

**ANNES I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

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

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ruxience 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Ruxience 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ruxience 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Kull mL fih 10 mg ta' rituximab.  
Kull kunjett ta' 10 mL fih 100 mg ta' rituximab.

Ruxience 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Kull mL fih 10 mg ta' rituximab.  
Kull kunjett ta' 50 mL fih 500 mg ta' rituximab.

Rituximab huwa antikorp monoklonali tal-gurdien/bniedem kimeriku maħdum ġenetikament li jirrappreżenta immunoglobulina glikosilata b'reġjuni kostanti ta' IgG1 tal-bniedem u sekwenzi tar-reġjun varjabbli ta' katina ħafifa u katina tqila tal-gurdien. L-antikorp jiġi prodott minn kultura tas-sospensjoni taċ-ċelloli mammiferi (ovarju tal-ħamster Ċiniż) u ppurifikat minn kromatografija tal-affinità u skambju tal-joni, inkluż inattivazzjoni virali speċifika u proċeduri ta' tneħħija.

### Eċċipjent b'effett maġhruf

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) għal kull doża.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Likwidu ċar għal ffit opalexenti, bla kulur għal isfar jagħti fil-kannella ċar.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

Ruxience huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti li ma ġewx ittrattati preċedentement b'limfoma follikulari ta' stadju III-IV flimkien mal-kimoterapija.

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

Il-monoterapija b'Ruxience hija indikata għal trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma follikulari ta' stadju III-IV li huma kimoreżistenti jew li jinsabu fit-tieni rikaduta tagħhom jew dik sussegwenti wara l-kimoterapija.

Ruxience huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma mhux ta' Hodgkin ta' ċellola B kbira diffuża pożittiva għas-CD20 flimkien ma' kimoterapija b'CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone)

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

#### Lewkimja linfoċitika kronika (CLL, chronic lymphocytic leukaemia)

Ruxience flimkien mal-kimoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti b'CLL mhux ittrattata preċedentement u rikaduta/refrattorja. Hija disponibbli biss *data* limitata dwar l-effikaċja u s-sigurtà għal pazjenti li ġew ittrattati preċedentement b'antikorpi monoklonali inkluż rituximab jew pazjenti refrattorji għal rituximab preċedenti u kimoterapija.

Ara sezzjoni 5.1 għal aktar informazzjoni.

#### Artrite reumatika

Ruxience flimkien ma' methotrexate huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'artrite reumatika attiva severa li kellhom rispons inadegwat jew intolleranza għal mediċini antiartritiċi li jimmodifikaw il-marda (DMARD, *disease modifying anti rheumatic drugs*) oħra inkluż terapija waħda jew aktar ta' inibitur ta' fattur ta' nekrozi tat-tumur (TNF, tumour necrosis factor).

Ruxience ntweri li jnaqqas ir-rata ta' progressjoni ta' ħsara fil-ġogi kif imkejjel mir-raġġi X u li jtejjeb il-funzjoni fiżika, meta jingħata flimkien ma' methotrexate.

#### Granulomatozi b'poliangite u poliangite mikroskopika

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

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

#### Pemphigus vulgaris

Ruxience huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti b'pemphigus vulgaris (PV) moderata sa severa.

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

Ruxience għandu jingħata taht is-superviżjoni mill-qrib ta' professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza, u f'ambjent fejn hemm disponibbli immedjatement faċilitajiet ta' risuxxittazzjoni shiħa (ara sezzjoni 4.4).

#### Premedikazzjoni u medikazzjonijiet profilattiċi

Premedikazzjoni li tikkonsisti minn antipiretiku u antiistaminiku, eż. paracetamol u diphenhydramine, għandha dejjem tingħata qabel kull għoti ta' Ruxience.

F'pazjenti adulti b'limfoma mhux ta' Hodgkin u CLL, premedikazzjoni bi glukokortikojdi għandha tiġi kkunsidrata jekk Ruxience ma jingħatax flimkien ma' kimoterapija li fiha glukokortikojdi.

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

Profilassi b'idratazzjoni adegwata u għoti ta' urikostatiki li tibda 48 siegħa qabel il-bidu tat-terapija hija rakkomandata għal pazjenti b'CLL biex tnaqqas ir-riskju ta' sindrome ta' liži tat-tumur. Għal pazjenti b'CLL li l-għadd tal-linfoċiti tagħhom huwa  $> 25 \times 10^9/L$ , huwa rakkomandat li jingħata prednisone/prednisolone 100 mg ġol-vini ftit qabel l-infużjoni b'Ruxience biex inaqqs ir-rata u s-severità ta' reazzjonijiet tal-infużjoni akuti u/jew sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini.

F'pazjenti b'artrite reumatika, GPA jew MPA jew pemphigus vulgaris, premedikazzjoni b'100 mg methylprednisolone ġol-vini għandha tintemm 30 minuta qabel kull infużjoni ta' Ruxience biex tnaqqas l-inċidenza u s-severità ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs).

F'pazjenti adulti b'GPA jew MPA, methylprednisolone mogħti ġol-vini għal jum sa 3 ijiem b'doża ta' 1000 mg kuljum huwa rakkomandat qabel l-ewwel infużjoni ta' Ruxience (l-aħħar doża ta' methylprednisolone tista' tingħata fl-istess jum bħall-ewwel infużjoni ta' Ruxience). Dan għandu jiġi segwit minn prednisone orali 1 mg/kg/jum (li m'għandux jaqbeż 80 mg/jum, u jitnaqqas malajr kemm jista' jkun abbażi tal-ħtieġa klinika) waqt u wara l-kors ta' induzzjoni ta' 4 ġimgħat ta' trattament b'Ruxience.

Profilassi ta' pulmonite b'pneumocystis jirovecii (PJP, pneumocystis jirovecii pneumonia) hija rakkomandata għal pazjenti adulti b'GPA/MPA jew PV waqt u wara trattament b'Ruxience, kif meħtieġ skont il-linji gwida tal-prassi klinika lokali.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

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

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

#### Požoloġija

Huwa importanti li tiċċekkja t-tikketti tal-prodott mediċinali sabiex tiżgura li qed tingħata l-formulazzjoni meħtieġa lill-pazjent, kif preskritt.

#### Limfoma mhux ta' Hodgkin

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

##### Terapija kombinata

Id-doża rakkomandata ta' Ruxience flimkien mal-kimoterapija għal trattament ta' induzzjoni ta' pazjenti li ma ġewx ittrattati preċedentement jew rikaduti/refrattorji b'limfoma follikulari hija: 375 mg/m<sup>2</sup> erja tas-superfiċje tal-ġisem għal kull ċiklu, sa 8 ċikli.

Ruxience għandu jingħata f'jum 1 ta' kull ċiklu ta' kimoterapija, wara għoti ġol-vini tal-komponent tal-glukokortikoidi tal-kimoterapija jekk applikabbli.

Terapija ta' manteniment

- Limfoma follikulari mhux ittrattata preċedentement

Id-doża rakkomandata ta' Ruxience użat bħala trattament ta' manteniment għal pazjenti b'limfoma follikulari mhux ittrattata preċedentement li rrispondew għal trattament ta' induzzjoni hija: 375 mg/m<sup>2</sup> erja tas-superfċje tal-ġisem darba kull xahrejn (li tibda xahrejn wara l-aħħar doża ta' terapija ta' induzzjoni) sal-progressjoni tal-marda jew għal perjodu massimu ta' sentejn (12-il infużjoni b'kollox).

- Limfoma follikulari rikaduta/refrattorja

Id-doża rakkomandata ta' Ruxience użat bħala trattament ta' manteniment għal pazjenti b'limfoma follikulari rikaduta/refrattorja li rrispondew għal trattament ta' induzzjoni hija: 375 mg/m<sup>2</sup> erja tas-superfċje tal-ġisem darba kull 3 xhur (li tibda 3 xhur wara l-aħħar doża ta' terapija ta' induzzjoni) sal-progressjoni tal-marda jew għal perjodu massimu ta' sentejn (8 infużjonijiet b'kollox).

Monoterapija

- Limfoma follikulari rikaduta/refrattorja

Id-doża rakkomandata ta' monoterapija b'Ruxience użata bħala trattament ta' induzzjoni għal pazjenti adulti b'limfoma follikulari ta' stadju III-IV li huma kimoreżistenti jew li jinsabu fit-tieni rikaduta tagħhom jew dik sussegwenti wara l-kimoterapija hija: 375 mg/m<sup>2</sup> erja tas-superfċje tal-ġisem, mogħtija bħala infużjoni ġol-vini darba fil-ġimgħa għal erba' ġimgħat.

Għal trattament mill-ġdid b'monoterapija b'Ruxience għal pazjenti li rrispondew għal trattament preċedenti b'monoterapija b'rituximab għal limfoma follikulari rikaduta/refrattorja, id-doża rakkomandata hija: 375 mg/m<sup>2</sup> erja tas-superfċje tal-ġisem, mogħtija bħala infużjoni ġol-vini darba fil-ġimgħa għal erba' ġimgħat (ara sezzjoni 5.1).

*Limfoma mhux ta' Hodgkin ta' ċellola B kbira diffuża fl-adulti*

Ruxience għandu jintuża flimkien ma' kimoterapija ta' CHOP. Id-dożaġġ rakkomandat huwa 375 mg/m<sup>2</sup> erja tas-superfċje tal-ġisem, mogħti f'jum 1 ta' kull ċiklu ta' kimoterapija għal 8 ċikli wara infużjoni ġol-vini tal-komponent tal-glukokortikoidi ta' CHOP. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rituximab ma ġewx determinati flimkien ma' kimoterapiji oħra f'limfoma mhux ta' Hodgkin ta' ċellola B kbira diffuża.

Aġġustamenti fid-doża waqt it-trattament

Mhu rakkomandat l-ebda tnaqqis fid-doża ta' Ruxience. Meta Ruxience jingħata flimkien mal-kimoterapija, għandu jiġi applikat tnaqqis fid-doża standard għall-prodotti mediċinali kimoterapewtiċi.

Lewkimja linfocitika kronika

Id-dożaġġ rakkomandat ta' Ruxience flimkien mal-kimoterapija għal pazjenti li ma ġewx ittrattati preċedentement u rikaduti/refrattorji huwa 375 mg/m<sup>2</sup> erja tas-superfċje tal-ġisem mogħti f'jum 0 tal-ewwel ċiklu ta' trattament segwit minn 500 mg/m<sup>2</sup> erja tas-superfċje tal-ġisem mogħti f'jum 1 ta' kull ċiklu sussegwenti għal 6 ċikli b'kollox. Il-kimoterapija għandha tingħata wara l-infużjoni ta' Ruxience.

Artrite rewmatika

Il-pazjenti ttrattati b'Ruxience għandhom jingħataw il-kard ta' twissija tal-pazjent ma' kull infużjoni.

Kors ta' Ruxience jikkonsisti minn żewġ infużjonijiet ġol-vini ta' 1000 mg. Id-dożaġġ rakkomandat ta' Ruxience huwa 1000 mg mogħti b'infużjoni ġol-vini segwita mit-tieni infużjoni ġol-vini ta' 1000 mg ġimgħtejn wara.

Il-htieġa għal aktar korsijiet għandha tiġi evalwata 24 ġimgħa wara l-kors ta' qabel. It-trattament mill-ġdid għandu jingħata jekk tibqa' l-attività tal-marda residwali, inkella t-trattament mill-ġdid għandu jiġi ttardjat sakemm tiritorna l-attività tal-marda.

*Data* disponibbli tissuggerixxi li r-rispons kliniku normalment jinkiseb fi żmien 16 - 24 ġimgħa ta' kors ta' trattament inizjali. It-terapija kontinwa għandha tiġi kkunsidrata mill-ġdid bir-reqqa f'pazjenti li ma juru l-ebda evidenza ta' benefiċċju terapewtiku fi hdan dan il-perjodu ta' żmien.

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

Il-pazjenti ttrattati b'Ruxience għandhom jingħataw il-kard ta' twissija tal-pazjent ma' kull infużjoni.

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

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

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

Wara l-induzzjoni ta' remissjoni b'Ruxience, it-trattament ta' manteniment f'pazjenti adulti b'GPA u MPA għandu jinbada mhux qabel 16-il ġimgħa wara l-aħħar infużjoni ta' Ruxience.

Wara l-induzzjoni ta' remissjoni b'immunosoppressanti oħra ta' standard ta' kura, it-trattament ta' manteniment b'Ruxience għandu jinbada waqt il-perjodu ta' 4 ġimgħat li jsegwi r-remissjoni tal-marda.

Ruxience għandu jingħata bhala żewġ infużjonijiet IV ta' 500 mg separati b'ġimgħtejn, segwiti minn infużjoni IV ta' 500 mg kull 6 xhur wara dan. Il-pazjenti għandhom jirċievu Ruxience għal tal-inqas 24 xahar wara li tinkiseb remissjoni (nuqqas ta' sinjali u sintomi kliniċi). Għal pazjenti li jistgħu jkunu f'riskju oġġla għal rikaduta, it-tobba għandhom jikkunsidraw durata itwal ta' terapija ta' manteniment b'Ruxience, sa 5 snin.

#### Pemphigus vulgaris

Il-pazjenti ttrattati b'Ruxience għandhom jingħataw il-kard ta' twissija tal-pazjent ma' kull infużjoni.

Id-dożaġġ rakkomandat ta' Ruxience għat-trattament ta' pemphigus vulgaris huwa 1000 mg mogħti bhala infużjoni IV segwita ġimgħtejn wara mit-tieni infużjoni IV ta' 1000 mg flimkien ma' kors ta' tnaqqis fid-doża ta' glukokortikojdi.

##### *Trattament ta' manteniment*

Infużjoni ta' manteniment ta' 500 mg IV għandha tingħata f'xhur 12 u 18, imbagħad kull 6 xhur wara dan jekk tkun meħtieġa, abbażi ta' evalwazzjoni klinika.

##### *Trattament ta' rkadar*

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

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

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

## Limfoma mhux ta' Hodgkin

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Induzzjoni ta' remissjoni

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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rituximab f'pazjenti pedjatriċi (b'età minn ≥ 2 sa < 18-il sena) ma ġewx determinati f'indikazzjonijiet oħra li mhumiex GPA jew MPA attivi u severi. Ruxience m'għandux jintuża f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' inqas minn sentejn b'GPA jew MPA attivi u severi peress li hemm il-possibbiltà ta' rispons immuni mhux adegwat għal tilqim tat-tfulija kontra mard komuni tat-tfulija li jista' jiġi evitat b'tilqima (eż. ħosba, gattone, rubella, u poljomelite) (ara sezzjoni 5.1).

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani (li għandhom > 65 sena).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Is-soluzzjoni ppreparata ta' Ruxience għandha tingħata bhala infużjoni ġol-vini minn linja dedikata. Din m'għandhiex tingħata bhala push jew bolus ġol-vini.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għall-bidu ta' sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti li jiżviluppaw evidenza ta' reazzjonijiet severi, speċjalment dispnea severa, bronkospazmu jew ipoksja għandhom ikollhom l-infużjoni interrotta immedjatament. Pazjenti b'limfoma mhux ta' Hodgkin imbagħad għandhom jiġu evalwati għal evidenza ta' sindrome ta' liži tat-tumur inkluż testijiet tal-laboratorju meħtieġa u, għal infiltrazzjoni pulmonari, b'raġġi X tas-sider. Fil-pazjenti kollha, l-infużjoni m'għandhiex terġa' tinbeda sar-risoluzzjoni sħiħa tas-sintomi kolha, u normalizzazzjoni tal-valuri tal-laboratorju u sejbiet tar-raġġi X tas-sider. F'dan iż-żmien, l-infużjoni tista' tkompli inizjalment b'mhux aktar minn nofs ir-rata preċedenti. Jekk l-istess reazzjonijiet avversi severi jseħħu għat-tieni darba, id-deċiżjoni li jitwaqqaf it-trattament għandha tiġi kkunsidrata serjament skont il-każ Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRR - *infusion-related reactions*) ħfief jew moderati (ara sezzjoni 4.8) normalment jirrispondu għal tnaqqis fir-rata tal-infużjoni. Ir-rata tal-infużjoni tista' tiġi miżjuda mat-titjib tas-sintomi.



### L-ewwel infużjoni

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

### Infużjonijiet sussegwenti

#### *L-indikazzjonijiet kollha*

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

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

### L-ewwel infużjoni

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

### Infużjonijiet sussegwenti

Dożi sussegwenti ta' Ruxience jistgħu jiġu infużi b'rata inizjali ta' 1 mg/kg/siegħa (massimu ta' 50 mg/siegħa); din tista' tiżdied b'1 mg/kg/siegħa kull 30 minuta sa massimu ta' 400 mg/siegħa.

#### *Artrite reumatika biss*

Skeda tal-infużjoni alternattiva, sussegwenti u aktar mgħaġġla

Jekk il-pazjenti ma esperjenzawx reazzjoni serja relatata mal-infużjoni bl-ewwel infużjoni tagħhom jew dawk sussegwenti ta' doża ta' 1000 mg Ruxience mogħtija tul l-iskeda tal-infużjoni standard, tista' tingħata infużjoni aktar rapida għat-tieni infużjoni u dawk sussegwenti permezz tal-istess konċentrazzjoni bħal fl-infużjonijiet preċedenti (4 mg/mL f'volum ta' 250 mL). Ibda b'rata ta' 250 mg/siegħa għall-ewwel 30 minuta mbagħad 600 mg/siegħa għad-90 minuta li jmiss. Jekk tiġi ttollerata infużjoni aktar rapida, din l-iskeda tal-infużjoni tista' tintuża meta jingħataw infużjonijiet sussegwenti.

Pazjenti li għandhom marda kardjovaskulari klinikament sinifikanti, inkluż aritmiji, jew reazzjonijiet tal-infużjoni serji preċedenti għal kwalunkwe terapija bijoloġika preċedenti jew għal rituximab, m'għandhomx jingħataw l-infużjoni aktar rapida.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

Infekzjonijiet attivi u severi (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti fi stat immunokompromess b'mod sever.

### Kontraindikazzjonijiet għal użu f'artrite reumatika, granulomatozi b'poliangite, poliangite mikroskopika u pemphigus vulgaris

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

Infezzjonijiet attivi u severi (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti fi stat immunokompromess sever.

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

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

##### Trasmissibilità

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

##### Lewkoencefalopatija multifokali progressiva

Il-pazjenti kollha ttrattati b'Ruxience għal artrite reumatika, GPA, MPA u pemphigus vulgaris għandhom jingħataw il-kard ta' twissija tal-pazjent ma' kull infużjoni. Il-kard ta' twissija fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà għall-pazjenti rigward riskju miżjud potenzjali ta' infezzjonijiet, inkluż lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy).

Ġew irrappurtati każijiet rari hafna ta' PML fatali wara l-użu ta' rituximab. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati f'intervalli regolari għal kwalunkwe sintomu jew sinjal newroloġiku ġdid jew li jiggrava li jista' jissuggerixxi PML. Jekk tiġi suspettata PML, dożaġġ addizzjonali għandu jiġi sospiż sakemm il-PML tiġi eskluża. It-tabib għandu jevalwa l-pazjent biex jiddetermina jekk is-sintomi jindikawx disfunzjoni newroloġika, u jekk hu hekk, jekk dawn is-sintomi possibbilment jissuggerux PML. Għandha tiġi kkunsidrata konsultazzjoni ma' newrologu kif indikat klinikament.

Jekk jeżisti xi dubju, għandha tiġi kkunsidrata evalwazzjoni, addizzjonali, inkluż scan tal-MRI preferibbilment bi ttestjar bi fluwidu ċerebrospinali (CSF, cerebrospinal fluid) ta' kuntrast għal DNA Virali ta' JC u valutazzjonijiet newroloġiċi ripetuti.

It-tabib għandu joqgħod attent partikolarment għal sintomi li jissuggerixxu PML li l-pazjent jista' ma jinnutax (eż. sintomi konjittivi, newroloġiċi jew psikjatriċi). Il-pazjenti għandhom jiġu rakkomandati wkoll biex jinfurmaw lis-sieheb tagħhom jew lill-persuni li jieħdu hsiebhom dwar it-trattament tagħhom, peress li dawn jistgħu jinnutaw sintomi li l-pazjent ma jkunx konxju tagħhom.

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

Wara r-rikostituzzjoni tas-sistema immuni f'pazjenti immunokompromessi b'PML, ġiet osservata stabilizzazzjoni jew riżultat imtejjeb. Għadu mhux magħruf jekk detezzjoni bikrija ta' PML u sospensjoni ta' terapija b'rituximab jistgħux iwasslu għal stabilizzazzjoni jew riżultat imtejjeb simili.

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

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

Rituximab huwa assoċjat ma' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, li jistgħu jkunu relatati mar-rilaxx ta' ċitokini u/jew medjaturi kimiċi oħra. Is-sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini jista' ma jintgħarafx b'mod kliniku minn reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva akuti.

Dan is-sett ta' reazzjonijiet li jinkludi sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini, sindrome ta' liži tat-tumur u reazzjonijiet anafilattiċi u ta' sensittività eċċessiva huma deskritti hawn taħt.

Ġew osservati reazzjonijiet relatati mal-infużjoni severi b'riżultat fatali waqt l-użu wara t-tqegħid fis-suq tal-formulazzjoni għall-ġhoti ġol-vini ta' rituximab, b'bidu li jvarja minn 30 minuta sa sagħtejn wara li tinbada l-ewwel infużjoni ġol-vini ta' rituximab. Dawn kienu karatterizzati minn avvenimenti pulmonari u f'xi każijiet kienu jinkludu liżi tat-tumur rapida u karatteristiċi ta' sindrome ta' liżi tat-tumur minbarra deni, tertir, roġħda, ipotensjoni, urtikarja, anġjoedema u sintomi oħra (ara sezzjoni 4.8).

Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini sever huwa kkaratterizzat minn dispnea severa, li spiss tkun akkumpanjata minn bronkospażmu u ipokja, minbarra deni, sirdat, , urtikarja u anġjoedema. Dan is-sindrome jista' jiġi assoċjat ma' xi karatteristiċi ta' sindrome ta' liżi tat-tumur bħal iperuricemija, iperkalimja, ipokalċemija, iperfosfatemija, insuffiċjenza tal-kliwi akuta, žieda fil-lactate dehydrogenase (LDH, lactate dehydrogenase ) u jista' jkun assoċjat ma' insuffiċjenza respiratorja akuta u mewt. L-insuffiċjenza respiratorja akuta tista' tkun akkumpanjata minn avvenimenti bħal infiltrazzjoni interstizjali pulmonari jew edema, li jkunu jidhru fuq raġġi X tas-sider. Is-sindrome spiss jidher fi żmien siegħa jew sagħtejn mill-bidu tal-ewwel infużjoni. Pazjenti bi storja ta' insuffiċjenza pulmonari jew dawk b'infiltrazzjoni tat-tumur pulmonari jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' riżultat ħażin u għandhom jiġu ttrattati b'aktar kawtela. Pazjenti li jiżviluppaw sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini sever għandu jkollhom l-infużjoni tagħhom interrotta immedjatament (ara sezzjoni 4.2) u għandhom jirċievu trattament sintomatiku aggressiv. Peress li t-titjib inizjali tas-sintomi kliniċi jista' jiġi segwit minn deterjorament, dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sakemm is-sindrome ta' liżi tat-tumur u infiltrazzjoni pulmonari jkunu ġew riżolti jew esklużi. Trattament addizzjonali ta' pazjenti wara riżoluzzjoni sħiħa tas-sinjali u sintomi rarament irriżulta f'sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini sever irrepitut.

Pazjenti b'piż tat-tumur għoli jew b'numru għoli ( $\geq 25 \times 10^9/L$ ) ta' ċelloli malinni li jiċċirkolaw bħal pazjenti b'CLL, li jistgħu jkunu f'riskju oġħla ta' sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini sever hafna, għandhom jiġu ttrattati b'kawtela estrema. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib hafna matul l-ewwel infużjoni kollha. Għandha tingħata kunsiderazzjoni għall-użu ta' rata ta' infużjoni mnaqqsa għall-ewwel infużjoni f'dawn il-pazjenti jew dożaġġ maqsum fuq jumejn matul l-ewwel ċiklu u kwalunkwe ċiklu sussegwenti jekk l-għadd tal-linfoċiti jkun għadu  $> 25 \times 10^9/L$ .

Ġew osservati reazzjonijiet avvversi relatati mal-infużjoni tat-tipi kollha f'77 % tal-pazjenti ttrattati b'rituximab (inkluż sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini akkumpanjat minn ipotensjoni u bronkospażmu f'10 % tal-pazjenti) (ara sezzjoni 4.8). Dawn is-sintomi normalment ikunu riversibbli b'interruzzjoni ta' infużjoni ta' rituximab u għoti ta' antipiretiku, antiistaminiku u xi drabi ossiġenu, salina ġol-vini jew bronkodilaturi, u glukokortikojdi jekk ikunu meħtieġa. Jekk jogħġbok ara sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini hawn fuq għal reazzjonijiet severi.

Ġew irrappurtati reazzjonijiet anafilattiċi u ta' sensitività eċċessiva oħrajn wara l-ġhoti ġol-vini tal-proteini lill-pazjenti. F'kuntrast mas-sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini, reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva veri tipikament isehħu fi ftit minuti wara li tinbada l-infużjoni. Prodotti mediċinali għat-trattament ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, eż. epinephrine (adrenalina), antiistamini u glukokortikojdi, għandhom ikunu disponibbli għal użu immedjat fil-każ ta' reazzjoni allergika waqt l-ġhoti ta' rituximab. Manifestazzjonijiet kliniċi ta' anafilassi jistgħu jidhru simili għal manifestazzjonijiet kliniċi tas-sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini (deskritt hawn fuq). Reazzjonijiet attribwiti għal sensitività eċċessiva ġew irrappurtati b'mod inqas frekwenti minn dawk attribwiti għal rilaxx ta' ċitokini.

Reazzjonijiet addizzjonali rappurtati f'xi każijiet kienu infart mijokardijaku, fibrillazzjoni atriġali, edema pulmonari u tromboċitopenja riversibbli akuta.

Peress li tista' ssehħ ipotensjoni waqt l-ġhoti ta' rituximab, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' prodotti mediċinali antiipertensivi għal 12-il siegħa qabel l-infużjoni ta' Ruxience.

### *Disturbi fil-qalb*

Angina pectoris, aritmiji kardijaċi bħal aġitazzjoni u fibrillazzjoni atriġali, insuffiċjenza tal-qalb u/jew infart mijokardijaku seħhew f'pazjenti ttrattati b'rituximab. Għalhekk pazjenti bi storja ta' mard tal-qalb u/jew kimoterapija kardjotossika għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib.

