, Ir-Renju Unit

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

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

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

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

**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

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

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

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

**Malta**  
Medical Logistics Ltd.  
Tel: +356 2755 9990

**Nederland**  
Mundipharma Pharmaceuticals B.V

Tel: +49 (0) 69 506029-000

**Eesti**

Orion Pharma Eesti OÜ

Tel: + 372 6 644 550

**Ελλάδα**

BIANEΞ 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

**Dan Valdieta kien rivedut l-ahhar f' XX/SSSS**

**Sor si oħra ta' informazzjoni**

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

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

**Slovenska 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

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Rituzena 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 tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

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

#### F'dan il-fuljett:

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

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

##### X'inhum Rituzena

Rituzena fih is-sustanza attiva "rituximab". Din hija tip ta' proteina msejja "antikorp monoklonali". Din hi maħsuba biex tehel ma' tip ta' ċelluli bojod tad-demm imsejja "Limfoċiti B". Meta jehel mas-superfiċje ta' din iċ-ċellula, rituximab jikkawża li iċ-ċellula tmūt.

##### Għalxiex jintuża Rituzena

Rituzena jista' jintuża għal-kura ta' diversi kundizzjonijiet differenti fl-adulti. It-tabib tiegħek jista' jordna Rituzena għal-kura ta':

##### a) Limfoma Mhux ta' Hodgkin

Din hija marda tat-tessut limfatiċi (parti mis-sistema immuni) li taffettwa l-Limfoċiti B. Rituzena jista' jingħata waħdu jew flimkien ma' mediċini oħra msejja "kimoterapija".

##### b) Leukimja limfoċitika kronika

Leukimja limfoċitika kronika (CLL - *chronic lymphocytic leukaemia*) hija l-aktar forma komuni ta' leukimja fl-adulti. CLL taffettwa l-limfoċiti B li joriġinaw fil-mudullun tal-għadam u jiżviluppaw fil-glandoli tal-limfa. Pazjenti b'CLL għandhom limfoċiti mhux normali żejda, li jakkumulaw fil-biċċa l-kbira fil-mudullun tal-għadam u fid-demm. Il-firxa ta' dawn il-limfoċiti B mhux normali hija l-kawża tas-sintomi li jista' jkollok. Rituzena flimkien ma' kimoterapija jkisser dawn iċ-ċelluli.

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

Rituzena jintuża biex jikkawża remissjoni f'granulomatosi b'poliangite (li qabel kienet tisseejjah 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 jistghu jaffettwaw organi oħrajn

ukoll. Limfoċiti B huma involuti fil-kawża ta' dawn il-kondizzjonijiet.

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

### Tihux Rituzena 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 jew poliangite mikroskopika.

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

### Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

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

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

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

### Tfal u adulti

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata din il-medicina, jekk inti jew it-tifel/tina tiegħek għandkom inqas minn 18-il sena. Dan għaliex m'hemm x hafna tagħrif dwar l-użu ta' Rituzena fi tfal u żgħażaġh.

### Mediċini oħra u Rituzena

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

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek:

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

medicini immunosoppressivi.

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

### **Tqala u treddigh**

Għandek tgħid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Dan għaliex Rituzena 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 Rituzena. Għandek tagħmel dan ukoll għal 12-il xahar wara l-aħħar kura tiegħek bi Rituzena.

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

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

Mhux maghruf jekk Rituzena għandux effett fuq il-hila tiegħek li ssuq jew tuża xi għodda jew magni.

## **3. Kif jingħata Rituzena**

### **Kif jingħata**

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

Inti dejjem se tingħata Rituzena bħala dripp (infużjoni fil-venja).

### **Medicini mogħtija qabel kull għoti ta' Rituzena**

Qabel ma tingħata Rituzena, inti se tingħata medicini 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 Lymphoma mhux ta' Hodgkin**

- *Jekk qed tiegħu Rituzena waħda*  
Rituzena se jingħatalek darbte fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat. Korsijiet ripetuti ta' kura bi Rituzena huma possibbli.
- *Jekk qed tiegħu Rituzena flimkien ma' kimoterapija*  
Rituzena se jingħatalek fl-istess jum tal-kimoterapija tiegħek. Din normalment tingħata kull 3 ġimgħat sa 8 darbte.

#### **b) Jekk qed tiġi kkurat/a għall-lewkimja limfoċitika kronika**

Meta tkun qed tiġi kkurat bi Rituzena flimkien ma' kimoterapija, inti se tirċievi Rituzena kull 28 ġimgħata sakemm tkun irċivejt 6 dozi. Il-kimoterapija għandha tingħata wara l-infużjoni ta' Rituzena. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tirċievi kura oħra fl-istess waqt.