### *Tossiċitajiet ematoloġiċi*

Għalkemm rituximab mhuwiex mijelosoppressiv fil-monoterapija, għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta jiġi kkunsidrat trattament ta' pazjenti b'newtrofili  $< 1.5 \times 10^9/L$  u/jew għadd tal-pjastrini  $< 75 \times 10^9/L$  peress li l-esperjenza klinika f'din il-popolazzjoni hija limitata. Rituximab intuża f'21 pazjent li sarilhom trapjant tal-mudullun awtologu u gruppi ta' riskju oħra b'funzjoni tal-mudullun li ġiet preżunta bħala mnaqqsqa mingħajr induzzjoni ta' mijelotossiċità.

Għandu jsir għadd tad-demmi shiħ regolari, inkluż għadd tan-newtrofili u l-pjastrini, waqt it-terapija b'Ruxience.

### *Infazzjonijiet*

Jistgħu jseħħu infazzjonijiet serji, inkluż fatalitajiet, waqt terapija b'rituximab (ara sezzjoni 4.8). Ruxience m'għandux jingħata lil pazjenti b'infazzjoni attiva u severa (eż. tuberkułozi, sepsi u infazzjonijiet opportunistiċi, ara sezzjoni 4.3).

It-tobba għandhom jeżerċitaw il-kawtela meta jikkunsidraw l-użu ta' Ruxience f'pazjenti bi storja ta' infazzjonijiet rikorrenti jew kroniċi jew b'kondizzjonijiet sottostanti li jistgħu jippreddisponu aktar il-pazjenti għal infazzjoni serja (ara sezzjoni 4.8).

Ġew irrappurtati każijiet ta' riattivazzjoni tal-epatite B f'individwi li rċievew rituximab inkluż epatite fulminanti b'riżultat fatali. Il-maġġoranza ta' dawn l-individwi ġew esposti wkoll għal kimoterapija ċitotossika. Informazzjoni limitata minn studju wieħed f'pazjenti b'CLL rikaduta/refrattorja tissuggerixxi li trattament b'rituximab jista' jiġi gravu wkoll ir-riżultat ta' infazzjonijiet tal-epatite B primarja. Għandu jsir skrinjar tal-virus tal-epatite B (HBV, hepatitis B virus) fil-pazjenti kollha qabel il-bidu ta' trattament b'Ruxience. Tal-inqas dan għandu jinkludi status tal-HBsAg u status tal-HBcAb. Dawn jistgħu jiġu kkumpliementati minn markaturi xierqa oħra skont il-linji gwida lokali. Pazjenti b'marda tal-epatite B attiva m'għandhomx jiġu ttrattati b'Ruxience. Pazjenti b'seroloġija tal-epatite B pożittiva (jew HBsAg jew HBcAb) għandhom jikkonsultaw esperti tal-mard tal-fwied qabel il-bidu tat-trattament u għandhom jiġu mmonitorjati u mmaniġġjati skont standards mediċi lokali biex jipprevjenu r-riattivazzjoni tal-epatite B.

Ġew irrappurtati każijiet rari ħafna ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) waqt l-użu wara t-tqegħid fis-suq ta' rituximab f'NHL u CLL (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rċievew rituximab flimkien mal-kimoterapija jew bħala parti minn trapjant ta' ċelloli staminali ematopojetiku.

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

### *Ittestjar seroloġiku negattiv falz ta' infazzjonijiet*

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

### *Immunizzazzjonijiet*

Is-sigurtà ta' immunizzazzjoni b'vaċċini virali ħajjin, wara terapija b'rituximab ma ġietx studjata għal pazjenti b'NHL u CLL u tilqim b'vaċċini tal-virus ħaj mhuwiex rakkomandat. Pazjenti ttrattati b'Ruxience jistgħu jirċievu tilqim mhux ħaj. Madankollu b'vaċċini mhux ħajjin, ir-rati tar-rispons jistgħu jonqsu. Fi studju mhux randomizzat, pazjenti b'NHL ta' grad baxx rikaduta, li rċievew monoterapija b'rituximab meta mqabbel ma' kontrolli mhux ittrattati b'saħħithom kellhom rata ta' rispons aktar baxxa għal tilqim b'antigen tat-tetnu rtirat (tetanus recall antigen) (16% kontra 81%) u neoantigen ta' Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4% kontra 76% meta vvalutat għal żieda ta'

>darbtejn f'titru tal-antikorp). Għal pazjenti b'CLL, huma preżunti riżultati simili meta jitqiesu s-similaritajiet bejn iż-żewġ mardiet iżda dan ma ġiex investigat fil-provi kliniċi.

Titri tal-antikorp preterapewtiċi medji kontra sensiela ta' antiġens (Streptococcus pneumoniae, influwenza A, gattone, rubella, variċella) inżammu għal tal-inqas 6 xhur wara trattament b'rituximab.

#### *Reazzjonijiet tal-ġilda*

Ġew irrappurtati reazzjonijiet tal-ġilda severi bħal Nekroliżi Epidermali Tossika (sindrome ta' Lyell), u sindrome ta' Stevens-Johnson, xi wħud b'riżultat fatali (ara sezzjoni 4.8). F'każ ta' avveniment bħal dan, b'relazzjoni suspettata ma' rituximab, it-trattament għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

#### Artrite rewmatika, granulomatożi b'poliangiite (GPA - *granulomatosis with polyangiitis*) u poliangiite mikroskopika (MPA - *microscopic polyangiitis*), u pemphigus vulgaris

#### *Popolazzjonijiet b'artrite rewmatika li qatt ma rċievew methotrexate (MTX)*

L-użu ta' rituximab mhux rakkomandat f'pazjenti li qatt ma rċievew MTX peress li ma ġietx determinata relazzjoni favorevoli bejn il-benefiċċju u r-riskju.

#### *Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni*

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

Ġew irrappurtati IRRs severi b'riżultat fatali f'pazjenti b'artrite rewmatika fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'artrite rewmatika, l-aktar avvenimenti relatati mal-infużjoni li ġew irrappurtati fil-provi kliniċi kienu ħfief sa moderati fis-severità. L-aktar sintomi komuni kienu reazzjonijiet allergiċi bħal uġiġħ ta' ras, ħakk, irritazzjoni fil-gerżuma, fwawar, raxx, urtikarja, ipertensjoni u deni. B'mod ġenerali, il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw kwalunkwe reazzjoni tal-infużjoni kien oġġla wara l-ewwel infużjoni milli wara t-tieni infużjoni ta' kwalunkwe kors ta' trattament. L-inċidenza ta' IRR naqset b'korsijiet sussegwenti (ara sezzjoni 4.8). Ir-reazzjonijiet irrappurtati normalment kienu reversibbli bi tnaqqis fir-rata, jew interruzzjoni, ta' infużjoni ta' rituximab u għoti ta' antipiretiku, antiistamina, u, xi drabi, ossiġenu, salina ġol-vini jew bronkodilaturi, u glukokortikoidi jekk meħtieġa. Immonitorja mill-qrib lill-pazjenti b'kondizzjonijiet kardijaċi eżistenti minn qabel u dawk li esperjenzaw reazzjonijiet avversi kardjopulmonari preċedenti. Skont is-severità tal-IRR u l-interventi meħtieġa, waqqaf Ruxience b'mod temporanju jew permanenti. F'ħafna mill-każijiet, l-infużjoni tista' titkompla bi tnaqqis ta' 50 % fir-rata (eż. minn 100 mg/siegħa għal 50 mg/siegħa) meta s-sintomi jkunu għebu kompletament.

Prodotti mediċinali għat-trattament ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, eż. epinephrine (adrenalina), antiistamini u glukokortikoidi, għandhom ikunu disponibbli għal użu immedjat fil-każ ta' reazzjoni allergika waqt l-għoti ta' Ruxience.

M'hemmx *data* dwar is-sigurtà ta' rituximab f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb moderata (klassi III ta' NYHA) jew mard kardjovaskulari sever u mhux ikkontrollat. F'pazjenti ttrattati b'rituximab, ġiet osservata l-okkorrenza ta' kondizzjonijiet kardijaċi iskemiċi diġà eżistenti li jsiru sintomatiċi, bħal angina pectoris, kif ukoll bħal fibrillazzjoni u aġitazzjoni atrijali. Għalhekk, f'pazjenti bi storja kardijaka magħrufa, u dawk li esperjenzaw reazzjonijiet avversi kardjopulmonari preċedenti, ir-riskju ta' komplikazzjonijiet kardjovaskulari li jirriżultaw minn reazzjonijiet tal-infużjoni għandu jiġi kkunsidrat qabel trattament b'Ruxience u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib waqt l-għoti. Peress li tista' sseħħ l-ipotensjoni waqt l-infużjoni ta' rituximab, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' prodotti mediċinali antiipertensivi għal 12-il siegħa qabel l-infużjoni ta' Ruxience.

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

### *Disturbi fil-qalb*

Angina pectoris, aritmiji kardijaċi bħal aġitazzjoni u fibrillazzjoni atrijali, insuffiċjenza tal-qalb u/jew infart mijokardijaku seħhew f'pazjenti ttrattati b'rituximab. Għalhekk, pazjenti bi storja ta' mard kardijaku għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib (ara Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni, hawn fuq).

### *Infezzjonijiet*

Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' rituximab u l-għarfien li ċ-ċelloli B għandhom irwol importanti biex iżommu rispons immuni normali, il-pazjenti għandhom riskju miżjud ta' infezzjoni wara terapija b'rituximab (ara sezzjoni 5.1). Jistgħu jseħħu infezzjonijiet serji, inkluż fatalitajiet, waqt terapija b'rituximab (ara sezzjoni 4.8). Ruxience m'għandux jingħata lil pazjenti b'infezzjoni attiva u severa (eż. tuberkułożi, sepsi u infezzjonijiet opportunistiċi, ara sezzjoni 4.3) jew pazjenti immunokompromessi b'mod sever (eż. fejn il-livelli ta' CD4 jew CD8 huma baxxi hafna). It-tobba għandhom jeżerċitaw il-kawtela meta jikkunsidraw l-użu ta' rituximab f'pazjenti bi storja ta' infezzjonijiet rikorrenti jew kroniċi jew b'kondizzjonijiet sottostanti li jistgħu jippreddisponu aktar lill-pazjenti għal infezzjoni serja, eż. ipogammaglobulinemija (ara sezzjoni 4.8). Huwa rakkomandat li l-livelli tal-immunoglobulina jiġu ddeterminati qabel il-bidu ta' trattament b'Ruxience.

Pazjenti li jirrapurtaw sinjali u sintomi ta' infezzjoni wara terapija b'Ruxience għandhom jiġu evalwati minnufih u ttrattati kif xieraq. Qabel jingħataw kors sussegwenti ta' trattament b'Ruxience, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati mill-ġdid għal kwalunkwe riskju potenzjali għall-infezzjonijiet.

Ġew irrappurtati każijiet rari hafna ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) fatali wara l-użu ta' rituximab għat-trattament ta' artrite reumatika u mard awotimmuni inkluż Lupus Erythematosus Sistemiku (SLE, Systemic Lupus Erythematosus ) u vaskulite.

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

Ittestjar seroloġiku negattiv falz ta' infezzjonijiet

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

### *Infezzjonijiet tal-epatite B*

Ġew irrappurtati każijiet ta' riattivazzjoni tal-epatite B, inkluż dawk b'riżultat fatali, f'pazjenti b'artrite reumatika, GPA u MPA li jirċievu rituximab.

Għandu jsir skrinjar tal-virus tal-epatite B (HBV) fil-pazjenti kollha qabel il-bidu ta' trattament b'Ruxience. Tal-inqas dan għandu jinkludi status tal-HBsAg u status tal-HBcAb. Dawn jistgħu jiġu kkumplementati minn markaturi xierqa oħra skont il-linji gwida lokali. Pazjenti b'marda tal-epatite B attiva m'għandhomx jiġu ttrattati b'rituximab. Pazjenti b'seroloġija tal-epatite B pożittiva (jew HBsAg jew HBcAb) għandhom jikkonsultaw esperti tal-mard tal-fwied qabel il-bidu tat-trattament u għandhom jiġu mmonitorjati u mmaniġġjati skont standards mediċi lokali biex jipprevjenu r-riattivazzjoni tal-epatite B.

### *Newtopenja tard*

Kejjel in-newtrofili fid-demm qabel kull kors ta' Ruxience, u regolarment sa 6 xhur wara l-waqfien tat-trattament, u ma' sinjali jew sintomi ta' infezzjoni (ara sezzjoni 4.8).

### *Reazzjonijiet tal-ġilda*

Ġew irrappurtati reazzjonijiet tal-ġilda severi bħal Nekroliżi Epidermali Tossika (sindrome ta' Lyell), u sindrome ta' Stevens-Johnson, xi whud b'riżultat fatali (ara sezzjoni 4.8). F'każ ta' avveniment bħal dan b'relazzjoni suspettata ma' Ruxience, it-trattament għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

### *Immunizzazzjoni*

It-tobba għandhom jirrevedu l-istatus tat-tilqim tal-pazjent u l-pazjenti għandhom, jekk possibbli, jinghataw it-tilqim kollu li jkunu qabżu skont il-linji gwida tal-immunizzazzjoni attwali qabel ma jibdwew terapija b'Ruxience. It-tilqim għandu jitlesta tal-inqas 4 ġimghat qabel l-ewwel għoti ta' Ruxience.

Is-sigurtà tal-immunizzazzjoni b'vaċċini virali hajjin wara terapija b'rituximab ma gietx studjata. Għalhekk, tilqim b'vaċċini tal-virus hajjin mhux rakkomandat waqt li l-pazjent ikun fuq Ruxience jew waqt tnaqqis b'mod periferiku taċ-ċellola B.

Pazjenti ttrattati b'Ruxience jistgħu jirċievu tilqim mhux ħaj. Madankollu, jistgħu jitnaqqsu r-rati ta' rispons għal vaċċini mhux hajjin. Fi prova randomizzata, pazjenti b'artrite rewmatika ttrattati b'rituximab u methotrexate kellhom rati ta' rispons komparabbli għall-antiġen tat-tetnu rtirat (39% kontra 42%), rati mnaqqsa għal vaċċin ta' polisakkaridu pnemkokkali (43% kontra 82% għal tal-inqas 2 serotipi tal-antikorp pnemkokkali), u neoantiġen KLH (47% kontra 93%), meta ngħata 6 xhur wara rituximab meta mqabbel ma' pazjenti li rċievew methotrexate biss. Jekk ikun meħtieġ tilqim mhux ħaj waqt li jirċievu terapija b'rituximab, dawn għandhom jitlestew tal-inqas 4 ġimghat qabel il-bidu tal-kors li jmiss ta' rituximab.

Fl-esperjenza globali ta' trattament ripetut b'rituximab għal sena f'artrite rewmatika, il-proporzjonijiet ta' pazjenti b'titri tal-antikorp pożittivi kontra *S. pneumoniae*, influwenza, gattone, rubella, varicella u tosojde tat-tetnu kienu ġeneralment simili għall-proporzjonijiet fil-linja bażi.

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

L-użu konkomitanti ta' Ruxience u terapiji antirewmatici hlief daww speċifikati taħt l-indikazzjoni u l-pożoloġija ta' artrite rewmatika mhux rakkomandat.

Hemm *data* limitata mill-provi kliniċi sabiex tiġi vvalutata bis-sħiħ is-sigurtà tal-użu sekwenzjali ta' DMARDs oħra (inkluż inibituri tat-TNF u bijoloġiċi oħra) wara rituximab (ara sezzjoni 4.5). Id-*data* disponibbli tindika li r-rata ta' informazzjoni klinikament rilevanti ma tinbidilx meta terapiji bħal dawn jintużaw f'pazjenti li ġew ittrattati preċedentement b'rituximab, madankollu l-pazjenti għandhom jiġu osservati mill-qrib għal sinjali ta' infezzjoni jekk jintużaw aġenti bijoloġiċi u/jew DMARDs wara terapija b'rituximab.

### *Tumur malinn*

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

### Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

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

Bħalissa, hemm *data* limitata dwar interazzjonijiet mediċinali possibbli b'rituximab.

F'pazjenti b'CLL, l-għoti flimken ma' rituximab ma deherx li kellu effett fuq il-farmakokinetika ta' fludarabine jew cyclophosphamide. Barra minn hekk, ma kien hemm l-ebda effett apparenti ta' fludarabine u cyclophosphamide fuq il-farmakokinetika ta' rituximab.

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

Pazjenti b'titri tal-antikorp kontra l-ġurdien tal-bniedem (HAMA, human anti-mouse antibody) jew antikorp kontra l-mediċina (ADA, anti-drug antibody) jista' jkollhom reazzjonijiet allergiċi jew ta' sensitività eċċessiva meta jiġu ttrattati b'antikorpi dijanjostiċi jew monoklonali terapewtiċi oħra.

F'pazjenti b'artrite reumatika, 283 pazjent irċivew terapija sussegwenti b'DMARD bijoloġika wara rituximab. F'dawn il-pazjenti, ir-rata ta' infezzjoni klinikament rilevanti waqt li kienu fuq rituximab kienet 6.01 għal kull 100 sena ta' pazjent meta mqabbel ma' 4.97 għal kull 100 sena ta' pazjent wara trattament bid-DMARD bijoloġika.

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

##### Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Minhabba ż-żmien ta' ritenzjoni twil ta' rituximab f'pazjenti bi tnaqqis taċ-ċellola B, nisa li jistgħu jōhorgu tqal għandhom jużaw metodi ta' kontraċettiv effettiv waqt u sa 12-il xahar wara t-trattament b'Ruxience.

##### Tqala

L-immunoglobini ta' IgG huma magħrufa li jaqsmu l-barriera tal-plaċenta.

Il-livelli taċ-ċellola B fit-trabi tat-twelid tal-bniedem wara esponiment tal-omm għal rituximab ma ġewx studjati fil-provi kliniċi. M'hemmx *data* adegwata u kkontrollata tajjeb minn studji f'nisa tqal, madankollu ġew irrappurtati tnaqqis temporanju taċ-ċellola B u linfocitopenija f'xi trabi tat-twelid li twieldu lil ommijiet esposti għal rituximab waqt it-tqala. Ġew osservati effetti simili fi studji f'annimali (ara sezzjoni 5.3). Għal dawn ir-raġunijiet Ruxience m'għandux jinghata lil nisa tqal hlief jekk il-benefiċċju possibbli jkun akbar mir-riskju potenziżali.

##### Treddigh

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

##### Fertilità

Studji f'annimali ma wrewx effetti detrimental ta' rituximab fuq l-organi tar-riproduzzjoni.

#### **4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni**

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

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

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

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà globali ta' rituximab f'limfoma mhux ta' Hodgkin u CLL huwa bbażat fuq *data* minn pazjenti minn provi kliniċi u minn sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Dawn il-pazjenti ġew ittrattati jew b'monoterapija ta' rituximab (bhala trattament ta' induzzjoni jew trattament ta' manteniment wara trattament ta' induzzjoni) jew flimkien mal-kimoterapija.

Ir-reazzjonijiet avversi (ADRs, adverse drug reactions) li ġew osservati bl-aktar mod frekwenti f'pazjenti li rċivew rituximab kienu IRRs li seħhew fil-magġoranza tal-pazjenti matul l-ewwel



infużjoni. L-inċidenza ta' sintomi relatati mal-infużjoni tonqos sostanzjalment b'infużjonijiet sussegwenti u inqas minn 1 % wara tmien doġi ta' rituximab.

Sehhew avvenimenti infettivi (l-aktar batteriċi u virali) f'madwar 30-55 % tal-pazjenti waqt il-provi kliniċi f'pazjenti b'NHL u f'30-50 % tal-pazjenti waqt il-provi kliniċi f'pazjenti b'CLL.

Ir-reazzjonijiet avversi serji li ġew irrappurtati jew osservati bl-aktar mod frekwenti kienu:

- IRRs (inkluż sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini, sindrome ta' liżi tat-tumur), ara sezzjoni 4.4.
- Infazzjonijiet, ara sezzjoni 4.4.
- Avvenimenti kardjovaskulari, ara sezzjoni 4.4.

ADRs serji oħra rrappurtati jinkludu riattivazzjoni tal-epatite B u PML (ara sezzjoni 4.4).

#### Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

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

L-ADRs identifikati biss waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq, u li ma setghetx tiġi stmata l-frekwenza tagħhom, huma elenkati taħt "mhux magħruf".

**Tabella 3 ADRs irrappurtati fi provi kliniċi jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti b'marda ta' NHL u CLL ittrattati b'monoterapija/manteniment ta' rituximab jew flimkien mal-kimoterapija**

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux Magħruf
<b>Infazzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	infazzjonijiet batteriċi, infazzjonijiet virali, +bronkite	sepsi, +pulmonite, +infazzjoni bid-deni, +hruq ta' Sant' Antnin, +infazzjoni fl-apparat respiratorju, infazzjonijiet fungali, infazzjonijiet ta' etjoloġija mhux magħrufa, +bronkite akuta, +sinusite, epatite B <sup>1</sup>		infazzjoni virali serja <sup>2</sup> , Pneumocystis jirovecii	PML	meningoencefalite enterovirali <sup>2, 3</sup>
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	newtropenja, lewkopenija, +newtropenja bid-deni, +tromboċitopenja	anemija, +panċitopenija, +granuloċitopenija	disturbi tal-koagulazzjoni, anemija aplastika, anemija emolitika, linfadenopatija		żieda temporanja fil-livelli ta' IgM fis-seru <sup>4</sup>	newtropenja tard <sup>4</sup>
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	reazzjonijiet relatati mal-infużjoni <sup>5</sup> , angjoedema	sensittività eċċessiva		anafilassi	sindrome ta' liżi tat-tumur, sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini <sup>5</sup> , mard tas-seru	tromboċitopenja reversibbli akuta relatata mal-infużjoni <sup>5</sup>

<b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA</b>	<b>Komuni Hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux komuni</b>	<b>Rari</b>	<b>Rari Hafna</b>	<b>Mhux Maghruf</b>
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>		iperglicemija, tnaqqis fil-piż, edema periferali, edema tal-wiċċ, zieda fil-LDH, ipokalcemija				
<b>Disturbi psikjatriċi</b>			depressjoni, nervożità			
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>		paresteżija, ipoesteżija, aġitazzjoni, insomnija, vażodilatazzjoni, sturdament, ansjetà	disgevsja		newropatija periferali, paralizi tan-nervituri fil-wiċċ <sup>6</sup>	newropatija kranjali, telf ta' sensi ohra <sup>6</sup>
<b>Disturbi fl-ghajnejn</b>		disturb tad-dmugh, konguntivite			telf sever tal-vista <sup>6</sup>	
<b>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</b>		żanzin fil-widnejn, uġigh fil-widnejn				telf tas-smigh <sup>6</sup>
<b>Disturbi fil-qalb</b>		+infart mijokardijaku <sup>5 u 7</sup> , aritmija, +fibrillazzjoni atrijali, takkikardija, +disturb kardijaku	+insuffiċjenza ventrikolari tax-xellug, +takkikardija supraventrikolari, +takkikardija ventrikolari, +angina, +iskemija mijokardijaka, bradikardija	disturbi fil-qalb severi <sup>5 u 7</sup>	insuffiċjenza tal-qalb <sup>5 u 7</sup>	
<b>Disturbi vaskulari</b>		ipertensjoni, ipotensjoni ortostatika, ipotensjoni			vaskulite (l-aktar tal-ġilda), vaskulite lewkoċitoklastika	
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>		Bronkospażmu <sup>5</sup> , marda respiratorja, uġigh fis-sider, dispnea, zieda fis-sogħla, rinite	ażma, bronchiolitis obliterans, disturb tal-pulmun, ipoksja	marda interstizjali tal-pulmun <sup>8</sup>	insuffiċjenza respiratorja <sup>5</sup>	infiltazzjoni tal-pulmun
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	nawsja	rimettar, dijarea, uġigh addominali, disfagġija, stomatite, stitikezza, dispepsja, anoressija, irritazzjoni fil-gerżuma	tkabbir tal-addome		perforazzjoni gastrointestinalli <sup>8</sup>	

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux Maghruf
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	prurite, raxx, +alopeċja	urtikarja, għaraq, għaraq billejl, +disturb fil-ġilda			reazzjonijiet tal-ġilda bullużi severi, sindrome ta' Stevens-Johnson, nekroliżi epidermali tossika (sindrome ta' Lyell) <sup>8</sup>	
<b>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>		ipertonija, mijalgija, artralġja, uġiġh fid-dahar, uġiġh fl-għonq, uġiġh				
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>					insuffiċjenza tal-kliewi <sup>5</sup>	
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	deni, sirdat, astenija, uġiġh ta' ras	uġiġh tat-tumur, fwawar, thossok ma tiflahx, sindrome ta' rih, +għeja, +roghda, +insuffiċjenza ta' hafna organi <sup>5</sup>	uġiġh fis-sit tal-infużjoni			
<b>Investigazzjonijiet</b>	tnaqqis fil-livelli tal-IgG					

Għal kull terminu, l-għadd tal-frekwenza kien ibbażat fuq reazzjonijiet tal-grad kollha (minn hafif sa sever), hlief għal termini mmarkati b'"+", fejn l-għadd tal-frekwenza kien ibbażat biss fuq reazzjonijiet severi (≥ grad 3 tal-kriterji tat-tossicità komuni ta' NCI). Hija rrapportata biss l-ogħla frekwenza li ġiet osservata fil-provi.

1. tinkludi riattivazzjoni u infezzjonijiet primarji; il-frekwenza bbażata fuq kors R-FC f'CLL rikaduta/refrattorja
2. ara wkoll is-sezzjoni ta' infezzjoni hawn taht
3. osservata waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq
4. ara wkoll is-sezzjoni ta' reazzjonijiet avversi ematoloġiċi hawn taht
5. ara wkoll is-sezzjoni ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni hawn taht. Huwa f'każijiet rari li ġew irrappurtati każijiet fatali.
6. sinjali u sintomi ta' newropatija kranjali. Sehhet f'hinijiet varji sa diversi xhur wara t-tmiem tat-terapija ta' rituximab.
7. osservati prinċipalment f'pazjenti b'kondizzjoni kardijaka preċedenti u/jew kimoterapija kardjotossika u kienu assoċjati l-aktar ma' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni
8. tinkludi każijiet fatali

It-termini li ġejjin ġew irrappurtati bħala avvenimenti avversi waqt il-provi kliniċi, madankollu, ġew irrappurtati b'incidenza simili jew aktar baxxa fil-fergħat ta' rituximab meta mqabbel mal-fergħat ta' kontroll: ematotossicità, infezzjoni newtopenika, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, disturb tas-sensi, deni.

Sinjali u sintomi li jissuġġerixxi reazzjoni relatata mal-infużjoni ġew irrappurtati f'aktar minn 50 % tal-pazjenti fil-provi kliniċi, u dehru l-aktar waqt l-ewwel infużjoni, normalment fl-ewwel siegħa sa saġhtejn. Dawn is-sintomi kienu jikkonsistu l-aktar minn deni, sirdat u tertir. Sintomi oħra kienu jinkludu fwawar, anġioedema, bronkospażmu, rimettar, nawsja, urtikarja/raxx, għeja, uġiġh ta' ras, irritazzjoni fil-gerżuma, rinite, prurite, uġiġh, takkikardija, ipertensjoni, ipotensjoni, dispnea, dispepsja, astenija u karatteristiċi ta' sindrome ta' liżi tat-tumur. Sehħew reazzjonijiet relatati mal-infużjoni severi (bħal bronkospażmu, ipotensjoni) f'sa 12 % tal-każijiet.

Reazzjonijiet addizzjonali rrapportati f'xi każijiet kienu infart mijokardijaku, fibrillazzjoni atrijali, edema pulmonari u tromboċitopenja riversibbli akuta. Ġie rrapportat aggravar ta' kondizzjonijiet kardijaċi preeżistenti bħal angina pectoris jew insuffiċjenza tal-qalb kongestiva jew disturb fil-qalb severi (insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardijaku, fibrillazzjoni atrijali), edema pulmonari, insuffiċjenza ta' hafna organi, sindrome ta' liżi tat-tumur, sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini, insuffiċjenza

tal-kliewi, u insuffiċjenza respiratorja bi frekwenzi aktar baxxi jew mhux magħrufa. L-inċidenza ta' sintomi relatati mal-infużjoni naqset sostanzjalment b'infużjonijiet sussegwenti u hija < 1% tal-pazjenti mat-tmien ċiklu ta' trattament (li fih) rituximab.

### Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Infezzjonijiet*

Rituximab inaqqas it-tnaqqis taċ-ċellola B f'madwar 70-80 % tal-pazjenti, iżda kien assoċjat ma' immunoglobulini fis-seru mnaqqsa f'minoranza ta' pazjenti biss.

Infezzjonijiet ta' candida lokalizzati kif ukoll Hruq ta' Sant' Antnin ġew irrappurtati b'incidenza oghla fil-fergħa li fiha rituximab tal-istudji randomizzati. Ġew irrappurtati infezzjonijiet severi f'madwar 4 % tal-pazjenti ttrattati b'monoterapija ta' rituximab. Ġew osservati frekwenzi oghla ta' infezzjonijiet b'mod ġenerali inkluz infezzjonijiet ta' grad 3 jew 4, waqt trattament ta' manteniment b'rituximab sa sentejn meta mqabbel mal-osservazzjoni. Ma kien hemm l-ebda tossiċità kumulattiva f'termini ta' infezzjonijiet irrappurtati matul perjodu ta' trattament ta' sentejn. Barra minn hekk, bi trattament b'rituximab ġew irrappurtati infezzjonijiet virali serji oħra jew ġodda, riattivati jew aggravati, li xi wħud minnhom kienu fatali. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rċiew rituximab flimkien mal-kimoterapija jew bħala parti minn trapjant ta' ċelloli staminali ematopojetici. Eżempji ta' dawn l-infezzjonijiet virali serji huma infezzjonijiet ikkawżati mill-virusis tal-herpes (Ċitomegalovirus, Virus tal-Varicella Zoster u Virus tal-Herpes Simplex), virus JC (lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML)), enterovirus (meningoenċefalite) u virus tal-epatite C (ara sezzjoni 4.4). Fil-provi kliniċi ġew irrappurtati wkoll każijiet ta' PML fatali li seħħew wara progressjoni tal-marda u trattament mill-ġdid. Ġew irrappurtati każijiet ta' riattivazzjoni tal-epatite B, li l-maġġoranza tagħhom kienu f'pazjenti li rċiew rituximab flimkien ma' kimoterapija ċitotossika. F'pazjenti b'CLL rikaduta/refrattorja, l-inċidenza ta' infezzjoni tal-epatite B ta' grad 3/4 (riattivazzjoni u infezzjoni primarja) kienet 2 % f'R-FC kontra 0 % f'FC. Il-progressjoni ta' sarkoma ta' Kaposi ġiet osservata f'pazjenti esposti għal rituximab b'sarkoma ta' Kaposi diġà eżistenti. Dawn il-każijiet seħħew f'indikazzjonijiet mhux approvati u l-maġġoranza tal-pazjenti kienu pożittivi għall-HIV.

#### *Reazzjonijiet avversi ematoloġiċi*

Fi provi kliniċi b'monoterapija ta' rituximab li nġhatat għal 4 ġimghat, seħħew anormalitajiet ematoloġiċi f'minoranza ta' pazjenti u normalment kienu hfief u riversibbli. Ġiet irrappurtata newtropsenja severa (grad 3/4) f'4.2 %, anemija f'1.1 % u tromboċitopenja f'1.7 % tal-pazjenti. Waqt trattament ta' manteniment b'rituximab sa sentejn, ġew irrappurtati lewkopenja (5% kontra 2%, grad 3/4) u newtropsenja (10% kontra 4%, grad 3/4) b'incidenza oghla meta mqabbel mal-osservazzjoni. L-inċidenza tat-tromboċitopenja kienet baxxa (< 1%, grad 3/4) u ma kinitx differenti bejn il-fergħat tat-trattament. Waqt il-kors tat-trattament fi studji b'rituximab flimkien mal-kimoterapija, ġew irrappurtati lewkopenja ta' grad 3/4 (R-CHOP 88% kontra CHOP 79%, R-FC 23% kontra FC 12%), newtropsenja (R-CVP 24% kontra CVP 14%; R-CHOP 97% kontra CHOP 88%, R-FC 30% kontra FC 19% f'CLL li ma ġietx ittrattata preċedentement), panċitopenja (R-FC 3% kontra FC 1% f'CLL li ma ġietx ittrattata preċedentement) normalment bi frekwenzi oghla meta mqabbel mal-kimoterapija waħidha. Madankollu, l-inċidenza oghla ta' newtropsenja f'pazjenti ttrattati b'rituximab u l-kimoterapija ma kinitx assoċjata ma' inċidenza oghla ta' infezzjonijiet u infestazzjonijiet meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati bil-kimoterapija waħidha. Studji f'CLL li ma ġietx ittrattata preċedentement u rikaduta/refrattorja stabbilixxew li f'sa 25 % tal-pazjenti ttrattati b'R-FC, in-newtropsenja ġiet imtawla (definita bħala għadd ta' newtrofili li baqa' taħt  $1 \times 10^9/L$  bejn jum 24 u 42 wara l-aħħar doża) jew seħħet b'bidu tard (definita bħala għadd ta' newtrofili taħt  $1 \times 10^9/L$  aktar tard minn 42 jum wara l-aħħar doża f'pazjenti bl-ebda newtropsenja mtawla preċedenti jew li rkupraw qabel jum 42) wara trattament b'rituximab u FC. Ma kien hemm l-ebda differenza rrapportata għall-inċidenza ta' anemija. Ġew irrappurtati xi każijiet ta' newtropsenja tard li seħħet aktar minn erba' ġimghat wara l-aħħar infużjoni ta' rituximab. Fl-istudju tal-ewwel linja tas-CLL, pazjenti ta' Binet stadju C esperjenzaw aktar avvenimenti avversi fil-fergħa ta' R-FC meta mqabbel mal-fergħa ta' FC (R-FC 83% kontra FC 71%). Fl-istudju tas-CLL rikaduta/refrattorja, ġiet irrappurtata tromboċitopenja ta' grad 3/4 fi 11 % tal-pazjenti fil-grupp ta' R-FC meta mqabbel ma' 9 % tal-pazjenti fil-grupp ta' FC.

Fl-istudji ta' rituximab f' pazjenti b' makroglobulinemija ta' Waldenstrom, ġew osservati zidiet temporanji fil-livelli ta' IgM fis-seru wara l-bidu tat-trattament, li jistgħu jkunu assoċjati ma' iperviskożità u sintomi relatati. Iż-żieda temporanja fl-IgM normalment irritornat għall-inqas livell tal-linja bażi fi żmien 4 xhur.

#### *Reazzjonijiet avversi kardjovaskulari*

Ġew irrappurtati reazzjonijiet kardjovaskulari waqt provi kliniċi b' monoterapija ta' rituximab fi 18.8 % tal-pazjenti bl-ipotensjoni u l-ipertensjoni bħala l-avvenimenti li ġew irrappurtati bl-aktar mod frekwenti. Ġew irrappurtati każijiet ta' aritmija ta' grad 3 jew 4 (inkluż takkikardija ventrikolari u supraventrikolari) u angina pectoris waqt l-infuzjoni. Waqt trattament ta' manteniment, l-inċidenza ta' disturbi fil-qalb ta' grad 3/4 kienet komparabbli bejn il-pazjenti ttrattati b' rituximab u l-osservazzjoni. Avvenimenti kardijaċi ġew irrappurtati bħala avvenimenti avversi serji (inkluż fibrillazzjoni atrijali, infart mijokardijaku, insuffiċjenza ventrikolari tax-xellug, iskemija mijokardijaka) fi 3 % tal-pazjenti ttrattati b' rituximab meta mqabbel ma' < 1 % fuq l-osservazzjoni. Fi studji li jevalwaw rituximab flimkien mal-kimoterapija, l-inċidenza ta' aritmiji kardijaċi ta' grad 3 u 4, l-aktar aritmiji supraventrikolari bħal takkikardija u aġitazzjoni/fibrillazzjoni atrijali, kienu oġġa fil-grupp ta' R-CHOP (14-il pazjent, 6.9%) meta mqabbel mal-grupp ta' CHOP (3 pazjenti, 1.5%). Dawn l-arterji kollha jew sehhew fil-kuntest ta' infuzjoni ta' rituximab jew kienu assoċjati ma' kondizzjonijiet li jippreddisponu bħal deni, infezzjoni, infart mijokardijaku akut jew marda respiratorja u kardjovaskulari diġà eżistenti. Ma ġiet 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, marda mijokardijaka u manifestazzjonijiet ta' marda tal-arterja koronarja. F' CLL, l-inċidenza globali ta' disturbi fil-qalb ta' grad 3 jew 4 kienet baxxa kemm fl-istudju tal-ewwel linja (4% R-FC, 3% FC) kif ukoll fl-istudju tar-rikaduta/refrattorja (4% R-FC, 4% FC).

#### *Sistema respiratorja*

Ġew irrappurtati każijiet ta' mard interstizjali tal-pulmun, xi wħud b' riżultat fatali.

#### *Disturbi newroloġiċi*

Waqt il-perjodu tat-trattament (fażi ta' trattament ta' induzzjoni li tinkludi R-CHOP għal massimu ta' tmien ċikli), erba' pazjenti (2%) ittrattati b' R-CHOP, kollha b' fatturi ta' riskju kardjovaskulari, esperjenzaw aċċidenti ċerebrovaskulari tromboemboliċi waqt l-ewwel ċiklu ta' trattament. Ma kien hemm l-ebda differenza bejn il-gruppi tat-trattament fl-inċidenza ta' avvenimenti tromboemboliċi oħra. B' kuntrast, tliet pazjenti (1.5%) kellhom avvenimenti ċerebrovaskulari fil-grupp ta' CHOP, li kollha sehhew matul il-perjodu ta' segwitu. F' CLL, l-inċidenza globali ta' disturbi fis-sistema nervuża ta' grad 3 jew 4 kienet baxxa kemm fl-istudju tal-ewwel linja (4% R-FC, 4% FC) kif ukoll fl-istudju tar-rikaduta/refrattorja (3% R-FC, 3% FC).

Ġew irrappurtati każijiet ta' sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome) / sindrome ta' lewkoenċefalopatija posterjuri riversibbli (RPLS, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome). Is-sinjali u s-sintomi kienu jinkludu disturbi viżivi, uġiġħ ta' ras, aċċessjonijiet, u stat mentali mibdul, bi jew mingħajr ipertensjoni assoċjata. Dijanjozi ta' PRES/RPLS teħtieġ konferma permezz ta' immaġni tal-moħħ. Il-każijiet irrappurtati kellhom fatturi ta' riskju rikonoxxuti għal PRES/RPLS, inkluż il-marda sottostanti tal-pazjenti, ipertensjoni, terapija immunosoppressiva u/jew kimoterapija.

#### *Disturbi gastro-intestinali*

Ġiet osservata perforazzjoni gastrointestinali li f' xi każijiet twassal għall-mewt f' pazjenti li rċievew rituximab għat-trattament ta' limfoma mhux ta' Hodgkin. Fil-maġġoranza ta' dawn il-każijiet, rituximab ingħata mal-kimoterapija.

#### *Livelli tal-IgG*

Fil-prova klinika li evalwat it-trattament ta' manteniment b' rituximab f' limfoma follikulari rikaduta/refrattorja, il-livelli medjani tal-IgG kienu taħt il-limitu aktar baxx tan-normal (LLN) (< 7 g/L) wara trattament ta' induzzjoni kemm fil-grupp ta' osservazzjoni kif ukoll ta' rituximab. Fil-grupp tal-osservazzjoni, il-livell tal-IgG medjan żdied b' mod sussegwenti għal 'il fuq mil-LLN, iżda baqa' kostanti fil-grupp ta' rituximab. Il-proporzjon ta' pazjenti b' livelli ta' IgG inqas mil-LLN kien madwar

60 % fil-grupp ta' rituximab matul il-perjodu ta' trattament ta' sentejn, filwaqt li naqas fil-grupp ta' osservazzjoni (36% wara sentejn).

Ġie osservat numru żgħir ta' każijiet spontanji u mil-letteratura ta' ipogammaglobulinemija f'pazjenti pedjatriċi ttrattati b'rituximab, f'xi każijiet severa u li teħtieġ terapija ta' sostituzzjoni bl-immunoglobulini fit-tul. Il-konsegwenzi ta' tnaqqis fit-tul taċ-ċellola B f'pazjenti pedjatriċi mhumiex magħrufa.

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

F'każijiet rari ħafna ġew irrappurtati Nekroliżi Epidermali Tossika (sindrome ta' Lyell) u sindrome ta' Stevens-Johnson, xi wħud b'riżultat fatali.

#### *Monoterapija ta' rituximab f'subpopolazzjonijiet ta' pazjenti*

Anzjani ( $\geq 65$  sena)

L-inċidenza tal-ADRs tal-grad kollha u ADR ta' grad 3/4 kienet simili f'pazjenti anzjani meta mqabbel ma' pazjenti iżgħar fl-età ( $< 65$  sena).

Marda ta' massa kbira

Kien hemm inċidenza oġġla ta' ADRs ta' grad 3/4 f'pazjenti b'marda ta' massa kbira milli f'pazjenti mingħajr marda ta' massa kbira (25.6% kontra 15.4%). L-inċidenza ta' ADRs ta' kwalunkwe grad kienet simili f'dawn iż-żewġ gruppi.

Trattament mill-ġdid

Il-perċentwal ta' pazjenti li rrapportaw ADRs ma' trattament mill-ġdid b'aktar korsijiet ta' rituximab kien simili għall-perċentwal ta' pazjenti li rrapportaw ADRs ma' esponiment inizjali (ADRs ta' kwalunkwe grad u grad 3/4).

#### *Terapija kombinata ta' rituximab f'subpopolazzjonijiet ta' pazjenti*

Anzjani ( $\geq 65$  sena)

L-inċidenza ta' avvenimenti avversi tad-demem u linfatiċi ta' grad 3/4 kienet oġġla f'pazjenti anzjani meta mqabbel ma' pazjenti iżgħar fl-età ( $< 65$  sena), b'CLL li ma ġietx ittrattata qabel jew rikaduta/refrattarja.

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

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

Total ta' 309 pazjenti pedjatriċi rċevew rituximab u kienu inklużi fil-popolazzjoni tal-analiżi tas-sigurtà. Pazjenti pedjatriċi *randomised* għall-grupp ta' kimoterapija ta' LMB b'rituximab, jew irreġistrati fil-parti ta' grupp wiehed tal-istudju, ingħataw rituximab b'doża ta' 375 mg/m<sup>2</sup> BSA u rċevew total ta' sitt infużjonijiet IV ta' rituximab (tnejn matul kull wiehed miż-żewġ korsijiet ta' induzzjoni u wiehed matul kull wiehed miż-żewġ korsijiet ta' konsolidazzjoni tal-iskema ta' LMB).

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

## Esperjenza minn artrite reumatika

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

Il-profil tas-sigurtà ta' rituximab f'pazjenti b'artrite reumatika (RA) moderata sa severa hija migbura fil-qosor fis-sezzjonijiet hawn taht. Fil-provi kliniċi aktar minn 3100 pazjent irċievew tal-inqas kors ta' trattament wiehed u ġew segwiti għal perjodi li varjaw minn 6 xhur sa aktar minn 5 snin; madwar 2400 pazjent irċievew żewġ korsijiet ta' trattament jew aktar b'aktar minn 1000 li rċievew 5 korsijiet jew aktar. L-informazzjoni dwar is-sigurtà migbura waqt esperjenza wara t-tqegħid fis-suq tirrifletti l-profil tar-reazzjonijiet avversi mistenni kif deher fil-provi kliniċi għal rituximab (ara sezzjoni 4.4).

Il-pazjenti rċievew 2 x 1000 mg ta' rituximab isseparati b'intervall ta' ġimagħtejn; flimkien ma' methotrexate (10-25 mg/ġimgħa). L-infużjonijiet ta' rituximab ingħataw wara infużjoni ġol-vini ta' 100 mg methylprednisolone; il-pazjenti rċievew ukoll trattament bi prednisone orali għal 15-il jum.

### Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati f'Tabella 4. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ) u mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati skont l-aktar serju għall-inqas serju.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti meqjusa minħabba riċeviment ta' rituximab kienu IRRs. L-inkidenza globali ta' IRRs fil-provi kliniċi kienet 23 % bl-ewwel infużjoni u naqset b'infużjonijiet sussegwenti. IRRs serji ma kinux komuni (0.5% tal-pazjenti) u dehru l-aktar waqt il-kors inizjali. Minbarra r-reazzjonijiet avversi li dehru fi provi kliniċi ta' RA għal rituximab, ġew irrappurtati lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) (ara sezzjoni 4.4) u reazzjoni bħal ta' mard tas-seru waqt esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

**Tabella 4 Sommarju ta' reazzjonijiet avversi fi provi kliniċi jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq li sehew f'pazjenti b'artrite reumatika li rċievew rituximab**

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux Magħrufa
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina	bronkite, sinusite, gastroenterite, tinea pedis			PML, riattivazzjoni tal-epatite B	infezzjoni serja kkawżata minn virus <sup>1</sup> , meningoenċefalite enterovirali <sup>2</sup>
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>		Newtropsenja <sup>3</sup>		newtropsenja tard <sup>4</sup>	reazzjoni bħal ta' mard tas-seru	
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	<sup>5</sup> reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (ipertensjoni, nawsja, raxx, deni, prurite,		<sup>5</sup> reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (edema ġeneralizzata, bronkospazmu,			

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux Maghrufa
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	urtikarja, irritazzjoni fil-grizmejn, fwawar, ipotensjoni, rinite, episodji fejn toghla t-temperatura malajr, takkikardija, gheja, uġigh orofaringeali, edema periferali, eritema)		tharhir, edema laringeali, edema anġionewrotika, prurite ġeneralizzata, anafilassi, reazzjoni anafilattojdi)			
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>		iperkolesterolemija				
<b>Disturbi psikjatriċi</b>		depressjoni, ansjetà				
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	uġigh ta' ras	paresteżija, migranja, sturdament, xjatika				
<b>Disturbi fil-qalb</b>				anġina pectoris, fibrillazzjoni atrijali, insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardijaku	agitazzjoni atrijali	
<b>Disturbi gastrointestinali</b>		dispepsja, dijarea, rifluss gastroesofagali, ulċeri fil-halq, uġigh fil-parti ta' fuq tal-addome				
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>		alopeċja			nekroliżi tossika tal-epidermide (sindrome ta' Lyell), sindrome ta' Stevens-Johnson <sup>7</sup>	
<b>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>		artralġja / uġigh muskoluskeletriku, osteoartrite, bursite				
<b>Investigazzjonijiet</b>	tnaqqis fil-livelli tal-IgM6	tnaqqis fil-livelli tal-IgG <sup>6</sup>				
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ara wkoll is-sezzjoni infezzjonijiet hawn taht.</li> <li>2. Osservata waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq</li> <li>3. Il-kategorija tal-frekwenza derivata minn valuri tal-laboratorju miġbura bhala parti minn monitoraġġ tal-laboratorju ta' rutina fil-provi kliniċi.</li> <li>4. Il-kategorija tal-frekwenza derivata minn <i>data</i> ta' wara t-tqeghid fis-suq.</li> <li>5. Reazzjonijiet li sehew waqt jew fi żmien 24 siegħa tal-infużjoni. Ara wkoll reazzjonijiet relatati mal-infużjoni hawn taht. IRRs jistgħu jseħhu bhala riżultat ta' sensitività eċċessiva u/jew għall-mekkanizmu ta' azzjoni.</li> <li>6. Tinkludi osservazzjonijiet miġbura bhala parti minn monitoraġġ tal-laboratorju ta' rutina.</li> <li>7. Tinkludi każijiet fatali.</li> </ol>						

### Bosta korsijiet

Bosta korsijiet ta' trattament huma assoċjati ma' profil tal-ADR simili għal dak osservat wara l-ewwel esponiment. Ir-rata tal-ADRs kollha wara l-ewwel esponiment għal rituximab kienet l-ogħla matul l-ewwel 6 xhur u naqset fiż-żmien ta' wara. Dan huwa l-aktar attribwit għall-IRRs (l-aktar frekwenti



waqt l-ewwel kors ta' trattament), aggravar ta' RA u infezzjonijiet, li kollha kemm huma kienu aktar frekwenti fl-ewwel 6 xhur tat-trattament.

### Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni*

L-ADRs l-aktar frekwenti wara riċeviment ta' rituximab fl-istudji kliniċi kienu IRRs (irreferi għal Tabella 4). Fost it-3189 pazjent ittrattati b'rituximab, 1135 (36%) esperjenzaw tal-inqas IRR waħda b'733/3189 (23%) tal-pazjenti li esperjenzaw IRR wara l-ewwel infużjoni tal-ewwel esponiment għal rituximab. L-inċidenza ta' IRRs naqset b'infużjonijiet sussegwenti. Fil-provi kliniċi inqas minn 1 % (17/3189) tal-pazjenti esperjenzaw IRR serja. Ma kien hemm l-ebda IRR ta' CTC Grad 4 u l-ebda mewta minhabba IRRs fil-provi kliniċi. Il-proporzjon ta' avvenimenti ta' CTC Grad 3 u ta' IRRs li wasslu għat-twaqqif naqsu skont il-kors u kienu rari minn kors 3 'il quddiem. Premedikazzjoni bi glukokortikoidi ġol-vini naqqset b'mod sinifikanti l-inċidenza u s-severità tal-IRRs (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Ġew irrappurtati IRRs severi b'riżultat fatali fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Fi prova mfassla biex tevalwa s-sigurtà ta' infużjoni ta' rituximab aktar rapida f'pazjenti b'artrite reumatika, pazjenti b'RA attiva moderata sa severa li ma esperjenzawx IRR serja waqt jew fi żmien 24 siegħa mill-ewwel infużjoni studjata tagħhom thallew jirċievu infużjoni ġol-vini ta' sagħtejn ta' rituximab. Pazjenti bi storja ta' reazzjoni tal-infużjoni serja għal terapija bijoloġika għal RA kienu esklużi mid-dhul. L-inċidenza, it-tipi u s-severità ta' IRRs kienu konsistenti ma' dik osservata storikament. Ma giet osservata l-ebda IRR serja.

#### *Infezzjonijiet*

Ir-rata globali ta' infezzjoni rrapportata minn provi kliniċi kienet madwar 94 għal kull 100 sena ta' pazjent f'pazjenti ttrattati b'rituximab. L-infezzjonijiet kienu l-aktar ħfief sa moderati u kienu jikkonsistu l-aktar minn infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq u infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina. L-inċidenza ta' infezzjonijiet li kienu serji jew kienu jeħtieġu antibijotiċi IV kienet madwar 4 għal kull 100 sena ta' pazjent. Ir-rata ta' infezzjonijiet serji ma wrietx xi zieda sinifikanti wara bosta korsijiet ta' rituximab. Ġew irrappurtati infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' isfel (inkluż pulmonite) waqt provi kliniċi, b'inċidenza simili fil-fergħat ta' rituximab meta mqabbel mal-fergħat ta' kontroll.

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

Ġew irrappurtati każijiet ta' lewkoencefalopatija multifokali progressiva b'riżultat fatali wara l-użu ta' rituximab għat-trattament ta' mard awtoimmuni. Dan jinkludi artrite reumatika u mard awtoimmuni off-label, inkluż Lupus Erythematosus Sistemiku (SLE) u vaskulite.

F'pazjenti b'limfoma ta' Hodgkin li rċievu rituximab flimkien ma' kimoterapija ċitotossika, ġew irrappurtati każijiet ta' riattivazzjoni tal-epatite B (ara limfoma mhux ta' Hodgkin). Giet irrappurtata wkoll riattivazzjoni ta' infezzjoni tal-epatite B f'każijiet rari hafna f'pazjenti b'artrite reumatika li rċievu rituximab (ara sezzjoni 4.4).

#### *Reazzjonijiet avversi kardjovaskulari*

Ġew irrappurtati reazzjonijiet kardijaċi serji b'rata ta' 1.3 għal kull 100 sena ta' pazjent fil-pazjenti ttrattati b'rituximab meta mqabbel ma' 1.3 għal kull 100 sena ta' pazjent fil-pazjenti ttrattati bil-placebo. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti li esperjenzaw reazzjonijiet kardijaċi (kollha jew serji) ma żdidux ma' bosta korsijiet.

#### *Avvenimenti newroloġiċi*

Ġew irrappurtati każijiet ta' sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome)/sindrome ta' lewkoencefalopatija posterjuri reversibbli (RPLS-reversible posterior leukoencephalopathy). Is-sinjali u s-sintomi kienu jinkludu disturbi viżivi, uġiġħ ta' ras, aċċessjonijiet, u stat mentali mibdul, bi jew mingħajr ipertensjoni assoċjata. Dijanjożi ta' PRES/RPLS teħtieġ konferma permezz ta' immaġni tal-moħħ. Il-każijiet irrappurtati kellhom fatturi

ta' riskju rikonoxxuti għal PRES/RPLS, inkluż il-marda sottostanti tal-pazjenti, ipertensjoni, terapija immunosoppressiva u/jew kimoterapija.

#### *Newtropsenja*

Ġew osservati avvenimenti ta' newtropsenja bi trattament b'rituximab, li l-maġġoranza tagħhom kienu ħfief jew moderati fis-severità. In-newtropsenja tista' sseħħ diversi xhur wara l-ghoti ta' rituximab (ara sezzjoni 4.4).

F'perjodi kkontrollati bi placebo tal-provi klinici, 0.94% (13/1382) tal-pazjenti ttrattati b'rituximab u 0.27% (2/731) tal-pazjenti bi placebo żviluppaw newtropsenja severa.