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

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

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

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkekk ma jidhrux f'kulhadd.

Il-bicča l-kbira tal-effetti sekondarji huma hfief ghal moderati iżda xi whud jistghu jkunu serji u jkollhom bżonn ta' kura. Rarament, xi whud minn dawn ir-reazzjonijiet kienu fatali.

### **Reazzjonijiet għall-infużjoni**

Waqt jew sa l-ewwel sagħtejn mill-ewwel infużjoni inti tista' tiżviluppa deni, dehxa ta' bard u tregħid. B'mod anqas frekwenti, xi pazjenti jista' jkollhom uġiħ fis-sit tal-infużjoni, infafet, ħakk, taqligh, għeja, uġiħ ta' ras, diffikultajiet tan-nifs, nefha fl-ilsien jew fil-gerżuma, imnieher iqattar jew jieklok, rimettar, fwawar jew palpitazzjonijiet, attakk ta' qalb jew għadd baxx ta' plejtlits. Jekk għandek ma d tal-qalb jew anġina, dawn ir-reazzjonijiet għall-infużjoni jistghu jmorru għall-agħar. **Għid immedjatament lill-persuna li tkun qieghda tagħtik l-infużjoni** jekk tiżviluppa xi wiehed minn dawn is-sintomi, billi l-infużjoni għandha mnejn ikollha bżonn tingħata aktar bil-mod jew titwaqqaf. Inti jista' jkollok bżonn ta' kura addizzjonali bhal antistamina jew paracetamol. Meta dawn is-sintomi jmorru jew jitjiebu, l-infużjoni tkun tista' titkompla. Dawn ir-reazzjonijiet huma anqas probabbli li jseħhu wara t-tieni infużjoni. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf il-kura tiegħek bi Rituzena jekk dawn ir-reazzjonijiet ikunu serji.

### **Infezzjonijiet**

**Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok sinjali ta' infezzjoni li jinkludu:**

- deni, sogħla, uġiħ fil-grizmejn, hruq meta tgħaddi l-awrina jew thossok dgħajef jew ma tiflaħx b'mod ġenerali
- telf ta' memorja, problemi biex tahseb, diffikultà fil-mind jew telf tal-vista - dawn jistghu jkunu minhabba infezzjoni serja u rari hafna fil-mohħ, li għen kienet fatali (lewkoencefalopatija multifokali progressiva jew PML).

Għandhom mnejn jaqbdur infezzjonijiet b'mod aktar faċli waqt il-kura tiegħek bi Rituzena. Hafna drabi dawn ikunu rjiħat, iżda kien hemm każijiet ta' pnemonja jew infezzjonijiet fl-apparat tal-awina. Dawn huma mniżżla isfel taħt "Effetti sekondarji ohra".

### **Reazzjonijiet fil-ġilda**

Rari hafna, jistghu jseħhu kondizzjonijiet severi tal-ġilda b'infafet li jistghu jkunu ta' periklu għall-hajja. Hmura, hafna drabi assoċjata ma infafet, tista' tidher fuq il-ġilda jew fuq il-membrani mukużi, bhall ġewwa l-ħalq, 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 ohra jinkludu:**

**a) Jekk qed tiġi kura għal Limfoma mhux ta' Hodgkin jew lewkimja limfoċitika kronika**

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

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

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

- infezzjonijiet fid-demmm (sepsi), pnemonja, hruq ta' Sant Antnin, riħ, infezzjonijiet fit-tubi tal-bronki, infezzjonijiet ikkawżati mill-moffa, infezzjonijiet ta' oriġini mhux magħrufa, infjammazzjoni tas-sinus, epatite B
- għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmm (anemija), għadd baxx ta' ċelluli kollha tad-demmm
- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)