Avvenimenti newtropseniċi, inkluż bidu tard sever u newtropsenja persistenti, ġew irrappurtati f'każijiet rari fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, xi wħud minnhom kienu assoċjati ma' infezzjonijiet fatali.

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

Ġew irrappurtati f'każijiet rari ħafna Nekroliżi Epidermali Tossika (sindrome ta' Lyell) u sindrome ta' Stevens-Johnson, xi wħud b'riżultat fatali.

#### *Anormalitajiet tal-laboratorju*

Ġiet osservata ipogammaglobulinemija (IgG jew IgM taħt il-limitu aktar baxx tan-normal) f'pazjenti b'RA ttrattati b'rituximab. Ma kien hemm l-ebda rata miżjuda fl-infezzjonijiet globali jew infezzjonijiet serji wara l-iżvilupp ta' IgG jew IgM baxxa (ara sezzjoni 4.4).

Ġie osservat numru żgħir ta' każijiet spontanji u mil-letteratura ta' ipogammaglobulinemija f'pazjenti pedjatriċi ttrattati b'rituximab, f'xi każijiet severa u li teħtieġ terapija ta' sostituzzjoni bl-immunoglobulini fit-tul. Il-konsegwenzi ta' tnaqqis fit-tul taċ-ċellola B f'pazjenti pedjatriċi mhumiex magħrufa.

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

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

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA, 99 pazjent adult ġew ittrattati għal induzzjoni jew remissjoni ta' GPA u MPA b'rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>, darba fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat) u glukokortikoidi (ara sezzjoni 5.1).

L-ADRs elenkati fit-Tabella 5 kienu kollha reazzjonijiet avversi li seħħew b'incidenza ta'  $\geq 5\%$  fil-grupp ta' rituximab u bi frekwenza oġhla mill-grupp tal-komparatur.

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

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA Reazzjonijiet avversi	Frekwenza
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	
Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	7 %
Bronkite	5 %
Ħruq ta' Sant'Antnin	5 %
Nazofaringite	5 %
Infezzjoni serja kkawżata minn virus <sup>1,2</sup>	mhux magħrufa
Meningoencefalite enterovirali <sup>1</sup>	mhux magħrufa
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	
Tromboċitopenja	7 %
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	
Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini	5%
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	
Iperkalimja	5 %

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA Reazzjonijiet avversi	Frekwenza
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	
Insomnja	14 %
<b>Disturbi fis-sistema nervuza</b>	
Sturdament	10 %
Rogħda	10 %
<b>Disturbi vaskulari</b>	
Ipertensjoni	12 %
Fwawar	5 %
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>	
Sogħla	12 %
Dispnea	11 %
Epistassi	11 %
Kongestjoni nazali	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-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	
Spažmi tal-muskoli	18 %
Artralġja	15 %
Ugħigh fid-dahar	10 %
Dghufija tal-muskoli	5 %
Ugħigh muskoluskeletriku	5 %
Ugħigh f'estremitajiet	5 %
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	
Edema periferali	16 %
<b>Investigazzjonijiet</b>	
Tnaqqis fl-emoglobina	6 %

<sup>1</sup> Osservata waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

<sup>2</sup> Ara wkoll is-sezzjoni infezzjonijiet hawn taht.

*Trattament ta' manteniment fl-adulti (l-Istudju 2 dwar GPA/MPA)*

Fl-Istudju 2 dwar GPA/MPA, total ta' 57 pazjent adult b'GPA u MPA severa u attiva ġew ittrattati b'rituximab għall-manteniment tar-remissjoni (ara sezzjoni 5.1).

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

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA Reazzjoni avversa	Frekwenza
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	
Bronkite	14 %
Rinite	5 %
Infezzjoni serja kkawżata minn virus <sup>1,2</sup>	mhux maghrufa
Meningoenċefalite enterovirali <sup>1</sup>	mhux maghrufa
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>	
Qtuġh ta' nifs	9%
<b>Disturbi gastrointestinali</b>	
Dijarea	7%
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	
Deni	9 %

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Frekwenza
Reazzjoni avversa	
Mard bħal tal-influenza	5 %
Edema periferali	5 %
<b>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</b>	
Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni <sup>3</sup>	12 %
<sup>1</sup> Osservata waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq. <sup>2</sup> Ara wkoll is-sezzjoni infezzjonijiet hawn taht. <sup>3</sup> Dettalji dwar reazzjonijiet relatati mal-infużjoni huma pprovduti fid-deskrizzjoni tas-sezzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.	

Il-profil tas-sigurtà globali kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà stabbilit sew għal rituximab fl-indikazzjonijiet awtoimmuni approvati, inkluż GPA/MPA. B' mod globali, 4 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' rituximab esperjenzaw avvenimenti avversi li wasslu għal twaqqif. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti avversi fil-fergħa ta' rituximab kienu ħfief jew moderati fl-intensità. L-ebda pazjent fil-fergħa ta' rituximab ma kellu avvenimenti avversi fatali.

L-avvenimenti li ġew irrappurtati bl-aktar mod komuni meqjusa bhala ADRs kienu reazzjonijiet relatati mal-infużjoni u infezzjonijiet.

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

Fi studju tas-sigurtà ta' osservazzjoni fit-tul, 97 pazjent b'GPA/MPA rċiewew trattament b'rituximab (medja ta' 8 infużjonijiet [medda 1-28]) sa 4 snin, skont il-prattika standard u d-diskrezzjoni tat-tabib tagħhom. Il-profil tas-sigurtà globali stabbilit sew kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà stabbilit sew f'RA u GPA/MPA u ma ġiet irrappurtata l-ebda reazzjoni avversa ġdida.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Twettaq studju *open-label* u bi grupp wiehed f'25 pazjent pedjatriku b'GPA jew MPA attivi u severi. Il-perjodu globali tal-istudju kien jikkonsisti f'fażi ta' induzzjoni tar-remissjoni ta' 6 xhur b'segwitu ta' mill-inqas 18-il xahar, sa mhux aktar minn 4.5 snin b'kollox. Matul il-fażi ta' segwitu, rituximab ingħata skont id-diskrezzjoni tal-investigatur (17 minn 25 pazjent irċewew trattament addizzjonali b'rituximab). Trattament flimkien ma' terapija immunosoppressiva oħra kien permess (ara sezzjoni 5.1).

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

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

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

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

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

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA (studju dwar l-induzzjoni ta' remissjoni fl-adulti), l-IRRs ġew definiti bhala kwalunkwe avveniment avvers li seħħ fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni u tqies bhala relatat mal-infużjoni mill-investigaturi fil-popolazzjoni tas-sigurtà. Mid-99 pazjent ittrattati b'rituximab, 12 (12%) esperjenzaw tal-inqas IRR waħda. L-IRRs kollha kienu CTC Grad 1 jew 2. L-IRRs l-aktar komuni kienu jinkludu sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini, fwawar, irritazzjoni fil-griżmejn, u roġħda. Rituximab ingħata flimkien ma' glukokortikojdi ġol-vini li jistgħu jnaqqsu l-incidenza u s-severità ta' dawn l-avvenimenti.

Fl-Istudju 2 dwar GPA/MPA (studju dwar il-manteniment fl-adulti), 7/57 (12%) pazjenti fil-fergħa ta' rituximab esperjenzaw tal-inqas reazzjoni waħda relatata mal-infużjoni. L-inċidenza ta' sintomi ta' IRR kienet l-ogħla waqt jew wara l-ewwel infużjoni (9%) u naqset b'infużjonijiet sussegwenti (< 4%). Is-sintomi tal-IRR kollha kienu ħfief jew moderati u l-biċċa l-kbira minnhom ġew irrappurtati mill-SOCs Disturbi Respiratorji, Toraciċi u Medjastinali u Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taħt il-Ġilda.

Fil-prova klinika f'pazjenti pedjatriċi b'GPA jew MPA, l-IRRs irrappurtati kienu osservati b'mod predominanti mal-ewwel infużjoni (8 pazjenti [32%]), u mbagħad naqsu maż-żmien man-numru ta' infużjonijiet ta' rituximab (20% mat-tieni infużjoni, 12% mat-tielet infużjoni u 8% mar-raba' infużjoni). L-aktar sintomi ta' IRR komuni rrappurtati matul il-fażi ta' induzzjoni tar-remissjoni kienu: uġiġħ ta' ras, raxx, rinorea u deni (8%, għal kull sintomu). Is-sintomi ta' IRRs osservati kienu simili għal dawk magħrufa fil-pazjenti adulti b'GPA jew MPA ttrattati b'rituximab. Il-maġġoranza tal-IRRs kienu ta' Grad 1 u Grad 2, kien hemm żewġ IRRs mhux serji ta' Grad 3, u ma ġiet irrappurtata l-ebda IRR ta' Grad 4 jew 5. Ġiet irrappurtata IRR serja ta' Grad 2 waħda (edima generalizzata li għadied mat-trattament) f'pazjent wieħed (ara sezzjoni 4.4).

### *Infezzjonijiet*

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA, ir-rata globali ta' infezzjoni kienet madwar 237 għal kull 100 sena ta' pazjent (95% CI 197 - 285) fil-punt tat-tmiem primarju ta' 6 xhur. L-infezzjonijiet kienu l-aktar ħfief sa moderati u kienu jikkonsistu l-aktar minn infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq, ħruq ta' Sant'Antnin u infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina. Ir-rata ta' infezzjonijiet serji kienet madwar 25 għal kull 100 sena ta' pazjent. L-infezzjoni serja li ġiet irrappurtata bl-aktar mod frekwenti fil-grupp ta' rituximab kienet pulmonite bi frekwenza ta' 4 %.

Fl-Istudju 2 dwar GPA/MPA, 30/57 (53%) pazjent fil-fergħa ta' rituximab esperjenzaw infezzjonijiet. L-inċidenza tal-infezzjonijiet tal-gradji kollha kienet simili bejn il-fergħat. L-infezzjonijiet kienu l-aktar ħfief sa moderati. L-infezzjonijiet l-aktar komuni fil-fergħa ta' rituximab kienu jinkludu infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq, gastroenterite, infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina u ħruq ta' Sant'Antnin. L-inċidenza ta' infezzjonijiet serji kienet simili fiż-żewġ fergħat (madwar 12%). L-infezzjoni serja li ġiet irrappurtata bl-aktar mod komuni fil-grupp ta' rituximab kienet bronkite ħafifa jew moderata.

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

L-aktar infezzjonijiet komuni fil-fażi globali kienu: infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq (URTIs - *upper respiratory tract infections*) (48%), influwenza (24%), konguntivite (20%), nażofaringite (20%), infezzjonijiet fl-apparat respiratorju t'isfel (16%), sinożite (16%), URTIs virali (16%), infezzjoni fil-widnejn (12%), gastroenterite (12%), faringite (12%), infezzjoni fl-apparat tal-awrina (12%). Ġew irrappurtati infezzjonijiet serji f'7 pazjenti (28%), u kienu jinkludu: influwenza (2 pazjenti [8%]) u infezzjoni fl-apparat respiratorju t'isfel (2 pazjenti [8%]) bħala l-avvenimenti rrappurtati bl-aktar mod frekwenti.

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

### *Tumuri Malinni*

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA, l-inċidenza ta' tumuri malinni fil-pazjenti ttrattati b'rituximab fl-istudju kliniku dwar GPA u MPA kienet 2.00 għal kull 100 sena ta' pazjent fid-data tal-għeluq komuni tal-istudju (meta l-pazjent finali kien temm il-perjodu ta' segwitu). Abbażi ta' proporzjonijiet tal-inċidenza standardizzati, l-inċidenza ta' tumuri malinni tidher li hija simili għal dik irrappurtata preċedement fil-pazjenti b'vaskulite assoċjata ma' ANCA.

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

### *Reazzjonijiet avversi kardjovaskulari*

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA, sehew avvenimenti kardijaċi b'rata ta' madwar 273 għal kull 100 sena ta' pazjent (95% CI 149-470) fil-punt tat-tmien primarju ta' 6 xhur. Ir-rata ta' avvenimenti kardijaċi serji kienet 2.1 għal kull 100 sena ta' pazjent (95% CI 3-15). L-avvenimenti li ġew irrappurtati bl-aktar mod frekwenti kienu takkikardija (4%) u fibrillazzjoni atrijali (3%) (ara sezzjoni 4.4).

### *Avvenimenti newroloġiċi*

Ġew irrappurtati każijiet ta' sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES)/sindrome ta' lewkoenċefalopatija posterjuri riversibbli (RPLS) f'kondizzjonijiet awtoimmuni. Is-sinjali u s-sintomi kienu jinkludu disturbi viżivi, uġiġh ta' ras, aċċessjonijiet, u stat mentali mibdul, bi jew mingħajr ipertensjoni assoċjata. Dijanjożi ta' PRES/RPLS teħtieġ konferma permezz ta' immaġni tal-moħħ. Il-każijiet irrappurtati kellhom fatturi ta' riskju rikonoxxuti għal PRES/RPLS, inkluż il-marda sottostanti tal-pazjenti, ipertensjoni, terapija immunosoppressiva u/jew kimoterapija.

### *Riattivazzjoni tal-epatite B*

Ġew irrappurtati numru żgħir ta' każijiet ta' riattivazzjoni tal-epatite B, xi wħud b'riżultat fatali, f'pazjenti bi granulomatożi b'poliangite u poliangite mikroskopika li jirċievu rituximab fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq.

### *Ipogammaglobulinemija*

Ġiet osservata ipogammaglobulinemija (IgA, IgG jew IgM taħt il-limitu aktar baxx tan-normal) f'pazjenti adulti u pedjatriċi b'GPA u MPA ttrattati b'rituximab.

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

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

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

### *Newtropsenja*

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

Fl-Istudju 2 dwar GPA/MPA, l-inciżenja ta' newtropsenja tal-grad kollha kienet 0 % għal pazjenti ttrattati b'rituximab kontra 5 % għal pazjenti ttrattati b'azathioprine.

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

Ġew irrappurtati f'każijiet rari hafna ta' Nekroliżi Epidermali Tossika (sindrome ta' Lyell) u sindrome ta' Stevens-Johnson, xi wħud b'riżultat fatali.

## Esperjenza minn pemphigus vulgaris

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

Il-profil tas-sigurtà ta' rituximab flimkien ma' glukokortikoidi ta' doża baxxa għal perjodu qasir fit-trattament ta' pazjenti b'pemphigus vulgaris ġie studjat fi studju ta' Fażi 3, randomizzat, ikkontrollat, multicentriku, open-label f'pazjenti b'pemphigus vulgaris li inkluda 38 pazjent b'pemphigus vulgaris (PV) randomizzati għall-grupp ta' rituximab (l-Istudju 1 dwar PV). Il-pazjenti randomizzati għall-grupp ta' rituximab irċievew 1000 mg IV inizjali f'Jum tal-Istudju 1 u t-tieni 1000 mg IV f'Jum tal-Istudju 15. Id-doži ta' manteniment ta' 500 mg IV ingħataw f'xhur 12 u 18. Il-pazjenti setgħu jirċievu 1000 mg IV meta seħhet rikaduta (ara sezzjoni 5.1).

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

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

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

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

**Tabella 7 Reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'pemphigus vulgaris ittrattati b'rituximab fl-Istudju 1 dwar PV (sax-Xahar 24) u fl-Istudju 2 dwar PV (sal-Ġimgha 52), jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-sug**

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Maghrufa
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq	infezzjoni mill-virus herpes, herpes zoster, herpes fil-halq, konguntivite, nazofaringite, kandidjażi fil-halq, infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Infezzjoni serja kkawżata minn virus <sup>1,2</sup> Meningoċefalite enterovirali <sup>1</sup>
<b>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)</b>		papilloma tal-ġilda	
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	disturb depressiv persistenti	depressjoni kbira, irritabilità	
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	uġiġh ta' ras	sturdament	
<b>Disturbi fil-qalb</b>		takikardija	
<b>Disturbi gastrointestinali</b>		uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome	
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</b>	alopecja	ħakk, urtikarja, disturb fil-ġilda	
<b>Disturbi muskolu-skeletriċi, tat-tessuti konnettivi u tal-ghadam</b>		uġiġh muskolu-skeletriku, artralġja, uġiġh fid-dahar	

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Maghrufa
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		gheja kbira, astenja, deni	
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi procedura	reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni <sup>3</sup>		
<sup>1</sup> Osservata waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq. <sup>2</sup> Ara wkoll is-sezzjoni infezzjonijiet hawn taht. <sup>3</sup> Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni għall-Istudju 1 dwar PV kienu jinkludu sintomi miġbura fil-vista skedata li kien imiss wara kull infużjoni, u avvenimenti avversi li sehhew fil-jum tal-infuzjoni jew l-għada. L-aktar sintomi/Termini Ppreferuti komuni ta' reazzjoni relatata mal-infuzjoni għall-Istudju 1 dwar PV kienu jinkludu wġigh ta' ras, dehxa ta' bard, pressjoni għolja, dardir, astenja u wġigh.  L-aktar sintomi/Termini Ppreferuti komuni ta' reazzjoni relatata mal-infuzjoni għall-Istudju 2 dwar PV kienu qutgh ta' nifs, eritema, iperidrozi, fwawar, pressjoni baxxa u raxx/raxx bil-hakk.			

### Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni*

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

Fl-Istudju 2 dwar PV, IRRs sehhew primarjament mal-ewwel infużjoni u l-frekwenza ta' IRRs tnaqqset ma' infużjonijiet sussegwenti: 17.9%, 4.5%, 3% u 3% tal-pazjenti kellhom IRRs mal-ewwel, it-tieni, it-tielet u r-raba' infużjoni, rispettivament. Fi 11/15-il pazjent li kellhom mill-inqas IRR waħda, l-IRR kienu ta' Grad 1 jew 2. F'4/15-il pazjent, kienu rrapportati IRRs ta' Grad  $\geq 3$  u wasslu għall-waqfien tat-trattament b'rituximab; tlieta mill-erba' pazjenti kellhom IRRs serji (ta' periklu għall-ħajja). IRRs serji sehhew mal-ewwel (2 pazjenti) jew it-tieni (pazjent wieħed) infużjoni u għadew bi trattament sintomatiku.

#### *Infezzjonijiet*

Fl-Istudju 1 dwar PV, 14-il pazjent (37%) fil-grupp ta' rituximab esperjenzaw infezzjonijiet relatati mal-infuzjoni meta mqabbel ma' 15-il pazjent (42%) fil-grupp ta' prednisone b'doża standard. L-infezzjonijiet l-aktar komuni fil-grupp ta' rituximab kienu infezzjonijiet ta' herpes simplex u zoster, bronkite, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, infezzjoni fungali u konguntivite. Tliet pazjenti (8%) fil-grupp ta' rituximab esperjenzaw total ta' 5 infezzjonijiet serji (pulmonite *pneumocystis jirovecii*, trombozi infettiva, dixxite intervertebrali, infezzjoni fil-pulmun, sepsi b'*Staphylococcal*) u pazjent wieħed (3%) fil-grupp ta' prednisone b'doża standard esperjenza infezzjoni serja (pulmonite b'*pneumocystis jirovecii*).

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

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

#### *Anormalitajiet tal-laboratorju*

Fl-Istudju 2 dwar PV, fil-grupp ta' rituximab, ġew osservati b'mod komuni hafna wara l-infuzjoni tnaqqis temporanju fl-għadd ta' linfoċiti, immexxi minn tnaqqis fil-popolazzjonijiet taċ-ċelloli T periferali, kif ukoll tnaqqis temporanju fil-livell ta' phosphorus. Dawn kienu kkunsidrati bhala li ġew



indotti minn infużjoni ta' methylprednisolone IV qabel il-medikazzjoni.

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

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

### **4.9 Doża eċċessiva**

Hemm disponibbli esperjenza limitata b'doži oġġla mid-doża approvata tal-formulazzjoni ta' rituximab ġol-vini minn provi kliniċi fil-bnedmin. L-oġġla doża ġol-vini ta' rituximab ittestjata fil-bnedmin s'issa hija 5000 mg (2250 mg/m<sup>2</sup>), ittestjata fi studju ta' żieda fid-doża f'pazjenti b'CLL. Ma ġie identifikat l-ebda sinjal ta' sigurtà addizzjonali.

Pazjenti li jesperjenzaw doża eċċessiva għandu jkollhom l-interruzzjoni immedjata tal-infużjoni tagħhom u għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib.

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq ġew irrapportati haġes każijiet ta' doża eċċessiva b'rituximab. Tliet każijiet ma kellhom l-ebda avveniment avvers irrapportat. Iż-żewġ avvenimenti avversi li ġew irrapportati kienu sintomi bħal tal-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: aġenti antineoplastiċi, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L01FA01

Ruxience 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 jorbot speċifikament mal-antiġen trasmembran, CD20, fosfoproteina glikosilata, li tinsab fuq linfoċiti qabel B u maturi B. L-antiġen jiġi espress fuq > 95% tal-linfomi mhux ta' Hodgkin taċ-ċellola B kollha.

CD20 jinsab fuq kemm ċelloli B normali kif ukoll malinni, iżda mhux fuq ċelloli staminali ematopojetiči, ċelloli pro B, ċelloli tal-plażma normali jew tessut normali ieħor. Dan l-antiġen ma jinternalizzax mal-irbit tal-antikorp u ma jxerridx mill-wiċċ taċ-ċellola. CD20 ma jiċċirkolax fil-plażma bħala antiġen liberu u, b'hekk, ma jikkompetix għal irbit tal-antikorp.

Id-dominju Fab ta' rituximab jorbot mal-antiġen CD20 fuq il-linfoċiti B u d-dominju Fc jista' jirrekluta funzjonijiet ta' effettur immuni biex jimmedja liżi taċ-ċellola B. Mekkanizmi possibbli ta' liżi taċ-ċellola medjata mill-effettur jinduċu ċitotossità dipendenti mill-komplement (CDC, complement-dependent cytotoxicity) li tirriżulta mill-irbit ta' C1q, u ċitotossità ċellolari dipendenti fuq l-antikorp (ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity) medjata minn riċettur Fcγ wieħed jew aktar fuq il-wiċċ tal-granuloċiti, makrofaġi u ċelloli NK. L-irbit ta' rituximab mal-antiġen CD20 fuq il-linfoċiti B intwera wkoll li jinduċi mewt taċ-ċelloli permezz ta' apoptozi.

L-għadd taċ-ċellola B periferali naqas taħt in-normal wara li ntemmet l-ewwel doża ta' rituximab. F'pazjenti trattati għal malinn ematoloġiku, l-irkupru taċ-ċelloli B beda fi żmien 6 xhur mit-trattament

u ġeneralment irritorna għal livelli normali fi żmien 12-il xahar minn meta ntemmet it-terapija, għalkemm f'xi pazjenti dan jista' jiehu aktar żmien (sa żmien ta' rkupru medjan ta' 23 xahar wara terapija ta' induzzjoni). F'pazjenti b'artrite reumatika, it-tnaqqis immedjat taċ-ċelloli B fid-demmi periferali ġie osservat wara żewġ infużjonijiet ta' 1000 mg rituximab isseparati minn intervall ta' 14-il jum. L-għadd taċ-ċelloli B fid-demmi periferali jibda jiżdied minn ġimgħa 24 u evidenza ta' ripopolazzjoni tiġi osservata fil-maġġoranza tal-pazjenti sa ġimgħa 40, sew jekk rituximab ingħatax bħala monoterapija jew flimkien ma' methotrexate. Proporzjon żgħir ta' pazjenti kellhom tnaqqis taċ-ċelloli B periferali mtawwal li dam sentejn jew aktar wara l-ewwel doża ta' rituximab. F'pazjenti b'GPA jew MPA, in-numru ta' ċelloli B periferali naqas għal < 10 ċelloli/ $\mu$ L wara żewġ infużjonijiet fil-ġimgħa ta' rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, u baqa' f'dak il-livell f'hafna mill-pazjenti sal-punt taż-żmien ta' 6 xhur. Il-maġġoranza tal-pazjenti (81%) urew sinjali ta' ritorn taċ-ċelloli B, għadd ta' > 10 ċelloli/ $\mu$ L sa xahar 12, li żdied għal 87 % tal-pazjenti sa xahar 18.

## Esperjenza klinika f'limfoma Mhux ta' Hodgkin u f'lewkimja linfocitika kronika

### Limfoma folliculari

#### *Monoterapija*

Trattament inizjali, kull ġimgħa għal 4 doži

Fil-prova pivotali, 166 pazjent b'NHL ta' ċellola B ta' grad baxx jew folliculari rikaduta jew kimoreżistenti irċiew 375 mg/m<sup>2</sup> ta' rituximab bħala infużjoni ġol-vini darba fil-ġimgħa għal erba' ġimgħat. Ir-rata ta' rispons globali (ORR, overall response rate) fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata (ITT, intent-to-treat) kienet 48 % (CI<sub>95</sub>% 41% - 56%) b'rata ta' 6 % ta' rispons sħiħ (CR, complete response) u 42 % rispons parzjali (PR, partial response). Iż-żmien għall-progressjoni (TTP, time to progression) medjan projettat għal pazjenti li rrispondew kien 13.0 xhur. F'analizi tas-sottogrupp, l-ORR kienet oġhla f'pazjenti b'sottotipi istoloġiċi ta' IWF B, C u D meta mqabbel mas-sottotip ta' IWF A (58% kontra 12%), oġhla f'pazjenti li l-akbar leżjoni tagħhom kienet < 5 cm kontra > 7 cm fl-akbar dijametru (53% kontra 38%), u oġhla f'pazjenti b'rikaduta kimosensittiva meta mqabbel ma' rikaduta kimoreżistenti (definita bħala durata ta' rispons < 3 xhur) (50% kontra 22%). L-ORR f'pazjenti li ġew ittrattati preċedentement bi trapjant tal-mudullun awtologu (ABMT, autologous bone marrow transplant) kienet 78 % kontra 43 % f'pazjenti bl-ebda ABMT. La l-età, is-sess, il-grad tal-limfoma, id-dijanjozi inizjali, il-preżenza jew in-nuqqas ta' marda ta' massa kbira, LDH normali jew għoli u lanqas il-preżenza ta' marda ekstrasnodali ma kellha effett statistikament sinifikanti (test ta' Fisher's exact) fuq ir-rispons għal rituximab. Ġiet innutata korrelazzjoni statistikament sinifikanti bejn ir-rati ta' rispons u l-involvement tal-mudullun. 40 % tal-pazjenti b'involvement tal-mudullun irrispondew meta mqabbel ma' 59 % tal-pazjenti bl-ebda involvement tal-mudullun (p=0.0186). Din is-sejba ma ġietx appoġġjata minn analiżi ta' rigressjoni loġistika fi stadji li fiha l-fatturi li ġejjin ġew identifikati bħala fatturi pronjożiċi: tip istoloġiku, pożittività bcl-2 fil-linja bażi, reżistenza għall-aħħar kimoterapija u marda ta' massa kbira.

Trattament inizjali, kull ġimgħa għal 8 doži

Fi prova multiċentrika, ta' fergħa waħda, 37 pazjent b'NHL ta' ċellola B ta' grad baxx jew folliculari rikaduta jew kimoreżistenti, irċiew 375 mg/m<sup>2</sup> ta' rituximab bħala infużjoni ġol-vini kull ġimgħa għal tmien doži. L-ORR kienet 57 % (Intervall ta' kunfidenza (CI) ta' 95%; 41% – 73%; CR 14%, PR 43%) b'TTP medjan projettat għal pazjenti li rrispondew ta' 19.4 xhur (medda 5.3 sa 38.9 xhur).

Trattament inizjali, marda ta' massa kbira, kull ġimgħa għal 4 doži

F'data miġbura minn tliet provi, 39 pazjent b'NHL ta' ċellola B ta' grad baxx jew folliculari, ta' marda ta' massa kbira (leżjoni waħda ta' dijametru ta'  $\geq$  10 cm) u rikaduta jew kimoreżistenti, irċiew 375 mg/m<sup>2</sup> ta' rituximab bħala infużjoni ġol-vini kull ġimgħa għal erba' doži. L-ORR kienet 36 % (CI<sub>95</sub>% 21% – 51%; CR 3%, PR 33%) b'TTP medjan għal pazjenti li rrispondew ta' 9.6 xhur (medda 4.5 sa 26.8 xhur).

Trattament mill-ġdid, kull ġimgħa għal 4 doži

Fi prova multiċentrika, ta' fergħa waħda, 58 pazjent b'NHL ta' ċellola B ta' grad baxx jew folliculari rikaduta jew kimoreżistenti, li kienu kisbu rispons kliniku oġġettiv għal kors preċedenti ta' rituximab,

ġew ittrattati mill-ġdid b'375 mg/m<sup>2</sup> ta' rituximab bħala infużjoni ġol-vini kull ġimgħa għal erba' dozi. Tlieta mill-pazjenti kienu rċivew żewġ korsijiet ta' rituximab qabel ir-reġistrazzjoni u għalhekk ingħataw it-tielet kors fl-istudju. Żewġ pazjenti ġew ittrattati mill-ġdid darbtejn fl-istudju. Għas-60 trattament mill-ġdid waqt l-istudju, l-ORR kienet 38 % (CI<sub>95</sub>% 26% – 51%; 10% CR, 28% PR) b'TTP medjan projettat għal pazjenti li jirrispondu ta' 17.8 xhur (medda 5.4 – 26.6). Dan iqabbel b'mod favorevoli mat-TTP miksub wara l-kors preċedenti ta' rituximab (12.4 xhur).

#### *Trattament inizjali, flimkien mal-kimoterapija*

Fi prova open-label, randomizzata, total ta' 322 pazjent li ma ġewx ittrattati preċedentement b'limfoma follikulari ġew randomizzati biex jirċievu jew kimoterapija CVP (cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup>, vincristine 1.4 mg/m<sup>2</sup> sa massimu ta' 2 mg f'jum 1, u prednisolone 40 mg/m<sup>2</sup>/jum f'jiem 1 - 5) kull 3 ġimgħat għal 8 ċikli jew rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> flimkien ma' CVP (R-CVP). Rituximab ingħata fl-ewwel jum ta' kull ċiklu ta' trattament. Total ta' 321 pazjent (162 R-CVP, 159 CVP) irċievew it-terapija u ġew analizzati għall-effikaċja. Is-segwitu medjan tal-pazjenti kien 53 xahar. R-CVP wasslet għal benefiċċju sinifikanti fuq is-CVP għall-punt tat-tmiem primarju, żmien sal-falliment tat-trattament (27 xahar kontra 6.6 xhur, p < 0.0001, test log-rank). Il-proporzjon ta' pazjenti b'rispons tat-tumur (CR, CRu, PR) kien oġġla b'mod sinifikanti (p < 0.0001 test Chi-Square) fil-grupp ta' R-CVP (80.9%) milli fil-grupp ta' CVP (57.2%). It-trattament b'R-CVP tawwal b'mod sinifikanti ż-żmien għall-progressjoni tal-marda jew mewt meta mqabbel ma' CVP, 33.6 xhur u 14.7 xhur, rispettivament (p < 0.0001, test log-rank). Id-durata medjana tar-rispons kienet 37.7 xhur fil-grupp ta' R-CVP u kienet 13.5 xhur fil-grupp ta' CVP (p < 0.0001, test log-rank).

Id-differenza bejn il-gruppi tat-trattament fir-rigward tas-sopravivenza globali wriet differenza klinika sinifikanti (p=0.029, test log-rank stratifikat skont iċ-ċentru): rati ta' sopravivenza wara 53 xahar kienu 80.9 % għal pazjenti fil-grupp ta' R-CVP meta mqabbel ma' 71.1 % għal pazjenti fil-grupp ta' CVP.

Riżultati minn tliet provi randomizzati ohra li użaw rituximab flimkien ma' kors tal-kimoterapija minbarra CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferon- $\alpha$ ) urew ukoll titjib sinifikanti fir-rati ta' rispons, parametri dipendenti fuq iż-żmien kif ukoll fis-sopravivenza globali. Ir-riżultati ewlenin mill-erba' studji kollha huma miġbura fil-qosor f'Tabella 8.

**Tabella 8 Sommarju tar-riżultati ewlenin minn erba' studji randomizzati ta' fażi III li jevalwaw il-benefiċċju ta' rituximab ma' korsijiet differenti tal-kimoterapija f'limfoma follikulari**

Studju	Trattament, N	FU medjan, xhur	ORR, %	CR, %	TTF/PFS/EFS medjana, xhur	Rati OS, %
<b>M39021</b>	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	TTP medjan: 14.7 33.6 p < 0.0001	53 xahar 71.1 80.9 p = 0.029
<b>GLSG'00</b>	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	TTF medjan: 2.6 snin Ma ntlahaqx p < 0.001	18- il xahar 90 95 p = 0.016
<b>OSHO-39</b>	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	PFS medjana: 28.8 Ma ntlahqitx p < 0.0001	48 xahar 74 87 p = 0.0096
<b>FL2000</b>	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	EFS medjana: 36 Ma ntlahqitx p < 0.0001	42 xahar 84 91 p = 0.029

ETS – Sopravivenza Mingħajr Avveniment

TTP – Żmien għal progressjoni jew mewt  
PFS – Sopravivenza Mingħajr Progressjoni  
TTF – Żmien għal Falliment tat-Trattament  
Rati OS – rati ta' sopravivenza meta saru l-analizzijiet

### Terapija ta' manteniment

Limfoma follikulari mhux ittrattata preċedentement

Fi prova prospettiva, open-label, internazzjonali, multiċentrika, ta' fażi III 1193 pazjent b'limfoma follikulari avvanzata li ma ġewx ittrattati preċedentement irċievew terapija ta' induzzjoni b'R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) jew R-FCM (n=44), skont l-għażla tal-investigaturi. Total ta' 1078 pazjent irrispondew għal terapija ta' induzzjoni, li minnhom 1018 ġew randomizzati għal terapija ta' manteniment ta' rituximab (n=505) jew osservazzjoni (n=513). Iż-żewġ gruppi tat-trattament kienu bbilanċjati tajjeb fir-rigward tal-karatteristiċi tal-linja bażi u l-istatus tal-marda. It-trattament ta' manteniment b'rituximab kien jikkonsisti minn infużjoni waħda ta' rituximab b'375 mg/m<sup>2</sup> erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħtija kull xahrejn sal-progressjoni tal-marda jew għal perjodu massimu ta' sentejn.

L-analizi primarja speċifikata minn qabel saret fi żmien ta' osservazzjoni medjan ta' 25 xahar wara r-randomizzazzjoni, it-terapija ta' manteniment b'rituximab irriżultat f'titjib klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti fil-punt tat-tmiem primarju tas-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) ivvalutata mill-investigatur meta mqabbel ma' osservazzjoni f'pazjenti b'limfoma follikulari li ma ġietx ittrattata preċedentement (Tabella 9).

Deher ukoll benefiċċju sinifikanti minn trattament ta' manteniment b'rituximab għall-punti tat-tmiem sekondarji sopravivenza mingħajr avveniment (EFS, event-free survival), żmien għat-trattament li jmiss kontra l-limfoma (TNLT, time to next anti-lymphoma treatment) żmien għall-kimoterapija li jmiss (TNCT, time to next chemotherapy) u rata ta' rispons globali (ORR) fl-analizi primarja (Tabella 9).

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

**Tabella 9 Harsa ġenerali lejn ir-riżultati tal-effikaċja għal manteniment b'rituximab kontra osservazzjoni fl-analizi primarja definita mill-protokoll u wara 9 snin ta' segwitu medjan (analizi finali)**

	Analizi primarja (FU medjan: 25 xahar)		Analizi finali (FU medjan: 9.0 snin)	
	Osservazzjoni N=513	Rituximab N=505	Osservazzjoni N=513	Rituximab N=505
<b>Effikaċja primarja</b> Sopravivenza mingħajr progressjoni (medjana) valur p tal-log-rank proporzjon ta' periklu (95% CI) tnaqqis fir-riskju	NR  0.50 (0.39, 0.64) 50 %	NR  0.50 (0.39, 0.64) 50 %	4.06 snin  0.61 (0.52, 0.73) 39 %	10.49 snin  0.61 (0.52, 0.73) 39 %
<b>Effikaċja sekondarja</b> Sopravivenza globali (medjana) valur p tal-log-rank proporzjon ta' periklu (95% CI) tnaqqis fir-riskju	NR  0.89 (0.45, 1.74) 11 %	NR  0.89 (0.45, 1.74) 11 %	NR  1.04 (0.77, 1.40) -6 %	NR  1.04 (0.77, 1.40) -6 %
Sopravivenza mingħajr avveniment (medjana) valur p tal-log-rank proporzjon ta' periklu (95% CI) tnaqqis fir-riskju	38 xahar  0.54 (0.43, 0.69) 46 %	NR  0.54 (0.43, 0.69) 46 %	4.04 snin  0.64 (0.54, 0.76) 36%	9.25 snin  0.64 (0.54, 0.76) 36%
TNLT (medjan)	NR	NR	6.11 snin	NR

	Analizi primarja (FU medjan: 25 xahar)		Analizi finali (FU medjan: 9.0 snin)	
	Osservazzjoni N=513	Rituximab N=505	Osservazzjoni N=513	Rituximab N=505
valur p tal-log-rank proporzjon ta' periklu (95% CI) tnaqqis fir-riskju	0.0003 0.61 (0.46, 0.80) 39 %		<0.0001 0.66 (0.55, 0.78) 34 %	
TNCT (medjan) valur p tal-log-rank proporzjon ta' periklu (95% CI) tnaqqis fir-riskju	NR 0.0011 0.60 (0.44, 0.82) 40 %	NR	9.32 snin 0.0004 0.71 (0.59, 0.86) 39 %	NR
Rata ta' rispons globali* valur p tat-test chi-squared proporzjon ta' probabbiltà (95% CI)	55% <0.0001 2.33 (1.73, 3.15)	74%	61% <0.0001 2.43 (1.84, 3.22)	79%
Rata ta' rispons shih (CR/CRu)* valur p tat-test chi-squared proporzjon ta' probabbiltà (95% CI)	48% <0.0001 2.21 (1.65, 2.94)	67%	53% <0.0001 2.34 (1.80, 3.03)	67%

\* fl-ahhar tal-manteniment/osservazzjoni; ir-rizultati tal-analizi finali huma bbażati fuq segwitu medjan ta' 73 xahar.  
FU (follow-up): segwitu; NR (not reached): ma ntlahaqx meta sar il-cut off kliniku, TNCT: żmien għat-trattament li jmiss tal-kimoterapija; TNL: żmien għat-trattament li jmiss kontra l-limfoma.

Trattament ta' manteniment b'rituximab ipprova benefiċċju konsistenti fis-sottogruppi definiti minn qabel kollha li ġew ittestjati: sess (raġel, mara), età (< 60 sena, >= 60 sena), punteġġ FLIPI (<=1, 2 jew >= 3), terapija ta' induzzjoni (R-CHOP, R-CVP jew R-FCM) u irrispettivament mill-kwalità tar-rispons għal trattament ta' induzzjoni (CR, CRu jew PR). Analizijiet esploratorji tal-benefiċċju ta' trattament ta' manteniment urew effett inqas qawwi f'pazjenti anzjani (età ta' (> 70 sena), madankollu d-daqsijiet tal-kampjun kienu żgħar.

#### Limfoma folliculari rikaduta/refrattorja

Fi prova prospettiva, open-label, internazzjonali, multicentrika, ta' fażi III, 465 pazjent b'limfoma folliculari rikaduta/refrattorja ġew randomizzati fl-ewwel stadju għal terapija ta' induzzjoni jew b'CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; n=231) jew rituximab u CHOP (R-CHOP, n=234). Iż-żewġ gruppi ta' trattament kienu bbilanċjati tajjeb fir-rigward tal-karatteristiċi tal-linja bażi u l-istatus tal-marda. Total ta' 344 pazjent li kisbu remissjoni shiha jew parzjali wara terapija ta' induzzjoni ġew randomizzati fit-tieni stadju għal terapija ta' manteniment b'rituximab (n=167) jew osservazzjoni (n=167). It-terapija ta' manteniment b'rituximab kienet tikkonsisti minn infużjoni waħda ta' rituximab b'375 mg/m<sup>2</sup> erja tas-superfiċje tal-gisem mogħtija kull 3 xhur sal-progressjoni tal-marda jew għal perjodu massimu ta' sentejn.

L-analizi tal-effikaċja finali kienet tinkludi l-pazjenti kollha randomizzati għaž-żewġ partijiet tal-istudju. Wara żmien ta' osservazzjoni medjan ta' 31 xahar għal pazjenti randomizzati għall-fażi tal-indużżjoni, R-CHOP tejjeb b'mod sinifikanti r-rizultat tal-pazjenti b'limfoma folliculari rikaduta/refrattorja meta mqabbel ma' CHOP (ara Tabella 10).

**Tabella 10 Fażi tal-indużżjoni: harsa ġenerali lejn ir-rizultati tal-effikaċja għal CHOP kontra R-CHOP (żmien ta' osservazzjoni medjan ta' 31 xahar)**

	CHOP	R-CHOP	valur p	Tnaqqis fir-Riskju <sup>1)</sup>
<b>Effikaċja primarja</b>				
ORR <sup>2)</sup>	74 %	87 %	0.0003	Na
CR <sup>2)</sup>	16 %	29 %	0.0005	Na
PR <sup>2)</sup>	58 %	58 %	0.9449	Na

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

<sup>2)</sup> L-ahhar rispons tat-tumur kif ivvalutat mill-investigatur. It-test statistiku "primarju" għal "rispons" kien it-test ta' xejra ta' CR kontra PR kontra nuqqas ta' rispons (p < 0.0001)

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

Għal pazjenti randomizzati għall-fażi ta' manteniment tal-prova, iż-żmien ta' osservazzjoni medjan kien 28 xahar għar-randomizzazzjoni tal-manteniment. It-trattament ta' manteniment b'rituximab wassal għal titjib klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti fil-punt taż-żmien primarju, PFS (żmien mir-randomizzazzjoni tal-manteniment sar-rikaduta, progressjoni tal-marda jew mewt) meta mqabbel mal-osservazzjoni waħidha ( $p < 0.0001$  test log-rank). Il-PFS medjana kienet 42.2 xhur fil-fergħa ta' manteniment b'rituximab meta mqabbel ma' 14.3 xhur fil-fergħa tal-osservazzjoni. Permezz ta' analiżi ta' rigressjoni cox, ir-riskju ta' esperjenza ta' marda progressiva jew mewt tnaqqas b'61 % bi trattament ta' manteniment b'rituximab meta mqabbel mal-osservazzjoni (95% CI; 45%-72%). Irrati stmati ta' Kaplan-Meier ta' mingħajr progressjoni wara 12-il xahar kienu 78 % fil-grupp ta' manteniment b'rituximab kontra 57 % fil-grupp ta' osservazzjoni. Analizi tas-sopravivenza globali kkonfermat il-benefiċċju sinifikanti ta' manteniment b'rituximab fuq l-osservazzjoni ( $p=0.0039$  test log-rank). It-trattament ta' manteniment b'rituximab naqqas ir-riskju ta' mewt b'56 % (95% CI; 22%-75%).

**Tabella 11 Fażi ta' manteniment: harsa ġenerali lejn ir-riżultati tal-effikaċja ta' rituximab kontra l-osservazzjoni (żmien ta' osservazzjoni medjan ta' 28 xahar)**

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

NR: ma ntlahaqx; <sup>a</sup>: applikabbli biss għal pazjenti li jiksbu CR

Il-benefiċċju ta' trattament ta' manteniment b'rituximab ġie kkonfermat fis-sottogruppi kollha analizzati, irrispettivament mill-kors ta' induzzjoni (CHOP jew R-CHOP) jew il-kwalità tar-rispons għal trattament ta' induzzjoni (CR jew PR) (Tabella 11). It-trattament ta' manteniment b'rituximab tawwal b'mod sinifikanti l-PFS medjana f'pazjenti li rrispondev għal terapija ta' induzzjoni b'CHOP (PFS medjana 37.5 xhur kontra 11.6 xhur,  $p < 0.0001$ ) kif ukoll f'dawk li rrispondev għal induzzjoni b'R-CHOP (PFS medjana 51.9 xhur kontra 22.1 xhur,  $p=0.0071$ ). Għalkemm is-sottogruppi kienu żgħar, it-trattament ta' manteniment b'rituximab ipprova benefiċċju sinifikanti f'termini ta' sopravivenza globali kemm għal pazjenti li jirrispondu għal CHOP kif ukoll pazjenti li jirrispondu għal R-CHOP, għalkemm huwa meħtieġ segwitu itwal biex tiġi kkonfermata din l-osservazzjoni.

#### Limfoma mhux ta' Hodgkin ta' ċellola B kbira diffuża fl-adulti

Fi prova randomizzata, open-label, total ta' 339 pazjent anzjani li ma ġewx ittrattati preċedentement (età 60 sa 80 sena) b'limfoma ta' ċellola B kbira diffuża rċiew 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 f'jum 1, u prednisolone 40 mg/m<sup>2</sup>/jum f'jiem 1-5) kull 3 ġimghat għal tmien ċikli, jew rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> u CHOP (R-CHOP). Rituximab ingħata fl-ewwel jum taċ-ċiklu tat-trattament.

L-analizi tal-effikaċja finali kienet tinkludi l-pazjenti randomizzati kollha (197 CHOP, 202 R-CHOP), u kellha durata ta' segwitu medjan ta' madwar 31 xahar. Iz-żewġ gruppi tat-trattament kienu bbilanċjati tajjeb fir-rigward tal-karatteristiċi tal-linja bażi u l-istatus tal-marda. L-analizi finali kkonfermat li trattament b'R-CHOP għie assoċjat ma' titjib klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti fid-durata ta' sopravivenza mingħajr avveniment (il-parametru tal-effikaċja primarja, fejn l-avvenimenti kienu mewt, rikaduta jew progressjoni ta' limfoma, jew bidu ta' trattament gdid kontra l-limfoma) ( $p = 0.0001$ ). L-istimi ta' Kaplan-Meier tad-durata medjana ta' sopravivenza mingħajr avveniment kienu 35 xahar fil-fergħa ta' R-CHOP meta mqabbel ma' 13-il xahar fil-fergħa ta' CHOP, li jirrapprezentaw tnaqqis fir-riskju ta' 41 %. Wara 24 xahar, l-istimi għas-sopravivenza globali kienu 68.2 % fil-fergħa ta' R-CHOP meta mqabbel ma' 57.4 % fil-fergħa ta' CHOP. Analizi sussegwenti tad-durata ta' sopravivenza globali, li saret b'durata medjana ta' segwitu ta' 60 xahar, ikkonfermat il-benefiċċju ta' trattament b'R-CHOP fuq CHOP ( $p=0.0071$ ), li jirrapprezenta tnaqqis fir-riskju ta' 32 %.

L-analizi tal-parametri sekondarji kollha (rati ta' rispons, sopravivenza mingħajr progressjoni, sopravivenza mingħajr mard, durata ta' rispons) ivverifikat l-effett tat-trattament ta' R-CHOP meta mqabbel ma' CHOP. Ir-rata ta' rispons sħiħ wara ċiklu 8 kienet 76.2 % fil-grupp ta' R-CHOP u 62.4 % fil-grupp ta' CHOP ( $p=0.0028$ ). Ir-riskju tal-progressjoni tal-marda tnaqqas b'46 % u r-riskju ta' rikaduta b'51 %. Fis-sottogruppi tal-pazjenti kollha (sess, età, IPI aġġustat skont l-età, stadju ta' Ann Arbor, ECOG, mikroglobulina  $\beta_2$ , LDH, albumina, sintomi B, marda ta' massa kbira, siti ekstrasnodali, involviment tal-mudullun), il-proporzjonijiet ta' riskju għal sopravivenza mingħajr avveniment u sopravivenza globali (R-CHOP imqabbel ma' CHOP) kienu inqas minn 0.83 u 0.95 rispettivament. R-CHOP kien assoċjat ma' titjib fir-riżultat kemm għal pazjenti b'riskju għoli kif ukoll b'riskju baxx skont l-IPI aġġustat skont l-età.

#### Sejbiet tal-laboratorju kliniċi

Minn 67 pazjent evalwati għal antirkop kontra l-gurdien tal-bniedem (HAMA), ma għie nnutat l-ebda rispons. Minn 356 pazjent evalwati għal antikorp kontra l-mediċina (ADA), 1.1% (4 pazjenti) kienu pożittivi.

#### Lewkimja linfoċitika kronika

F'żewġ provi open-label randomizzati, total ta' 817-il pazjent li ma għewx ittrattati preċedentement u 552 pazjent b'CLL rikaduta/refrattorja għew randomizzati biex jirċievu jew kimoterapija FC (fludarabine 25 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 250 mg/m<sup>2</sup>, jiem 1-3) kull 4 ġimgħat għal 6 ċikli jew rituximab flimkien ma' FC (R-FC). Rituximab ingħata b'dożaġġ ta' 375 mg/m<sup>2</sup> matul l-ewwel ċiklu jum qabel il-kimoterapija u b'dożaġġ ta' 500 mg/m<sup>2</sup> f'jum 1 ta' kull ċiklu ta' trattament sussegwenti. Il-pazjenti għew esklużi mill-istudju f'CLL rikaduta/refrattorja jekk kienu għew ittrattati preċedentement b'antikorpi monoklonali jew jekk kienu refrattorji (definiti bhala nuqqas li tinkiseb remissjoni parzjali għal tal-inqas 6 xhur) għal fludarabine jew kwalukwe analogu nukleosid. Total ta' 810 pazjenti (403 R-FC, 407 FC) għall-istudju tal-ewwel linja (Tabella 12a u Tabella 12b) u 552 pazjent (276 R-FC, 276 FC) għall-istudju ta' rikaduta/refrattorja (Tabella 13) għew analizzati għall-effikaċja.

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

**Tabella 12a** Trattament tal-ewwel linja ta' lewkimja linfoċitika kronika  
**Harsa ġenerali lejn ir-riżultati tal-effikaċja għal rituximab u FC vs. FC**  
**wahdu - żmien ta' osservazzjoni medjan ta' 48.1 xhur**

Parametru tal-Effikaċja	Stima ta' Kaplan-Meier ta' Żmien Medjan għal Avveniment (Xhur)			Tnaqqis fir-Riskju
	FC (N=409)	R-FC (N=408)	Valur p LogRank	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS)	32.8	55.3	<0.0001	45 %
Sopravivenza globali	NR	NR	0.0319	27 %
Sopravivenza mingħajr avveniment	31.3	51.8	<0.0001	44 %
Rata ta' rispons (CR, nPR, jew PR)	72.6 %	85.8 %	<0.0001	mhux disponibbli mhux disponibbli
Rati ta' CR	16.9 %	36.0 %	<0.0001	
Durata tar-rispons*	36.2	57.3	<0.0001	44 %
Sopravivenza mingħajr mard (DFS)**	48.9	60.3	0.0520	31 %
Żmien għal trattament ġdid	47.2	69.7	<0.0001	42 %

Rata ta' rispons u rati ta' CR analizzati permezz tat-Test Chi-squared. NR: ma ntlahaqx; n.a.: mhux applikabbli

\*\* : applikabbli biss għal pazjenti li jiksbu CR, nPR, PR

\*\* : applikabbli biss għal pazjenti li jiksbu CR

**Tabella 12b** Trattament tal-ewwel linja ta' lewkimja linfoċitika kronika  
**Proporzjonijiet ta' periklu ta' sopravivenza mingħajr progressjoni skont l-istadju**  
**Binet (ITT) – żmien ta' osservazzjoni medjan ta' 48.1 xhur**

Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS)	Numru ta' pazjenti		Proporzjon ta' Periklu (95% CI)	valur p (test ta' Wald, mhux aġġustat)
	FC	R-FC		
Binet stadju A	22	18	0.39 (0.15; 0.98)	0.0442
Binet stadju B	259	263	0.52 (0.41; 0.66)	<0.0001
Binet stadju C	126	126	0.68 (0.49; 0.95)	0.0224

CI: Intervall ta' Kunfidenza

Fl-istudju ta' rikaduta/refrattorja, is-sopravivenza mingħajr progressjoni medjana (punt tat-tmien primarju) kien 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 tal-PFS kien osservat fi kważi s-sottogruppi tal-pazjent kollha analizzati skont ir-riskju tal-marda fil-linja bażi. Ġie rappurtat titjib żgħir iżda mhux sinifikanti fis-sopravivenza globali fil-fergħa ta' R-FC meta mqabbel ma' FC.

**Tabella 13** Trattament ta' lewkimja linfoċitika kronika rikaduta/refrattorja - harsa ġenerali  
**lejn ir-riżultati tal-effikaċja għal rituximab u FC kontra FC wahdu (żmien ta' osservazzjoni medjan ta' 25.3 xhur)**

Parametru tal-Effikaċja	Stima ta' Kaplan-Meier ta' Żmien Medjan għal Avveniment (Xhur)			Tnaqqis fir-Riskju
	FC (N=276)	R-FC (N=276)	Valur p LogRank	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS)	20.6	30.6	0.0002	35 %
Sopravivenza globali	51.9	NR	0.2874	17 %
Sopravivenza mingħajr avveniment	19.3	28.7	0.0002	36 %



Parametru tal-Effikaċja	Stima ta' Kaplan-Meier ta' Żmien Medjan għal Avveniment (Xhur)			Tnaqqis fir-Riskju
	FC (N=276)	R-FC (N=276)	Valur p LogRank	
Rata ta' rispons (CR, nPR, jew PR)	58.0 %	69.9 %	0.0034	mhux disponibbli
Rati ta' CR	13.0%	24.3 %	0.0007	mhux disponibbli
Durata tar-rispons *	27.6	39.6	0.0252	31 %
Sopravivenza mingħajr mard (DFS)**	42.2	39.6	0.8842	-6%
Żmien għal trattament għdid għal CLL	34.2	NR	0.0024	35%

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

\*: applikabbli biss għal pazjenti li jiksbu CR, nPR, PR; NR: ma ntlaħaqx n.a. mhux applikabbli

\*\* : applikabbli biss għal pazjenti li jiksbu CR;

Riżultati minn studji ta' sostenn oħra li użaw rituximab flimkien ma' korsijiet oħra tal-kimoterapija (inkluż CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustine u cladribine) għat-trattament ta' pazjenti b'CLL li ma għietx ittrattata preċedentement u/jew rikaduta/refrattorja wrew ukoll rati ta' rispons globali għoljin b'benefiċċju f'termini ta' rati ta' PFS, għalkemm b'tossicità oghla moderata (speċjalment mijelotossicità). Dawn l-istudji jappoġġjaw l-użu ta' rituximab ma' kwalukwe kimoterapija.