- livell għoli ta' zokkor fid-demmm, telf ta' piż, nefha fil-wieċ u fil-ġisem, livelli għolja tal-enzima "lactate dehydrogenase (LDH)" fid-demmm, livelli baxxi ta' kalcju fid-demmm
- sensazzjonijiet mhux tas-soltu fil-ġilda – bħal tneħħim, tingiż, qris, hruq, thoss bħal dud miexi fuq il-ġilda, sensazzjoni għall-mess imnaqqsa.
- thossok bla sabar, problemi biex torqod
- wieċek u partijiet oħra tal-ġilda jidheru bħala konsegwenza ta' dilatazzjoni tal-kanali tad-demmm
- thossok sturdut jew ansjuż
- tipproduċi aktar dmugħ, problemi fil-kanali tad-dmugħ, għajn infjammata (konguntivite)
- żanzin fil-widnejn, uġiġ fil-widnejn
- problemi tal-qalb – bħal attakk ta' qalb u rata tal-qalb irregolari jew mġaġġla
- pressjoni għolja jew baxxa (pressjoni baxxa speċjalment meta bilwieqfa)
- issikkar tal-muskoli fil-passaġġi tal-arja li jikkawża tharhir (bronkospazmu), infjammazzjoni, irritazzjoni fil-pulmuni, griżmejn jew sinusis, qtugħ ta' nifs, imneħher iqattar
- rimettar, dijarea, uġiġ fl-istonku, irritazzjoni jew ulċeri fil-griżmejn u fil-ham, problemi biex tibla', stitikezza, indigestjoni
- disturbi fit-teħid tal-ikel, ma tikolx biżżejjed, li jwasslu għal telf ta' piż
- horriqija, zieda fl-għaraq, għaraq bil-lejl
- problemi fil-muskoli – bħal muskoli iebesin, uġiġ fil-gogi jew fil-muskoli, uġiġ fid-dahar jew fl-għonq
- skonfort ġenerali jew thossok disturbat jew għajjen, roġha, injali tal-influwenza
- insuffiċjenza ta' hafna organi.

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

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

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

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

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

- tnaqqis fiċ-ċelluli bojod tad-demmm li ma jseħħ minnufih
- tnaqqas fin-numru ta' plejtlits eżatt wara l-infużjoni – dan jista' jitreġġa' lura, iżda f'każijiet rari jista' jkun fatali
- telf ta' smiġh, telf ta' sensi oħra.

**b) Jekk 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 (uġiħ biex tghaddi l-awrina), irjihat 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-imnieher
- pressjoni għolja
- uġiħ fil-ġogi jew fid-dahar
- kontrazzjonijiet fil-muskoli jew roġħda
- thossok sturdut
- tregħid (roġħda, ġeneralment fl-idejn)
- diffikultà biex torqod (insomnija)
- 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
- imnieher miżdud
- muskoli iebsin jew juġġħu
- uġiħ fil-muskoli jew fl-idejn jew saqajn
- numru baxx ta' ċelluli ħomor tad-dem (anemija)
- numru baxx ta' plejtlits fid-dem
- żieda fl-ammont ta' potassium fid-dem
- bidliet fir-ritmu tal-qalb jew il-qalb tħabbab b'mod aktar mgħaġġel minn normal

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

- kundizzjonijiet severi tal-ġilda b'infafet li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Ħmura, ħafna drabi assoċjata ma' infafet, tista' tidher fuq il-ġilda jew fuq membrani mukużi, bħal ġewwa l-ħalq, partijiet ġenitali jew tebqet il-ġajin, u jista' jkun preżenti d-deni.
- infezzjoni tal-Epatiti B u C, li tista' tinfexxi b'mod aktar mgħaġġel minn normal

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

#### Rapportar tal-effetti sekondarji

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

### **5. Kif tahzen Rituzena**

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-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Rituzena

- Is-sustanza attiva fi Rituzena hija msejha rituximab. Il-kunjett fih 500 mg ta' rituximab (10 mg/mL). Kull mL ta' konċentrat fih 10 mg ta' rituximab.
- L-ingredjenti l-oħra huma sodium chloride, tri-sodium citrate dihydrate, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

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

Rituzena huwa soluzzjoni ċara, bla kulur, li tigi fornuta bħala konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni f'kunjett tal-ħġieġ. Pakkett ta' kunjett wieħed.

### 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

Biotec Services International Ltd.  
Biotec House, Central Park, Western Avenue  
Bridgend Industrial Estate  
Bridgend, CF31 3RT, Ir-Renju Unit

### U

Units 2100, 2110, 2101, 2120, 2130 and 2500  
Phase 18, Central Park  
Bridgend Industrial Estate  
Bridgend, CF31 3TY, Ir-Renju Unit

Millmount Healthcare Ltd.  
Block 7, City North Business Campus,  
Stamullen, Co. Meath K52 YD60, Irlanda

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

#### België/Belgique/Belgien

Mundipharma CVA  
Tel/Tel: + 32 15 45 1180

#### България

EGIS Bulgaria EOOD  
Тел.: + 359 2 987 6040

#### Česká republika

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

#### Danmark

Orion Pharma A/S

#### Lietuva

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė  
Tel: +370 5 231 4658

#### Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma CVA  
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

#### Magyarország

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

#### Malta

Medical Logistics Ltd.

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**

BIANEΞ 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. Papaellina, Ltd

Τηλ: +357 22 74 1741

**Latvija**

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67613859

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

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

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

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: +351 214 200 230

**România**

Egis Pharmaceuticals PLC Romania

Tel: + 40 21 412 0017

**Slovenija**

OrH 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