Data f'madwar 180 pazjent ittrattati minn qabel b'rituximab uriet benefiċċju kliniku (inkluż CR) u tappoġġja trattament mill-għdid b'rituximab.

### Popolazzjoni pedjatrika

Studju b'aktar minn ċentru wiehed, *open-label* u *randomised* ta' kimoterapija ta' Lymphome Malin B (LMB) (kortikosteroidi, vincristine, cyclophosphamide, doża għolja ta' methotrexate, cytarabine, doxorubicin, etoposide u terapija got-teka b'medicina tripla [methotrexate/cytarabine/kortikosteroidi]) wahedha jew flimkien ma' rituximab twestaq f'pazjenti pedjatriki b'DLBCL/BL/BAL/BLL pozzittivi għal CD20 fi stadju avanzat li ma kinux ittrattati fil-passat. Stadju avanzat huwa ddefinit bhala Stadju III b'livell għoli ta' LDH ("B-high"), [LDH > darbtejn iktar mil-limitu ta' fuq istituzzjonali tal-valuri normali tal-adulti (> Nx2)] jew kwalunkwe stadju IV jew BAL. Il-pazjenti kienu *randomised* biex jirċievu kimoterapija ta' LMB jew sitt infużjonijiet IV ta' rituximab b'doża ta' 375 mg/m<sup>2</sup> BSA flimkien ma' kimoterapija ta' LMB (tnejn matul kull wiehed miż-żewġ korsijiet ta' induzzjoni u wiehed matul kull wiehed miż-żewġ korsijiet ta' konsolidazzjoni) skont l-iskema ta' LMB. Total ta' 328 pazjent *randomised* kienu inklużi fl-analiżi tal-effikaċja, li minnhom pazjent wiehed b'età inqas minn 3 snin irċieva rituximab flimkien ma' kimoterapija ta' LMB.

Iż-żewġ gruppi ta' trattament, LMB (kimoterapija ta' LMB) u R-LMB (kimoterapija ta' LMB flimkien ma' rituximab), kienu bbilanċjati tajjeb fir-rigward tal-karatteristiċi fil-linja bażi. Il-pazjenti kellhom età medjana ta' 7 u 8 snin fil-grupp ta' LMB u fil-grupp ta' R-LMB, rispettivament. Madwar nofs il-pazjenti kienu fil-Grupp B (50.6% fil-grupp ta' LMB u 49.4% fil-grupp ta' R-LMB), 39.6% fil-Grupp C1 fiż-żewġ gruppi, u 9.8% u 11.0% kienu fil-Grupp C3 fil-gruppi ta' LMB u R-LMB, rispettivament. Abbażi tal-istadji ta' Murphy, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom BL ta' stadju III (45.7% fil-grupp ta' LMB u 43.3% fil-grupp ta' R-LMB) jew BAL, CNS negattiva (21.3% fil-grupp ta' LMB u 24.4% fil-grupp ta' R-LMB). Inqas minn nofs il-pazjenti (45.1% fiż-żewġ gruppi) kellhom involviment tal-mudullun, u l-biċċa l-kbira tal-pazjenti (72.6% fil-grupp ta' LMB u 73.2% fil-grupp ta' R-LMB) ma kellhomx involviment tas-CNS. Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien EFS, fejn avveniment kien iddefinit bhala okkorrenza ta' marda progressiva, irkadar, it-tieni tumor malinn, mewt minhabba kwalunkwe kawża, jew nuqqas ta' rispons kif muri minn osservazzjoni ta' ċelloli vijabbli fir-residwu wara t-tieni kors ta' CYVE, skont liema jsehh l-ewwel. Il-punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu OS u remissjoni kompluta.

Fl-analiżi *interim* speċifikata minn qabel b'madwar sena ta' segwitu medjan, ġie osservat titjib

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

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

**Tabella 14: Deskrizzjoni fil-qosor tar-riżultati primarji tal-effikaċja (popolazzjoni ITT)**

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

Abbrevjazzjonijiet: EFS: *event free survival* (sopravivenza mingħajr avveniment); OS: *overall survival* (sopravivenza globali); CR: *complete remission* (remissjoni kompluta)

L-analizi primarja tal-effikaċja wriet benefiċċju ta' EFS taż-żieda ta' rituximab ma' kimoterapija ta' LMB meta mqabbel ma' kimoterapija ta' LMB waħedha, b'HR ta' EFS ta' 0.32 (CI ta' 90% 0.17 - 0.58) minn analizi tar-rigressjoni ta' Cox aġġustata għal grupp nazzjonali, istoloġija, u grupp terapewtiku. Filwaqt li ma ġewx osservati differenzi kbar fin-numru ta' pazjenti li kisbu remissjoni kompluta bejn iż-żewġ gruppi ta' trattamenti, il-benefiċċju taż-żieda ta' rituximab ma' kimoterapija ta' LMB intwera wkoll fil-punt finali sekondarju ta' OS, bl-HR ta' OS ta' 0.36 (CI ta' 95%, 0.16 – 0.81).

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

#### Esperjenza klinika f'artrite rewmatika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' rituximab fis-solliev tas-sintomi u s-sinjali ta' artrite rewmatika f'pazjenti b'rispons inadegwat għal inibituri ta' TNF intweriet fi prova pivotali randomizzata, ikkontrollata, double-blind, multiċentrika (Prova 1).

Prova 1 evalwat 517-il pazjent li kienu esperjenzaw rispons inadegwat jew intolleranza għal terapija waħda jew aktar b'inibitur ta' TNF. Il-pazjenti eligibbli kellhom artrite rewmatika attiva, dijanjostikata skont il-kriterji tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija (ACR). Rituximab inħata bħala żewġ infużjonijiet IV isseparati b'intervall ta' 15-il jum. Il-pazjenti rċievew 2 x 1000 mg infużjonijiet ġol-vini ta' rituximab jew placebo flimkien ma' MTX. Il-pazjenti kollha rċievew 60 mg prednisone orali konkomitanti f'jiem 2-7 u 30 mg f'jiem 8-14 wara l-ewwel infużjoni. Il-punt tat-tmiem primarju kien

il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ACR20 f'gimgha 24. Il-pazjenti gew segwiti wara gimgha 24 ghal punti tat-tmiem ta' terminu twil, inkluż valutazzjoni radjografika wara 56 gimgha u wara 104 gimghat. Matul dan iż-żmien, 81 % tal-pazjenti, mill-grupp tal-plaċebo oriġinali rċievew rituximab bejn gimghat 24 u 56, skont protokoll ta' studju ta' estensjoni open-label.

Il-provi ta' rituximab f'pazjenti b'artrite bikrija (pazjenti minghajr trattament b'methotrexate preċedenti u pazjenti b'rispons inadegwat għal methotrexate, iżda li għadhom ma' gewx ittrattati b'inibituri alfa TNF) issodisfaw il-punti tat-tmiem primarji tagħhom. Rituximab mhuwiex indikat għal dawn il-pazjenti, peress li *d-data* tas-sigurtà dwar trattament b'rituximab fit-tul mhijiex suffiċjenti, b'mod partikolari fir-rigward tar-riskju ta' żvilupp ta' malinn u PML.

#### *Riżultati tal-attività tal-marda*

Rituximab flimkien ma' methotrexate zied b'mod sinifikanti l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu titjib ta' tal-inqas 20 % fil-puntegġ ACR meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati b'methotrexate waħdu (Tabella 15). Fl-istudji tal-iżvilupp kollha, il-benefiċċju tat-trattament kien simili fil-pazjenti indipendenti mill-età, is-sess, l-erja tas-superfiċje tal-gisem, ir-razza, in-numru ta' trattamenti preċedenti jew l-istatus tal-marda.

Ġie nnutat ukoll titjib klinikament u statistikament sinifikanti fuq il-komponenti individwali kollha tar-rispons ACR (għadd ta' ġogi sensitivi u minfuħa, valutazzjoni globali tal-pazjent u tat-tabib, puntegġi tal-indiċi ta' diżabilità (HAQ), valutazzjoni tal-uġiġh u Proteini C Reattivi (mg/dL).

**Table 15 Riżultati tar-rispons kliniku fil-punt tat-tmiem primarju fi Prova 1 (popolazzjoni ITT)**

	Riżultat†	Plaċebo+MTX	Rituximab+MTX (2 x 1000 mg)
Prova 1		N=201	N=298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
	Rispons EULAR (Tajjeb/Moderat)	44 (22%)	193 (65%)***
	Bidla medja f'DAS	-0.34	-1.83***

† Riżultat wara 24 gimgha

Differenza sinifikanti minn plaċebo+MTX fil-punt taż-żmien primarju: \*\*\*p ≤ 0.0001

Pazjenti ttrattati b'rituximab flimkien ma' methotrexate kellhom tnaqqis akbar b'mod sinifikanti fil-puntegġ tal-attività tal-marda (DAS28) minn pazjenti ttrattati b'methotrexate waħdu (Tabella 15). B'mod simili, inkiseb rispons tajjeb sa moderat tal-Lega Ewropea Kontra r-Rewmatizmu (EULAR) minn għadd aktar sinifikanti ta' pazjenti ttrattati b'rituximab ittrattati b'rituximab u methotrexate meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati b'methotrexate waħdu (Tabella 15).

#### *Rispons radjografiku*

Il-ħsara strutturali fil-ġog giet ivvalutata b'mod radjografiku u espressa bħala bidla fil-Puntegġ Sharp Totali modifikat (mTSS) u l-komponenti tiegħu, il-puntegġ ta' erożjoni u l-puntegġ ta' tidjiq tal-ispazju tal-ġog.

Fi Prova 1, li saret f'pazjenti b'rispons inadegwat jew intolleranza għal terapija waħda jew aktar ta' inibitur ta' TNF, li rċievew rituximab flimkien ma' methotrexate, uriet inqas progressjoni radjografika b'mod sinifikanti minn pazjenti li oriġinarjament irċievew methotrexate waħdu wara 56 gimgha. Mill-pazjenti li oriġinarjament irċievew methotrexate waħdu, 81 % irċievew rituximab jew bħala salvatagġ bejn gimghat 16-24 jew fil-prova ta' estensjoni, qabel gimgha 56. Proporzjon oghla ta' pazjenti li rċievew it-trattament oriġinali b'rituximab/MTX kellhom ukoll l-ebda progressjoni erożiva matul 56 gimgha (Tabella 16).

**Tabella 16 Riżultati radjografici wara sena (popolazzjoni mITT)**

	Plaċebo+MTX	Rituximab+MTX 2 x 1000 mg
<b>Prova 1</b>	(n=184)	(n=273)
Bidla medja mil-linja bażi:		
Punteġġ sharp totali modifikat	2.30	1.01*
Punteġġ ta' erożjoni	1.32	0.60*
Punteġġ ta' tidjiq fl-ispazju tal-ġog	0.98	0.41**
Proporzjon ta' pazjenti bl-ebda bidla radjografika	46 %	53 %, NS
Proporzjon ta' pazjenti bl-ebda bidla erożiva	52 %	60 %, NS

150 pazjent oriġinarjament randomizzati għal plaċebo+MTX fi Prova 1 irċievew tal-inqas kors wiehed ta' RTX+MTX sa sena

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

Inibizzjoni tar-rata ta' hsara progressiva fil-ġog ġiet osservata wkoll fit-tul. Analizi radjografika wara sentejn fi Prova 1 uriet progressjoni mnaqsa b' mod sinifikanti tal-hsara strutturali fil-ġog f' pazjenti li rċievew rituximab flimkien ma' methotrexate meta mqabbel ma' methotrexate waħdu kif ukoll proporzjon oġhla b' mod sinifikanti ta' pazjenti bl-ebda progressjoni ta' hsara fil-ġog matul il-perjodu ta' sentejn.

#### *Riżultati tal-funzjoni fiżika u l-kwalità tal-ħajja*

Ġie osservat tnaqqis sinifikanti fil-punteġġi tal-indiċi ta' diżabilità (HAQ-DI) u għeja (FACIT-Fatigue) f' pazjenti ttrattati b' rituximab meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati b' methotrexate waħdu. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti ttrattati b' rituximab li juru differenza klinikament importanti minima (MCID, minimal clinically important difference) f' HAQ-DI (definita bħala tnaqqis fil-punteġġ totali individwali ta' > 0.22) kienet ukoll oġhla fost pazjenti li rċievew methotrexate waħdu (Tabella 17).

Intwera wkoll titjib sinifikanti fil-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa b' titjib sinifikanti kemm fil-punteġġ tas-saħħa fiżika (PHS, physical health score) kif ukoll fil-punteġġ tas-saħħa mentali (MHS, mental health score) tas-SF-36. Barra minn hekk, inkiseb proporzjon oġhla b' mod sinifikanti tal-pazjenti li kisbu MCIDs għal dawn il-punteġġi (Tabella 17).

**Tabella 17 Riżultati tal-funzjoni fiżika u l-kwalità tal-ħajja f' ġimgha 24 fi Prova 1**

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

† Riżultat wara 24 ġimgha

Differenza sinifikanti mill-plaċebo fil-punt taż-żmien primarju: \* p < 0.05, \*\* p < 0.001 \*\*\* p ≤ 0.0001

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

#### *Effikaċja f' pazjenti seropożittivi għall-awtoantikorp (RF u jew anti-CCP)*

Pazjenti seropożittivi għal Fattur Rewmatiku (RF, Rheumatoid Factor) u/jew Peptid anti-Ċikliku Ċitrullinizzat (anti-CCP, anti-Cyclic Citrullinated Peptide) li ġew ittrattati b' rituximab flimkien ma' methotrexate wrew rispons imtejjeb meta mqabbel ma' pazjenti negattivi għat-tnejn li huma.

Ir-riżultati tal-effikaċja f' pazjenti ttrattati b' rituximab ġew analizzati abbażi tal-istatus tal-awtoantikorp qabel il-bidu tat-trattament. F' Ġimgha 24, il-pazjenti li kienu seropożittivi għal RF u/jew anti-CCP fil-linja bażi kellhom probabbiltà miżjuda konsiderevoli li jkissbu r-rispons ta' ACR20 u 50 meta

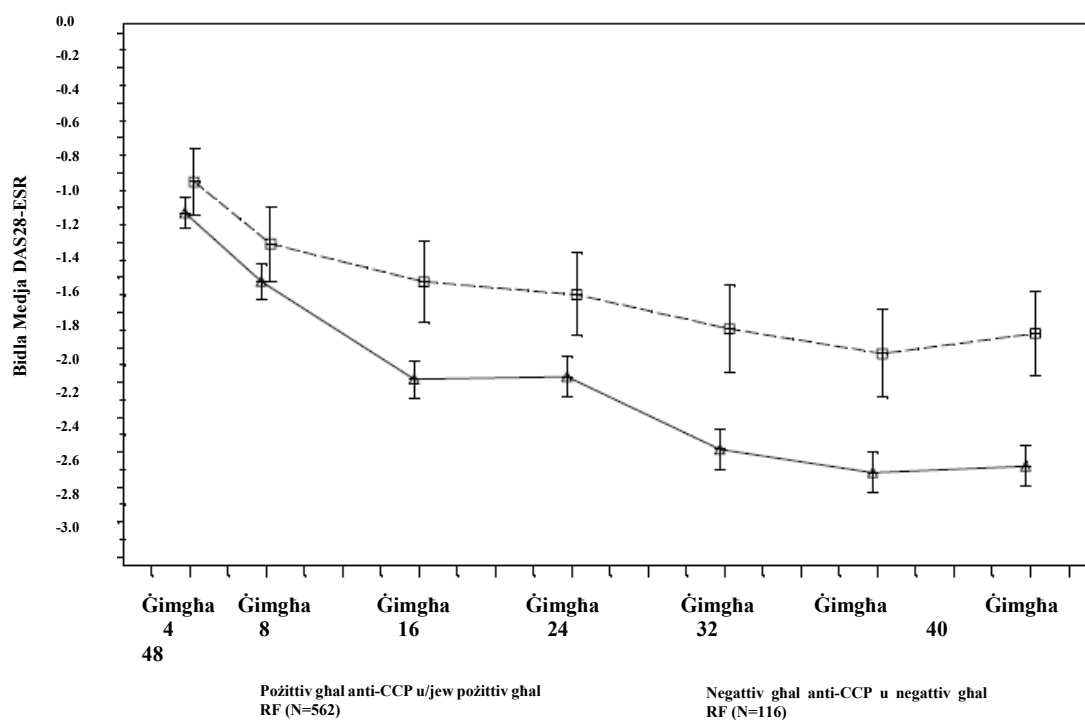
mqabbel ma' pazjenti seronegattivi ( $p=0.0312$  u  $p=0.0096$ ) (Tabella 18). Dawn is-sejbiet ġew replikati f'Ġimgha 48, fejn is-seropożittività tal-awtoantikorp żiedet ukoll b' mod sinifikanti l-probabbiltà li jinkiseb ACR70. F'Ġimgha 48, il-pazjenti seropożittivi kellhom probabbiltà ta' darbtejn sa 3 darbiet aktar li jiksibu risponsi ACR meta mqabbel ma' pazjenti seronegattivi. Il-pazjenti seropożittivi kellhom ukoll tnaqqis akbar konsiderevoli f'DAS28-ESR meta mqabbel ma' pazjenti seronegattivi (Figura 1).

**Tabella 18 Sommarju tal-effikaċja skont l-istatus tal-awtoantikorp fil-linja bażi**

	Ġimgha 24		Ġimgha 48	
	Seropożittiv (n=514)	Seronegattiv (n=106)	Seropożittiv (n=506)	Seronegattiv (n=101)
ACR20 (%)	62.3*	50.9	71.1*	51.5
ACR50 (%)	32.7*	19.8	44.9**	22.8
ACR70 (%)	12.1	5.7	20.9*	6.9
Rispons EULAR (%)	74.8*	62.9	84.3*	72.3
Bidla medja DAS28-ESR	-1.97**	-1.50	-2.48***	-1.72

Il-livelli ta' sinifikanza ġew definiti bhala \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.001$ , \*\*\*  $p < 0.0001$ .

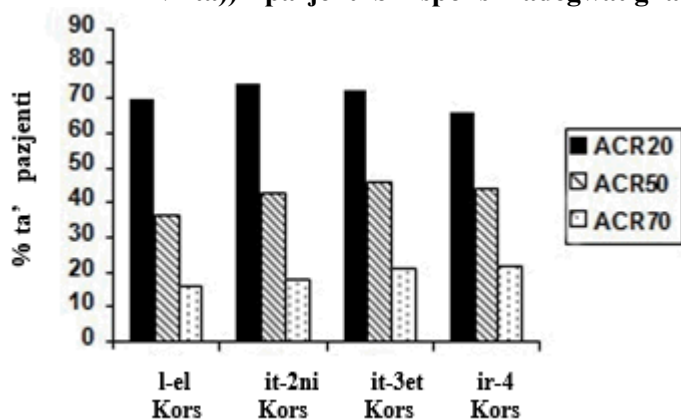
**Figura 1: Bidla mil-linja bażi ta' DAS28-ESR skont l-istatus tal-awtoantikorp tal-linja bażi**



*Effikaċja fit-tul b'terapija ta' hafna korsijiet*

It-trattament b'rituximab flimkien ma' methotrexate fuq hafna korsijiet irriżulta f' titjib sostnut fis-sinjali kliniċi u s-sintomi ta' RA, kif indikat mir-risponsi ACR, DAS28-ESR u EULAR li kien evidenti fil-popolazzjonijiet kollha tal-pazjenti li ġew studjati (Figura 2). Ġie osservat titjib sostnut fil-funzjoni fiżika kif indikat mill-puntegġ HAQ-DI u l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu MCID għal HAQ-DI.

**Figura 2: Risponsi ACR għal 4 korsijiet ta' trattament (24 ġimgha wara kull kors (fil-pazjenti, fil-viżta)) f'pazjenti b'rispons inadegwat għal inibituri ta' TNF (n=146)**



### Sejbiet tal-laboratorju kliniċi

Total ta' 392/3095 (12.7%) pazjent b'artrite reumatika ttestjaw pożittivi għal ADA fl-istudji kliniċi wara terapija b'rituximab. L-emergenza ta' ADA ma kinitx assoċjata ma' deterjorament kliniku jew ma' riskju miżjud ta' reazzjonijiet għal infużjonijiet sussegwenti fil-maġġoranza tal-pazjenti. Il-preżenza ta' ADA tista' tiġi assoċjata ma' aggravar ta' reazzjonijiet għall-infużjoni jew allergiċi wara t-tieni infużjoni ta' korsijiet sussegwenti.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-risultati tal-istudji b'rituximab f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-artrite awtoimmuni. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

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

#### Induzzjoni ta' remissjoni fl-adulti

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA, total ta' 197 pazjent li kellhom 15-il sena u aktar b'GPA attiva severa (75%) u MPA (24%) ġew irreġistrati u trattati fi prova b'komparatur attiv, randomizzata, double-blind, multiċentrika u ta' noninferjorità.

Il-pazjenti ġew randomizzati fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew cyclophosphamide orali kuljum (2 mg/kg/jum) għal 3-6 xhur jew rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) darba fil-ġimgha għal 4 ġimghat. Il-pazjenti kollha fil-fergħa ta' cyclophosphamide rċievew terapija ta' manteniment b'azathioprine waqt is-segwitu. Il-pazjenti fiż-żewġ fergħat irċievew 1000 mg ta' dozi kbar ta' methylprednisolone ġol-vini (IV) (jew glukokortikoid iehor ta' doża ekwivalenti) kuljum għal 1 sa 3 ijiem, segwit minn prednisone orali (1 mg/kg/jum, li ma jaqbiżx 80 mg/jum). It-tnaqqis fid-doża ta' prednisone kellu jintemm sa 6 xhur mill-bidu tat-trattament tal-prova.

Il-miżura tar-risultat primarju kienet kisba ta' remissjoni shiħa wara 6 xhur definita bħala Punteġġ tal-Attività tal-Vaskulite ta' Birmingham għal granulomatożi ta' Wegener (BVAS/WG) ta' 0, u meta l-pazjent ma jkunx fuq terapija bil-glukokortikoidi. Il-margini ta' noninferjorità speċifikat minn qabel għad-differenza fit-trattament kien 20 %. Il-prova wriet noninferjorità ta' rituximab għal cyclophosphamide għal remissjoni shiħa wara 6 xhur (Tabella 19).

L-effikaċja ġiet osservata kemm għal pazjenti b'marda li għadha kif ġiet dijanjostikata kif ukoll għal pazjenti b'marda rikaduta (Tabella 20).

**Tabella 19 Perċentwali ta' pazjenti adulti li kisbu remissjoni shiha wara 6 xhur (Popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata\*)**

	<b>Rituximab (n = 99)</b>	<b>Cyclophosphamide (n = 98)</b>	<b>Differenza fit-trattament (Rituximab- Cyclophosphamide)</b>
Rata	63.6 %	53.1%	10.6% 95.1% <sup>b</sup> CI (-3.2%, 24.3%) <sup>a</sup>
– CI = intervall ta' kunfidenza. – * Imputazzjoni tal-agħar każ <sup>a</sup> In-noninferjorità ntweriet peress li l-limitu aktar baxx (- 3.2%) kien oghla mill-margini tal-inferjorità determinat minn qabel (- 20%). <sup>b</sup> Il-livell ta' kunfidenza ta' 95 % jirrifletti alfa 0.001 addizzjonali biex jikkumpensa għal analiżi tal-effikaċja interim.			

**Tabella 20 Remissjoni shiha wara 6 xhur skont l-istatus tal-marda**

	<b>Rituximab</b>	<b>Cyclophosphamide</b>	<b>Differenza (CI 95%)</b>
<b>Il-pazjenti kollha</b>	n=99	n=98	
<b>Rikaduta li għadha kif ġiet dijanjostikata</b>	n=48 n=51	n=48 n=50	
<b>Remissjoni shiha</b>			
<b>Il-pazjenti kollha</b>	63.6 %	53.1 %	10.6 % (-3.2, 24.3)
<b>Għadha kif ġiet dijanjostikata</b>	60.4 %	64.6%	- 4.2 % (- 23.6, 15.3)
<b>Rikaduta</b>	66.7 %	42.0%	24.7 % (5.8, 43.6)

Imputazzjoni tal-agħar każ tiġi applikata għal pazjenti b'*data* nieqsa

#### *Remissjoni shiha wara 12 u 18-il xahar*

Fil-grupp ta' rituximab, 48 % tal-pazjenti kisbu remissjoni shiha wara 12-il xahar, u 39 % tal-pazjenti kisbu remissjoni shiha wara 18-il xahar. Fil-pazjenti ttrattati b'cyclophosphamide (segwit minn azathioprine għall-manteniment tar-remissjoni shiha), 39 % tal-pazjenti kisbu remissjoni shiha wara 12-il xahar, u 33 % tal-pazjenti kisbu remissjoni shiha wara 18-il xahar. Minn xahar 12 sa xahar 18, ġew osservati 8 rikaduti fil-grupp ta' rituximab meta mqabbel ma' erbgħa fil-grupp ta' cyclophosphamide.

#### *Evalwazzjonijiet tal-laboratorju*

Total ta' 23/99 (23%) pazjent ittrattati b'rituximab mill-prova tal-induzzjoni tar-remissjoni ttestjaw pożittivi għal ADA fi żmien 18-il xahar. L-ebda wiehed mid-99 pazjent ittrattati b'rituximab ma kienu pożittivi għal ADA fl-iskrinjar. Ma kien hemm l-ebda tendenza jew impatt negattiv apparenti tal-preżenza tal-ADA fuq is-sigurtà u l-effikaċja fil-prova tal-induzzjoni tar-remissjoni.

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

Total ta' 117-il pazjent (88 b'GPA, 24 b'MPA, u 5 b'vaskulite assoċjata ma' ANCA limitata mill-kliewi) f'remissjoni tal-marda ġew randomizzati biex jirċievu azathioprine (59 pazjent) jew rituximab (58 pazjent) fi studju prospettiv, multicentriku, ikkontrollat, open-label. Il-pazjenti inkluzi kellhom età ta' 21 sa 75 sena u kellhom marda li kienet għadha kif ġiet dijanjostikata jew rikaduta f'remissjoni shiha wara trattament kombinat bil-glukokortikodji u cyclophosphamide f'dożi kbar intermittanti. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu pożittivi għal ANCA fid-dijanjożi jew matul il-marda tagħhom; kellhom vaskulite ta' vazi żgħar nekrotizzanti kkonfermata b'mod istoloġiku b'fenotip kliniku ta' GPA jew MPA, jew vaskulite assoċjata ma' ANCA limitata mill-kliewi; jew it-tnejn.

It-terapija ta' remissjoni-induzzjoni kienet tinkludi prednisone IV, mogħti skont id-diskrezzjoni tal-investigatur, f'xi pazjenti b'dożi kbar intermittanti ta' methylprednisolone qabel, u cyclophosphamide b'dożi kbar intermittanti sakemm inkisbet ir-remissjoni wara 4 sa 6 xhur. F'dak iż-żmien, u f'massimu ta' xahar wara l-aħħar doża kbira ta' cyclophosphamide, il-pazjenti ġew assenjati b'mod każwali biex jirċievu jew rituximab (żewġ infużjonijiet IV ta' 500 mg isseparati b'gimagnetjn (f'Jum 1 u Jum 15) segwiti minn 500 mg IV kull 6 xhur għal 18-il xahar) jew azathioprine (mogħti mill-ħalq b'doża ta' 2 mg/kg/jum għal 12-il xahar, imbagħad 1.5 mg/kg/jum għal 6 xhur, u finalment 1 mg/kg/jum għal

4 xhur (twaqqif tat-trattament wara dawn it-22 xahar)). It-trattament bi prednisone ġie mnaqqas imbagħad inżamm f' doża baxxa (madwar 5 mg kuljum) għal tal-inqas 18-il xahar wara r-randomizzazzjoni. It-tnaqqis fid-doża ta' prednisone u d-deċiżjoni li jitwaqqaf it-trattament ta' prednisone wara xahar 18 thallew għad-diskrezzjoni tal-investigatur.

Il-pazjenti kollha ġew segwiti sa xahar 28 (10 jew 6 xhur, rispettivament, wara l-aħħar infużjoni ta' rituximab jew doża ta' azathioprine). Kienet meħtieġa profilassi ta' pulmonite b'*pneumocystis jirovecii* għall-pazjenti kollha b'għadd tal-linfoċiti T ta' CD4+ ta' inqas minn 250 għal kull millimetru kubiku.

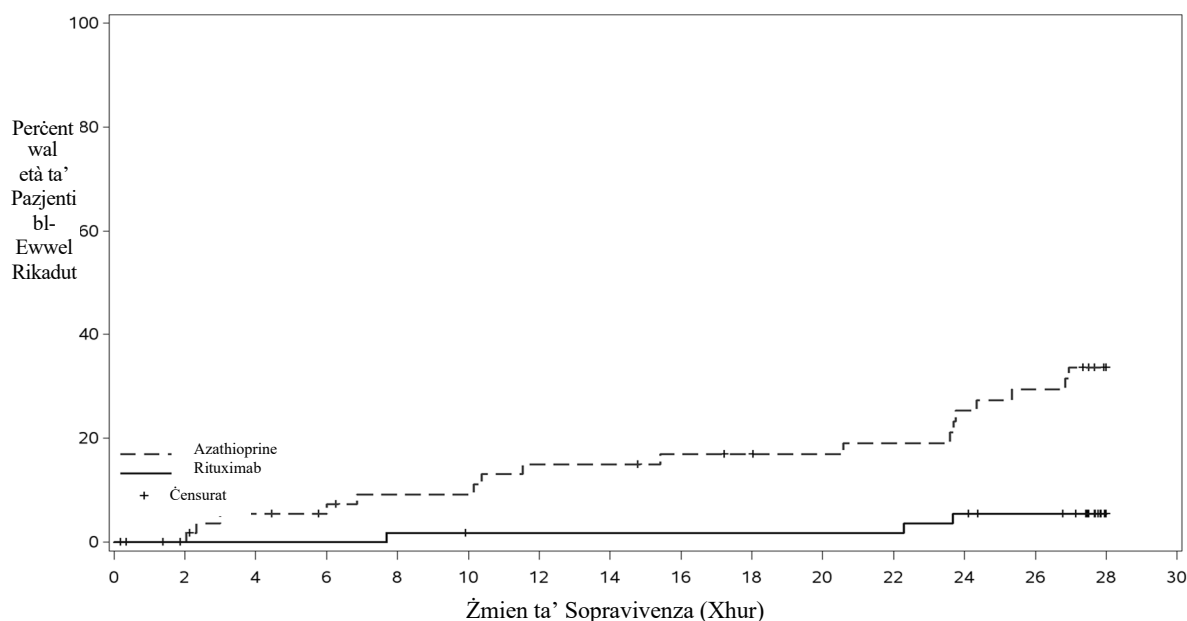
Il-miżura tar-riżultat primarju kienet ir-rata ta' rikaduta kbira f'xahar 28.

### Riżultati

F'xahar 28, seħħet rikaduta kbira (definita mid-dehra mill-ġdid ta' sinjali kliniċi u/jew laboratorji ta' attività ta' vaskulite ([BVAS] > 0) li setgħet twassal għal insuffiċjenza ta' organu jew ħsara fl-organi jew li setgħet tkun ta' periklu għall-ħajja) fi 3 pazjenti (5%) fil-grupp ta' rituximab u 17-il pazjent (29%) fil-grupp ta' azathioprine (p=0.0007). Seħħew rikaduti żgħar (mhux ta' periklu għall-ħajja u li ma kinux jinvolvu ħsara kbira fl-organi) f'seba' pazjenti fil-grupp ta' rituximab (12%) u tmien pazjenti fil-grupp ta' azathioprine (14%).

Il-kurvi tar-rata ta' inċidenza kumulattiva wrew li ż-żmien għall-ewwel rikaduta kbira kien itwal f'pazjenti b'rituximab li beda minn xahar 2 u nżamm sa xahar 28 (Figura 3).

**Figura 3: Inċidenza kumulattiva maż-żmien tal-ewwel rikaduta kbira**



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

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



### *Evalwazzjonijiet tal-laboratorju*

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

### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Trattament ta' Segwitu*

Matul il-Perjodu Globali tal-Istudju, il-pazjenti rċeview bejn 4 u 28 infużjoni ta' rituximab (sa 4.5 snin [53.8 xhur]). Il-pazjenti rċeview sa 375 mg/m<sup>2</sup> x 4 ta' rituximab, madwar kull 6 xhur skont id-diskrezzjoni tal-investigatur. B'kollox, 17 mill-25 pazjent (68%) irċeview trattament b'rituximab addizzjonali fix-Xahar 6 jew wara sat-Tmim Komuni tal-Istudju, 14 minn dawn is-17-il pazjent irċeview trattament b'rituximab addizzjonali bejn ix-Xahar 6 u x-Xahar 18.

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

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

\* PVAS ta' 0 u kisba ta' tnaqqis bil-mod ta' glukokortikoidi għal 0.2 mg/kg/jum (jew 10 mg/jum, skont liema jkun l-aktar baxx) fil-punt taż-żmien tal-valutazzjoni.  
<sup>a</sup>ir-risultati tal-effikaċja huma esploratorji u ma twettaq l-ebda ttestjar statistiku formali għal dawn il-punti finali  
 It-trattament b'rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> x 4 infużjonijiet) sax-Xahar 6 kien identiku għall-pazjenti kollha. It-trattament ta' segwitu wara x-Xahar 6 kien skont id-diskrezzjoni tal-investigatur.

#### *Valutazzjonijiet tal-laboratorju*

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

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

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

#### Esperjenza klinika f'pempfigus vulgaris

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

L-effikaċja u s-sigurtà ta' rituximab flimkien ma' terapija ta' glukokortikoid (prednisone) għal perjodu qasir u b'doża baxxa ġew evalwati f'pazjenti li kienu għadhom kemm jiġu dijanjostikati b'pempfigus moderat sa sever (74 pempfigus vulgaris [PV] u 16 pempfigus foliaceus [PF]) f'dan l-istudju randomizzat, open-label, ikkontrollat, multicentriku. Il-pazjenti kienu ta' età bejn 19 u 79 sena u ma kinux irċiewew terapiji preċedenti għal pempfigus. Fil-popolazzjoni PV, 5 (13%) pazjenti fil-grupp ta' rituximab u 3 (8%) pazjenti fil-grupp ta' prednisone standard kellhom marda moderata u 33 (87%) pazjent fil-grupp ta' rituximab u 33 (92%) pazjent fil-grupp ta' prednisone b'doża standard kellhom marda severa skont is-severità tal-marda definita mill-kriterji ta' Harman.

Il-pazjenti ġew stratifikati skont is-severità tal-marda fil-linja bażi (moderata jew severa) u randomizzati 1:1 biex jirċievu jew rituximab u prednisone b'doża baxxa jew prednisone b'doża standard. Il-pazjenti li ġew randomizzati għall-grupp ta' rituximab irċiewew infużjoni ġol-vini inizjali ta' 1000 mg rituximab f'jum tal-Istudju 1 flimkien ma' 0.5 mg/kg/jum prednisone orali mnaqqas matul 3 xhur jekk kellhom marda moderata jew 1 mg/kg/jum prednisone orali mnaqqas matul 6 xhur jekk kellhom marda severa, u t-tieni infużjoni ġol-vini ta' 1000 mg f'jum tal-Istudju 15. L-infużjonijiet ta' manteniment ta' rituximab 500 mg ingħataw f'xhur 12 u 18. Il-pazjenti randomizzati għall-grupp ta' prednisone b'doża standard irċiewew prednisone orali inizjali ta' 1 mg/kg/jum imnaqqas matul 12-il xahar jekk kellhom marda moderata jew 1.5 mg/kg/jum prednisone orali mnaqqas matul 18-il xahar jekk kellhom marda severa. Il-pazjenti fil-grupp ta' rituximab li rkadew setgħu jirċievu infużjoni addizzjonali ta' rituximab 1000 mg flimkien ma' doża ta' prednisone introdotta mill-ġdid jew miżjuda. L-infużjonijiet ta' manteniment u rikaduta ngħataw mhux qabel 16-il ġimġha wara l-infużjoni preċedenti.

L-objettiv primarju għall-istudju kien remissjoni shiħa (epiteljalizzazzjoni shiħa u nuqqas ta' leżjonijiet ġodda u/jew stabbiliti) f'xahar 24 mingħajr l-użu ta' terapija ta' prednisone għal xahrejn jew aktar (CROff għal  $\geq$  xahrejn).

*Riżultati tal-Istudju I dwar PV*

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

**Tabella 22** Perċentwal ta' pazjenti b'PV li kisbu remissjoni shiħa meta ma kinux fuq terapija bil-kortikosteroidi għal xahrejn jew aktar f'xahar 24 (Popolazzjoni ta' PV bl-Intenzjoni li tiġi Ttrattata)

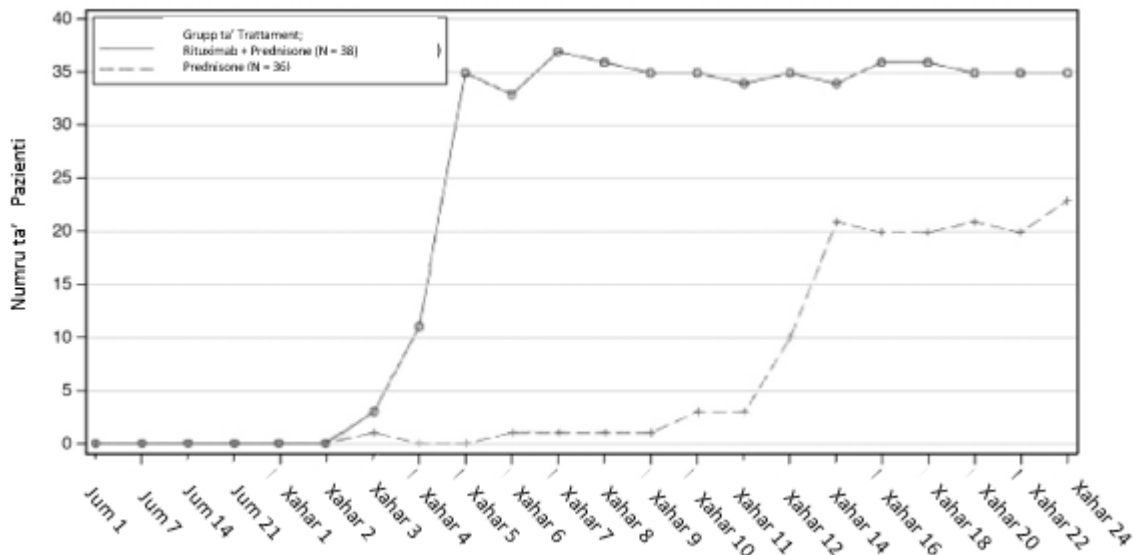
	Rituximab+Prednisone N=38	Prednisone N=36	valur p <sup>a</sup>	95% CI <sup>b</sup>
Numru ta' rispondenti (rata ta' rispons [%])	34 (89.5%)	10 (27.8%)	< 0.0001	61.7 % (38.4, 76.5)

<sup>a</sup>il-valur p huwa mit-test ta' Fisher's exact b'korrezzjoni ta' nofs p

<sup>b</sup>intervall ta' kunfidenza ta' 95 % huwa intervall Newcombe kkoreġut

In-numru ta' pazjenti ta' rituximab u prednisone b'doża baxxa meta ma kinux fuq terapijaj bi prednisone jew fuq terapija minima (doża ta' prednisone ta' 10 mg jew inqas kuljum) meta mqabbel ma' pazjenti ta' prednisone b'doża standard matul il-perjodu ta' trattament ta' 24 xahar juri effett ta' rituximab li jelimina l-isteroidi (Figura 4).

**Figura 4:** Numru ta' pazjenti li ma kinux fuq terapija jew fuq terapija b'kortikosteroidi minima ( $\leq$  10 mg/jum) maż-żmien



Vista

*Evalwazzjoni tal-laboratorju retrospettiva post-hoc*

Total ta' 19/34 (56%) pazjent b'PV li ġew ittrattati b'rituximab, ittestjaw pożittivi għal antikorpi ta' ADA bi 18-il xahar. Ir-rilevanza klinika tal-formazzjoni tal-ADA f'pazjenti b'PV ittrattati b'rituximab mhijiex ċara.

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

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

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

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

#### Riżultati tal-Istudju 2 dwar PV

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

**Tabella 23 Perċentwali ta' pazjenti b'PV li kisbu remissjoni kompluta sostnuta mingħajr terapija b'kortikosteroidi għal 16-il ġimgħa jew aktar fil-ġimgħa 52 (Popolazzjoni Mmodifikata b'Intenzjoni li Tiġi Ttrattata)**

	Rituximab (N=62)	MMF (N=63)	Differenza (CI ta' 95%)	valur p
Numru ta' individwi li rrispondew (rata ta' rispons [%])	25 (40.3%)	6 (9.5%)	30.80% (14.70%, 45.15%)	< 0.0001
Pazjenti ddiyanjustikati għall-ewwel darba	19 (39.6%)	4 (9.1%)		
Pazjenti b'marda stabbilita	6 (42.9%)	2 (10.5%)		

MMF = Mycophenolate mofetil. CI = *Confidence Interval* (Intervall ta' Kunfidenza).

Pazjenti ddiyanjustikati għall-ewwel darba = tul tal-marda ta' < 6 xhur jew l-ebda trattament minn qabel għal PV.

Pazjenti b'marda stabbilita = tul tal-marda ta'  $\geq 6$  xhur u kienu rċevew trattament minn qabel għal PV.

Jintuża t-test ta' Cochran-Mantel-Haenszel għall-valur p.

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

#### Esponiment għal glukokortikoidi

Id-doża kumulattiva ta' kortikosteroidi orali kienet aktar baxxa b'mod sinifikanti f'pazjenti ttrattati b'rituximab. Id-doża kumulattiva medjana (min, mass) ta' prednisone fil-Ġimgħa 52 kienet ta' 2775 mg (450, 22180) fil-grupp ta' rituximab meta mqabbla ma' 4005 mg (900, 19920) fil-grupp ta' MMF (p=0.0005).

### *Marda li tmur għall-agħar*

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

### *Valutazzjonijiet tal-laboratorju*

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

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Limfoma mhux ta' Hodgkin fl-adulti

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f' 298 pazjent b' NHL li rievew infużjoni waħda jew hafna infużjonijiet ta' rituximab bħala aġent wiehed jew flimkien ma' terapija CHOP (id-dożi ta' rituximab li ġew applikati kienu jvarjaw minn 100 sa 500 mg/m<sup>2</sup>), l-istimi tal-popolazzjoni tipika ta' tneħhija mhux speċifika (CL<sub>1</sub>), tneħhija speċifika (CL<sub>2</sub>) aktarx ikkontribwita minn ċelloli B jew piż tat-tumur, u volum ta' distribuzzjoni (V<sub>1</sub>) tal-kompartiment ċentrali kienu 0.14 L/jum, 0.59 L/jum, u 2.7 L, rispettivament. In-nofs hajja ta' eliminazzjoni terminali medjana stmata ta' rituximab kienet 22 jum (medda, 6.1 sa 52 jum). L-għadd ta' ċelloli pożittivi għal CD19 fil-linja bażi u d-daqs ta' leżjonijiet tat-tumur li jstgħu jitkejlu kkontribwixxew għal xi f'it mill-varjabbiltà f' CL<sub>2</sub> ta' rituximab f' data minn 161 pazjent li nġhataw 375 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni ġol-vini għal 4 dożi ta' kull ġimgħa. Pazjenti b' għadd oghla ta' ċelloli pożittivi għal CD19 jew leżjonijiet tat-tumur kellhom CL<sub>2</sub> oghla. Madankollu, komponent kbir ta' varjabbiltà interindividwali baqa' għal CL<sub>2</sub> wara korrezzjoni għal għadd ta' ċelloli pożittivi għal CD19 u daqs tal-leżjoni tat-tumur. V<sub>1</sub> varja skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) u terapija CHOP. Din il-varjabbiltà f' V<sub>1</sub> (27.1% u 19.0%) ikkontribwita mill-medda f' BSA (1.53 sa 2.32 m<sup>2</sup>) u terapija CHOP konkurrenti, rispettivament, kienu relattivament żgħar. L-età, is-sess u l-istatus tal-prestazzjoni ta' WHO ma kellhom l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' rituximab. Din l-analiżi tissuġġerixxi li aġġustament fid-doża ta' rituximab bi kwalunkwe wiehed tal-kovarjati ttestjati mhix mistennija li tirriżulta fi tnaqqis sinifikanti fil-varjabbiltà farmakokinetika tiegħu.

Rituximab, mogħti bħala infużjoni ġol-vini b' doża ta' 375 mg/m<sup>2</sup> f' intervalli ta' kull ġimgħa għal 4 dożi lil 203 pazjent b' NHL li qatt ma ħadu rituximab, irriżulta f' C<sub>max</sub> medja wara r-raba' infużjoni ta' 486 µg/mL (medda, 77.5 sa 996.6 µg/mL). Rituximab seta' jiġi identifikat fis-seru ta' pazjenti 3 – 6 xhur wara t-tmien tal-aħħar trattament.

Mal-ġħoti ta' rituximab b' doża ta' 375 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni ġol-vini f' intervalli ta' kull ġimgħa għal 8 dożi lil 37 pazjent b' NHL, is-C<sub>max</sub> medja żdiedet ma' kull infużjoni suċċessiva, li tvarja minn medja ta' 243 µg/mL (medda, 16 – 582 µg/mL) wara l-ewwel infużjoni sa 550 µg/mL (medda, 171 – 1177 µg/mL) wara t-tmien infużjoni.

Il-profil farmakokinetiku ta' rituximab meta jingħata 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.

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

Fil-prova klinika li tistudja DLBCL/BL/BAL/BLL f' pazjenti pedjatriċi, il-PK ġiet studjata f' subsetta ta' 35 pazjent b' età ta' 3 snin jew aktar. Il-PK kienet komparabbli bejn iż-żewġ gruppi ta' età ( $\geq 3$  sa  $< 12$ -il sena vs.  $\geq 12$  sa  $< 18$ -il sena). Wara żewġ infużjonijiet IV ta' rituximab ta' 375 mg/m<sup>2</sup> f' kull wiehed miż-żewġ ċikli ta' induzzjoni (ċiklu 1 u 2) segwiti minn infużjoni IV waħda ta' rituximab ta' 375 mg/m<sup>2</sup> f' kull wiehed miċ-ċikli ta' konsolidazzjoni (ċiklu 3 u 4), il-konċentrazzjoni massima laqgħet l-oghla livell wara r-raba' infużjoni (ċiklu 2) b' medja ġeometrika ta' 347 µg/mL segwita minn konċentrazzjonijiet massimi b' medja ġeometrika aktar baxxa wara dan (Ċiklu 4: 247 µg/mL). B' dan il-kors tad-doża, inżammu l-aktar livelli baxxi (medji ġeometriċi: 41.8 µg/mL (qabel id-doża taċ-

Ċiklu 2; wara ċiklu wiehed), 67.7 µg/mL (qabel id-doża taċ-Ċiklu 3, wara 2 ċikli) u 58.5 µg/mL (qabel id-doża taċ-Ċiklu 4, wara 3 ċikli). Il-*half-life* medjana tal-eliminazzjoni f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' 3 snin jew aktar kienet ta' 26 jum.

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

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

**Tabella 24: Parametri mbassra tal-PK wara l-kors ta' dożaġġ ta' Rituximab f'pazjenti pedjatriċi b'DLBCL/BL/BAL/BLL**

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

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

#### Lewkimja linfoċitika kronika

Rituximab ingħata bhala infużjoni ġol-vini b'doża tal-ewwel ċiklu ta' 375 mg/m<sup>2</sup> miżjuda għal 500 mg/m<sup>2</sup> kull ċiklu għal 5 dozi flimkien ma' fludarabine u cyclophosphamide f'pazjenti b'CLL. Is- $C_{\text{max}}$  medja (N=15) kienet 408 µg/mL (medda, 97 – 764 µg/mL) wara l-hames infużjoni ta' 500 mg/m<sup>2</sup> u n-nofs ħajja terminali medja kienet 32 jum (medda, 14 – 62 jum).

#### Artrite rewmatika

Wara żewġ infużjonijiet ġol-vini ta' rituximab b'doża ta' 1000 mg, ġimagħtejn minn xulxin, in-nofs ħajja terminali medja kienet 20.8 jiem (medda, 8.58 sa 35.9 jiem), it-tnehhija sistemika medja kienet 0.23 L/jum (medda, 0.091 sa 0.67 L/jum), u l-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss kien 4.6 l (medda, 1.7 sa 7.51 L). L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tal-istess *data* tat valuri medji simili għat-tnehhija sistemika u n-nofs ħajja, 0.26 L/jum u 20.4 jiem, rispettivament. L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li l-BSA u s-sess kienu l-aktar kovarjati sinifikani biex jispjegaw il-varjabbiltà interindividwali fil-parametri farmakokinetiċi. Wara l-aġġustament għal BSA, l-individwi rġiel kellhom volum ta' distribuzzjoni ikbar u tnehhija aktar mgħaġġla minn individwi nisa. Id-differenzi farmakokinetiċi relatati mas-sess mhumiex meqjusa bhala klinikament rilevanti u mhux meħtieġ aġġustament fid-doża. M'hemmx *data* farmakokinetika disponibbli f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi.

Il-farmakokinetika ta' rituximab ġiet ivvalutata wara żewġ dozi ġol-vini (IV) ta' 500 mg u 1000 mg f'Jiem 1 u 15 f'erba' studji. F'dawn l-istudji kollha, il-farmakokinetika ta' rituximab kienet proporzjonali għad-doża fil-medda tad-doża limitata li ġiet studjata. Is- $C_{\text{max}}$  medja għal rituximab fis-seru wara l-ewwel infużjoni varjat minn 157 sa 171 µg/mL għal doża ta' 2 x 500 mg u varjat minn 298 sa 341 µg/mL għal doża ta' 2 x 1000 mg. Wara t-tieni infużjoni, is- $C_{\text{max}}$  medja varjat minn 183 sa 198 µg/mL għad-doża ta' 2 x 500 mg u varjat minn 355 sa 404 µg/mL għad-doża ta' 2 x 1000 mg. In-nofs ħajja ta' eliminazzjoni terminali medja varjat minn 15 sa 16-il jum għall-grupp tad-doża ta' 2 x 500 mg u 17 sa 21 jum għall-grupp tad-doża ta' 2 x 1000 mg. Is- $C_{\text{max}}$  medja kienet 16 sa 19 % oghla wara t-tieni infużjoni meta mqabbel mal-ewwel infużjoni għaž-żewġ dozi.

Il-farmakokinetika ta' rituximab ġiet ivvalutata wara żewġ dożi IV ta' 500 mg u 1000 mg ma' trattament mill-ġdid fit-tieni kors. Is- $C_{max}$  medja ta' rituximab fis-seru wara l-ewwel infużjoni kienet 170 sa 175  $\mu\text{g/mL}$  għad-doża ta' 2 x 500 mg u 317 sa 370  $\mu\text{g/mL}$  għad-doża ta' 2 x 1000 mg. Is- $C_{max}$  wara t-tieni infużjoni, kienet 207  $\mu\text{g/mL}$  għad-doża ta' 2 x 500 mg u varjat minn 377 sa 386  $\mu\text{g/mL}$  għad-doża ta' 2 x 1000 mg. In-nofs ħajja ta' eliminazzjoni terminali medja wara t-tieni infużjoni, wara t-tieni kors, kienet 19-il jum għad-doża ta' 2 x 500 mg u varjat minn 21 sa 22 jum għad-doża ta' 2 x 1000 mg. Il-parametri PK għal rituximab kienu komparabbli matul iż-żewġ korsijiet ta' trattament.

Il-parametri tal-farmakokinetika (PK, pharmacokinetic) fil-popolazzjoni rispondenti inadegwata kontra TNF, li segwiet l-istess kors ta' dożaġġ (2 x 1000 mg, IV, ġimagħtejn minn xulxin), kienu simili b'koncentrazzjoni fis-seru massima medja ta' 369  $\mu\text{g/mL}$  u nofs ħajja terminali medja ta' 19.2 jiem.

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

##### *Popolazzjoni Adulta*

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' data f'97 pazjent bi granulomatożi b'poliangite u poliangite mikroskopika li rċewew 375  $\text{mg/m}^2$  rituximab darba fil-ġimgħa għal erba' dożi, in-nofs ħajja ta' eliminazzjoni terminali medja stmata kienet 23 jum (medda, 9 sa 49 jum). It-tneħħija medja ta' rituximab u l-volum ta' distribuzzjoni kienu 0.313 L/jum (medda, 0.116 sa 0.726 L/jum) u 4.50 L (medda 2.25 sa 7.39 L) rispettivament. Il-koncentrazzjoni massima matul l-ewwel 180 jum ( $C_{max}$ ), il-koncentrazzjoni minima fil-Jum 180 (C180) u l-Erja kumulattiva taht il-kurva matul 180 jum (AUC180) kienu (medjan [medda]) 372.6 (252.3-533.5)  $\mu\text{g/mL}$ , 2.1 (0-29.3)  $\mu\text{g/mL}$  u 10302 (3653-21874)  $\mu\text{g/mL}^*\text{jum}$ , rispettivament. Il-parametri PK ta' rituximab f'pazjenti adulti b'GPA u MPA jidhru simili għal dak li ġie osservat f'pazjenti b'artrite rewmatika.

##### *Popolazzjoni Pedjatrika*

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni minn 25 tifel u tifla (6-17-il sena) b'GPA u MPA li rċewew 375  $\text{mg/m}^2$  ta' rituximab darba fil-ġimgħa għal erba' dożi, il-*half-life* medjana tal-eliminazzjoni terminali stmata kienet ta' 22 jum (medda, 11 sa 42 jum). It-tneħħija u l-volum ta' distribuzzjoni medji ta' rituximab kienu ta' 0.221 L/jum (medda, 0.0996 sa 0.381 L/jum) u 2.27 L (medda, 1.43 sa 3.17 L) rispettivament. Il-koncentrazzjoni massima matul l-ewwel 180 jum ( $C_{max}$ ), il-koncentrazzjoni minima fil-Jum 180 (C180) u l-Erja kumulattiva taht il-kurva matul 180 jum (AUC180) kienu (medjan [medda]) 382.8 (270.6-513.6)  $\mu\text{g/mL}$ , 0.9 (0-17.7)  $\mu\text{g/mL}$  u 9787 (4838-20446)  $\mu\text{g/mL}^*\text{jum}$ , rispettivament. Il-parametri tal-PK ta' rituximab f'pazjenti pedjatriki b'GPA jew MPA kienu simili għal dawk fl-adulti b'GPA jew MPA, ladarba jitqies l-effett tal-BSA fuq il-parametri tat-tneħħija u tal-volum ta' distribuzzjoni.

#### Pemphigus vulgaris

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

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

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

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

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

Rituximab intwera li huwa speċifiku ħafna għall-antigen CD20 fuq ċelloli B. Studji ta' tossiċità f'xadini cynomolgus ma wrew l-ebda effett iehor minbarra t-tnaqqis farmakoloġiku mistenni taċ-ċelloli B fid-demem periferali u fit-tessut linfatiku.

Studji ta' tossiċità fl-iżvilupp saru f'xadini cynomolgus b'dozi sa 100 mg/kg (trattament f'jiem ta' ġestazzjoni 20-50) u ma wrew l-ebda evidenza ta' tossiċità għall-fetu minhabba rituximab. Madankollu, gie osservat tnaqqis farmakoloġiku dipendenti fuq id-doża taċ-ċelloli B fl-organi limfojde tal-feti, li ppersista wara t-twelid u kien akkumpanjat minn tnaqqis fil-livell ta' IgG fl-annimali li kienu għadhom kif twieldu affettwati. L-għadd ta' ċelloli B irritorna għan-normal f'dawn l-annimali fi żmien 6 xhur mit-twelid u ma kkompromettix fuq ir-reazzjoni għall-immunizzazzjoni.

Ma sarux testijiet standard biex jinvestigaw il-mutageniċità, peress li testijiet bħal dawn mhumiex rilevanti għal din il-molekula. Ma sarux studji f'annimali fit-tul biex jiddeterminaw il-potenzjal karċinogeniku ta' rituximab.

Ma sarux studji speċifiċi biex jiddeterminaw l-effetti ta' rituximab fuq il-fertilità. Fi studji ta' tossiċità ġenerali f'xadini cynomolgus ma gie osservat l-ebda effett detrimenti fuq l-organi tar-riproduzzjoni fl-irġiel jew fin-nisa.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-histidine  
L-histidine hydrochloride monohydrate  
Disodium edetate  
Polysorbate 80 (E433)  
Sucrose  
Ilma għall-injezzjoni



## 6.2 Inkompattibiltajiet

Ma ġewx osservati inkompattibiltajiet bejn Ruxience u boroż jew settijiet tal-infużjoni ta' klorur tal-polivinil jew polietilen.

## 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

### Kunjett mhux miftuħ

24 xahar

### Prodott mediċinali dilwit

- Wara dilwizzjoni asettika f' soluzzjoni ta' sodium chloride  
Is-soluzzjoni tal-infużjoni ppreparata ta' Ruxience f' soluzzjoni ta' 0.9% sodium chloride hija fiżikament u kimikament stabbli għal 35 jum f' 2 °C – 8 °C u 24 siegħa addizzjonali f' ≤ 30 °C.

- Wara dilwizzjoni asettika f' soluzzjoni ta' D-glucose  
Is-soluzzjoni tal-infużjoni ppreparata ta' Ruxience f' soluzzjoni ta' 5% D-glucose hija fiżikament u kimikament stabbli għal 24 siegħa f' 2 °C – 8 °C u 24 siegħa addizzjonali f' ≤ 30 °C.

Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni tal-infużjoni ppreparata għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, il-hinjiet u l-kundizzjonijiet tal-hżin qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f' 2 °C – 8 °C, ħlief jekk id-dilwizzjoni tkun saret f' kundizzjonijiet asettiki kkontrollati u validati.

## 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

### Ruxience 100 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjetti tal-ħgieg ċar tat-Tip 1 b'tapp tal-gomma tal-klorobutil li fihom 100 mg ta' rituximab f' 10 mL. Pakkett ta' kunjett 1.

### Ruxience 500 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjetti tal-ħgieg ċar tat-Tip 1 b'tapp tal-gomma tal-klorobutil li fihom 500 mg ta' rituximab f' 50 mL. Pakkett ta' kunjett 1.

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Ruxience huwa pprovdut f' kunjetti sterili, mingħajr preservattivi, mhux piroġeniċi, li jintużaw darba.

Uża labra u siringa sterili biex tipprepara Ruxience. Iġbed b'mod asettiku l-ammont meħtieġ ta' Ruxience u ddilwixxi għal koncentrazzjoni kkalkulata ta' 1 sa 4 mg/mL rituximab f' borża tal-infużjoni li fiha sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni sterili, mingħajr piroġenu jew 5% D-Glucose fl-ilma. Biex thallat is-soluzzjoni, aqleb il-borża bil-mod sabiex tevita r-ragħwa. Għandek toqgħod attent biex tiżgura l-isterilità tas-soluzzjonijiet ippreparati. Peress li l-prodott mediċinali ma fihx preservattivi antimikrobiċi jew aġenti batterjostatiċi, għandha tiġi osservata t-teknika asettika. Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal materja partikolata u skulurament qabel l-ġħoti.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Il-Belġju

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

Ruxience 100 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

EU/1/20/1431/001

Ruxience 500 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

EU/1/20/1431/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 01 ta' April 2020

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

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

## **ANNEX II**

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

## **A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

### Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza bijoloġika attiva

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG  
Birkendorfer Straße 65  
88397 Biberach an der Riss  
Il-Ġermanja

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Grange Castle Business Park  
Clondalkin, Dublin 22  
L-Irlanda

### Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Il-Belġju

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

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

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

### Indikazzjonijiet mhux tal-onkologija:

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

Informazzjoni dwar il-prodott  
Informazzjoni għat-tabib  
Informazzjoni għall-pazjent  
Kard ta' Twissija tal-Pazjent

L-informazzjoni għat-Tabib dwar Ruxience għandha tinkludi l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Il-htieġa għal superviżjoni mill-qrib waqt l-ghoti f'ambjent fejn hemm faċilitajiet ta' risuxxittazzjoni shaħ disponibbli immedjatament
- Il-htieġa li jiċċekkja, qabel it-trattament b'Ruxience, għal infezzjonijiet, għal immunosoppressjoni, għal medikazzjoni preċedenti/attwali li taffettwa s-sistema immuni u storja riċenti ta' tilqim jew tilqim ippjanat
- Il-htieġa li jimmonitorja l-pazjenti għal infezzjonijiet, speċjalment PML, waqt u wara t-trattament b'Ruxience.
- Informazzjoni dettaljata dwar ir-riskju ta' PML, il-htieġa għal dijanjozi fil-hin ta' PML, u miżuri xierqa biex tiġi dijanjostikata PML
- Il-htieġa li l-pazjenti jiġu infurmati dwar ir-riskju ta' infezzjonijiet u PML, inkluż is-sintomi li għandhom joqogħdu attenti għalihom u l-htieġa li jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatament jekk jesperjenzaw xi wiehed minnhom.
- Il-htieġa li jipprovdu lill-pazjenti bil-Kard ta' Twissija tal-Pazjent ma' kull infużjoni

L-informazzjoni għall-Pazjent dwar Ruxience għandha tinkludi l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Informazzjoni dettaljata dwar ir-riskju ta' infezzjonijiet u PML
- Informazzjoni dwar is-sinjali u s-sintomi ta' infezzjonijiet, speċjalment PML, u l-htieġa li jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatament jekk jesperjenzaw xi wiehed minnhom
- L-importanza li jaqsmu din l-informazzjoni mas-sieheb tagħhom jew il-persuna li tieġu hsiebhom
- Informazzjoni fuq il-Kard ta' Twissija tal-Pazjent

Il-Kard ta' Twissija tal-Pazjent għal Ruxience f'indikazzjonijiet mhux tal-onkologija għandha tinkludi l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Il-htieġa li jgħorru l-kard magħhom il-hin kollu u li juru l-kard lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa kollha li jittrattawhom
- Twissija dwar ir-riskju ta' infezzjonijiet u PML, inkluż is-sintomi
- Il-htieġa għall-pazjenti biex jikkuntattjaw lill-professionist tal-kura tas-saħħa tagħhom jekk isehhu s-sintomi

### Indikazzjonijiet tal-onkologija:

L-MAH għandu jiżgura li t-tobba kollha li mistennija jippreskrivu Ruxience jinghataw li ġej:  
Informazzjoni dwar il-prodott  
Informazzjoni għat-tabib

L-informazzjoni għat-Tabib dwar Ruxience għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Informazzjoni li l-prodott għandu jinghata bhala IV biss sabiex jiġu evitati żbalji fir-rotta tal-ghoti.

L-informazzjoni għat-Tabib, l-informazzjoni għall-Pazjent u l-Kard ta' Twissija tal-Pazjent għandha tkun fi qbil mal-Awtortajiet Nazzjonali Kompetenti qabel id-distribuzzjoni.

**ANNEX III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ruxience 100 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
rituximab

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

Kunjett 1 fih 10 mg/mL rituximab.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, disodium edetate, polysorbate 80, sucrose, ilma għall-injezzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
100 mg / 10 mL  
Kunjett 1

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

Għal użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS



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

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

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Il-Belġju

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

EU/1/20/1431/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**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**

Ruxience 100 mg koncentrat sterili  
rituximab

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

I.V. wara d-dilwizzjoni

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

100 mg / 10 mL

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ruxience 500 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
rituximab

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

Kunjett 1 fih 10 mg/mL rituximab.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, disodium edetate, polysorbate 80, sucrose, ilma għall-injezzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
500 mg / 50 mL  
Kunjett 1

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

Għal użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Il-Belġju

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

EU/1/20/1431/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**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**

Ruxience 500 mg koncentrat sterili  
rituximab

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

Għal użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

500 mg / 50 mL

**6. OHRAJN**

**TEST TAL-KARD TA' TWISSIJA TAL-PAZJENT GHAL INDIKAZZJONIJIET MHUX TAL-ONKOLOGIJA**

<p><b><u>Kard ta' Twissija ta' Ruxience għal pazjenti b'mard mhux tal-onkoloġija</u></b></p> <p><b>Għaliex ingħatajt din il-kard?</b></p> <p>Din il-medicina tista' tagħmlek aktar probabbli li tiegħu infezzjonijiet. Din il-kard tgħidlek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Ruxience</li> <li>• X'inhuma s-sinjali ta' infezzjoni</li> <li>• X'għandek tagħmel jekk taħseb li ser tiegħu infezzjoni.</li> </ul> <p>Din tinkludi wkoll ismek u l-isem u n-numru tat-telefon tat-tabib fuq wara.</p> <p><b>X'għandi nagħmel b'din il-kard?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Żomm din il-kard miegħek il-ħin kollu bħal fil-kartiera jew fil-portmoni.</li> <li>• Uri din il-kard lil kwalunkwe tabib, infermier jew dentist li tara mhux biss l-ispeċjalista li jippreskrivilek Ruxience.</li> </ul> <p>Żomm din il-kard miegħek għal sentejn wara l-aħħar doża tiegħek ta' Ruxience. Dan minhabba li jistgħu jżviluppaw effetti sekondarji diversi xhur wara li tkun hadt it-trattament.</p> <p><b>Meta m'għandix niegħu Ruxience?</b></p> <p>Tiħux Ruxience jekk għandek infezzjoni attiva jew problema serja bis-sistema immuni tiegħek.</p> <p>Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiegħu jew hadt dan l-aħħar medicini li jistgħu jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek din tinkludi kimoterapija.</p> <p><b>X'inhuma s-sinjali li hadt infezzjoni?</b></p> <p>Oqgħod attent għas-sinjali possibbli ta' infezzjoni li ġejjin:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deni jew sogħla l-ħin kollu</li> <li>• Telf fil-piż</li> <li>• Uġiġh mingħajr ma twegġa'</li> <li>• Thossok ġeneralment ma tiflaħx jew bla enerġija.</li> </ul> <p><b>Jekk ikollok xi wiehed minn dawn, għid lil</b></p>	<p><b>X'għandi bżonn inkun naf aktar?</b></p> <p>F'kazijiet rari, Ruxience jista' jikkawża infezzjoni tal-moħħ serja, li tissejjaħ "Lewkoencefalopatija 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>- Saħħa mnaqqsa jew dgħufija fuq naħa waħda tal-ġisem</li> <li>- Vista mċajpra jew telf tal-vista.</li> </ul> </li> </ul> <p>Jekk ikollok xi wiehed minn dawn, għid tabib jew infermier minnufih. Għandek tgħidilhom ukoll dwar it-trattament tiegħek b'Ruxience.</p> <p><b>Minn fejn nista' nikseb aktar informazzjoni?</b></p> <p>Ara l-fuljett ta' tagħrif ta' Ruxience għal aktar informazzjoni.</p> <p><b>Data tal-bidu tat-trattament u dettalji ta' kuntatt</b></p> <p>Data tal-aktar infużjoni riċenti: _____</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 tal-kura tas-saħħa.</p> <p>Jekk jogħġbok kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok xi mistoqsijiet dwar l-informazzjoni f'din il-kard.</p>
---	--

<b>tabib jew infermier minnufih.</b> <b>Ghandek tghidilhom ukoll dwar it-</b> <b>trattament tieghek b'Ruxience.</b>	
---	--

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



**Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**  
**Ruxience 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni**  
**Ruxience 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni**  
rituximab

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

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

- 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 effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar 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'inhu Ruxience u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Ruxience
3. Kif għandek tuża Ruxience
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Ruxience
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X'inhu Ruxience u għal xiex jintuża**

**X'inhu Ruxience**

Ruxience fih is-sustanza attiva "rituximab". Din hija tip ta' proteina msejha "antikorp monoklonali". Din tehel mal-wiċċ ta' tip ta' ċellola bajda tad-demem imsejha "Linfocita B". Meta rituximab jehel mal-wiċċ ta' din iċ-ċellola, iċ-ċellola tmut.

**Għalxiex jintuża Ruxience**

Ruxience jista' jintuża għat-trattament ta' diversi kondizzjonijiet differenti fl-adulti u fit-tfal. It-tabib tiegħek jista' jagħti Ruxience b'riċetta għat-trattament ta':

**a) Limfoma mhux ta' Hodgkin**

Din hija marda tat-tessut linfaticu (parti mis-sistema immuni) li taffettwa tip ta' ċellola bajda tad-demem li tissejjaħ Linfociti B.

Fl-adulti, Ruxience jista' jingħata waħdu jew ma' mediċini oħra li jissejju "kimoterapija".

F'pazjenti adulti fejn it-trattament qed jaħdem, Ruxience jista' jintuża bħala trattament ta' manteniment għal sentejn wara t-tlestija tat-trattament inizjali.

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

**b) Lewkimja linfocitika kronika**

Lewkimja linfocitika kronika (CLL) hija l-aktar forma komuni ta' lewkimja tal-adulti. CLL taffettwa linfocita partikolari, iċ-ċellola B, li toriġina mill-mudullun u tiżviluppa fil-limfonodi. Pazjenti b'CLL għandhom wisq linfociti anormali, li jakkumulaw l-aktar fil-mudullun u fid-demem. Il-proliferazzjoni ta' dawn il-linfociti B anormali hija l-kawża tas-sintomi li jista' jkollok. Ruxience flimkien mal-kimoterapija jeqred dawn iċ-ċelloli li jitnehhew bil-mod mill-ġisem permezz ta' proċessi bijoloġiċi.

**ċ) Artrite rewmatika**

Ruxience jintuża għat-trattament ta' artrite rewmatika. Artrite rewmatika hija marda tal-ġogi. Il-linfociti B huma involuti fil-kawża ta' xi wħud mis-sintomi li għandek. Ruxience jintuża biex jittratta artrite rewmatika f'persuni li diġà ppruvaw xi mediċini oħra li jew waqfu jaħdmu, ma ħadmux tajjeb

bizżejjed jew ikkawżaw effetti sekondarji. Ruxience normalment jittiehed flimkien ma' medicina oħra li jisimha methotrexate.

Ruxience jnaqqas ir-rata tal-ħsara fil-ġogi tiegħek ikkawżata mill-artrite reumatika u jtejjeb il-ħila tiegħek li tagħmel attivitajiet ta' kuljum normali.

L-aħjar rispons għal Ruxience jidher f'dawk li jkollhom test tad-demem pożittiv għal fattur reumatiku (RF, rheumatoid factor) u/jew Peptid anti-Ċikliku Ċitrullinizzat (anti-CCP, anti-Cyclic Citrullinated Peptide). Iż-żewġ testijiet spiss ikunu pożittivi fl-artrite reumatika u jgħinu fil-konferma tad-dijanjozi.

#### **d) Granulomatozi b'poliangite jew poliangite mikroskopika**

Ruxience jintuża għat-trattament ta' adulti u tfal b'età minn sentejn 'il fuq bi granulomatozi b'poliangite (li qabel kienet tissejjaħ granulomatozi ta' Wegener) jew poliangite mikroskopika, li jittiehed flimkien mal-kortikosteroidi.

Granulomatozi b'poliangite jew poliangite mikroskopika huma żewġ forom ta' infjamazzjoni tal-važi li l-aktar taffettwa l-pulmun u l-kliwi, iżda tista' taffettwa wkoll organi oħra. Il-linfoċiti B huma involuti fil-kawża ta' dawn il-kondizzjonijiet.

#### **e) Pemphigus vulgaris**

Ruxience jintuża għat-trattament ta' pazjenti b'pemphigus vulgaris moderata sa severa. Pemphigus vulgaris hija kondizzjoni awtoimmuni li tikkawża nfafet b'uġiġh fuq il-ġilda u l-kisja tal-ħalq, imnieher, gerżuma u ġenitali.

## **2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Ruxience**

### **Tiħux Ruxience**

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

Tiħux Ruxience jekk xi waħda minn ta' hawn fuq tapplika għalik. Jekk ikollok xi dubju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata Ruxience.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Huwa importanti li inti u t-tabib tiegħek tniżżlu l-isem tad-ditta u n-numru tal-lott tal-medikazzjoni tiegħek.

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

- qatt kellek jew bħalissa jista' jkollok infezzjoni tal-epatite. Dan minħabba li fi ftit każijiet, Ruxience jista' jikkawża li l-epatite B terġa' ssir attiva, li tista' tkun fatali f'każijiet rari hafna. Pazjenti li xi darba kellhom infezzjoni tal-epatite B ser jiġu cèekkjati bl-attenzjoni mit-tabib tagħhom għal sinjali ta' din l-infezzjoni
- qatt kellek problemi tal-qalb (bħal anġina, palpitazzjonijiet jew insufficjenza tal-qalb) jew problemi biex tieħu n-nifs.

Jekk xi waħda minn ta' hawn fuq tapplika għalik (jew jekk ikollok xi dubju) kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata Ruxience. It-tabib jaf ikollu bżonn jieħu ħsiebek aktar waqt it-trattament tiegħek b'Ruxience.

Barra minn hekk kellem lit-tabib tiegħek jekk taħseb li għandek bżonn xi tilqim fil-futur qarib, inkluż tilqim mehtieg biex tivvjaġġa lejn pajjiżi oħra. Xi vaċċini m'għandhomx jingħataw fl-istess hin bħal Ruxience jew fix-xhur wara li tirċievi Ruxience. It-tabib tiegħek ser jiċċekkja jekk għandekx tiegħu xi vaċċini qabel tirċievi Ruxience.

### **Jekk għandek artrite rewmatika, granulomatozi b'poliangite, poliangite mikroskopika jew pemphigus vulgaris għid lit-tabib tiegħek ukoll**

- jekk taħseb li għandek infezzjoni, anki waħda hafifa bħal riħ. Iċ-ċelloli li jigu affettwati minn Ruxience jgħinu biex jiġġieldu l-infezzjoni u għandek tistenna sakemm l-infezzjoni tkun għaddiet qabel tingħata Ruxience. Barra minn hekk, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk kellek hafna infezzjonijiet fil-passat jew tbat minn infezzjonijiet severi.

### **Tfal u adolexxenti**

#### *Limfoma mhux ta' Hodgkin*

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

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

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

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

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata din il-medicina jekk inti, jew il-wild tiegħek, għandkom inqas minn 18-il sena.

### **Mediċini oħra u Ruxience**

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiegħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta u mediċini erbali. Dan minhabba li Ruxience jista' jaffettwa l-mod ta' kif jaħdmu xi mediċini oħra. Barra minn hekk xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Ruxience.

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek:

- jekk qed tiegħu mediċini għal pressjoni tad-demem għolja. Tista' tintalab biex ma tiħux dawn il-mediċini l-oħra 12-il siegħa qabel tingħata Ruxience. Dan minhabba li xi persuni tinzillhom il-pessjoni tad-demem waqt li jkunu qed jingħataw Ruxience.
- jekk qatt haċt mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek – bħal kimoterapija jew mediċini immunosoppressivi.

Jekk xi waħda minn ta' hawn fuq tapplika għalik (jew jekk ikollok xi dubju) kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata Ruxience.

### **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 minhabba li Ruxience jista' jgħaddi mill-plaċenta u jista' jaffettwa t-tarbija tiegħek.

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

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

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

Mhux maghruf jekk rituximab ghandux effett fuq il-hila tieghek li ssuq jew tuza xi ghodda jew thaddem magni.

### **Kontenut tas-sodium ta' Ruxience**

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doza, jigifieri hija essenzjalment "hielsa mis-sodium".

## **3. Kif jinghata Ruxience**

### **Kif jinghata**

Ruxience ser jinghatalek minn tabib jew infermier li ghandu esperjenza fl-użu ta' dan it-trattament. Dan ser josservak mill-qrib waqt li tkun qed tinghata din il-medicina. Dan isir f'kaz li jkollok xi effett sekondarju.

Inti dejjem ser tinghata Ruxience bhala dripp (infuzjoni gol-vini).

### **Medicini moghtija qabel kull ghoti ta' Ruxience**

Qabel tinghata Ruxience, inti ser tinghata medicini ohra (premedikazzjoni) biex jipprevjenu jew inaqqsu effetti sekondarji possibbli.

### **Kemm u kemm ta' spiss ser tircievi t-trattament tieghek**

#### **a) Jekk qed tigi ttrattat ghal limfoma mhux ta' Hodgkin**

- *Jekk qed tiehu Ruxience wahdu*  
Ruxience ser jinghatalek darba fil-gimgha ghal 4 gimghat. Huma possibbli korsijiet ta' trattament ripetuti b'Ruxience.
- *Jekk qed tiehu Ruxience mal-kimoterapija*  
Ruxience ser jinghatalek fl-istess jum tal-kimoterapija tieghek. Normalment din tinghata kull 3 gimghat sa 8 darbiet.
- Jekk tirrispondi tajjeb ghat-trattament, tista' tinghata Ruxience bhala trattament ta' manteniment kull xahrejn jew 3 xhur ghal sentejn. It-tabib tieghek jista' jibdel dan, skont kif tirrispondi ghall-medicina.
- Jekk ghandek inqas minn 18-il sena, se tinghata Ruxience flimkien ma' kimoterapija. Inti ser tircievi Ruxience sa 6 darbiet fuq perjodu ta' 3.5 – 5.5 xhur.

#### **b) Jekk qed tigi ttrattat ghal lewkimja linfoçitika kronika**

Meta tigi ttrattat b'Ruxience flimkien mal-kimoterapija, ser tircievi infuzjonijiet ta' Ruxience f'jum 0 ta' ciklu 1 mbaghad jum 1 ta' kull ciklu ghal 6 cikli b'kollox. Kull ciklu jdum 28 jum. Il-kimoterapija ghandha tinghata wara l-infuzjoni ta' Ruxience. It-tabib tieghek ser jiddeciedi jekk ghandekx tircievi terapija ta' sostenn konkomitanti.

#### **c) Jekk qed tigi ttrattat ghal artrite reumatika**

Kull kors ta' trattament huwa maghmul minn zewg infuzjonijiet separati li jinghataw gimaghtejn minn xulxin. Huma possibbli korsijiet ta' trattament ripetuti b'Ruxience. Skont is-sinjali u s-sintomi tal-marda tieghek, it-tabib tieghek ser jiddeciedi meta ghandek tircievi aktar Ruxience. Dan jista' jkun xhur minn issa.

#### **d) Jekk qed tigi ttrattat ghal granulomatozi b'poliangite jew poliangite mikroskopika**

It-trattament b'Ruxience juience juninfuence junt separati li jinghataw f'intervalli ta' kull gimgha. Il-kortikosterodji normalment ser jinghataw permezz ta' injezzjoni qabel il-bidu ta' trattament b'Ruxience. Il-kortikosterodji li jinghataw mill-halq jistghu jinbdew fi kwalukwe hin mit-tabib tieghek biex jittrattaw il-kondizzjoni tieghek.

Jekk ghandek 18-il sena jew aktar u tirrispondi tajjeb ghat-trattament, tista' tinghata Ruxience bhala trattament ta' manteniment. Dan ser jinghata bhala 2 infuzjonijiet separati li jinghataw gimaghtejn

minn xulxin, segwiti minn infużjoni 1 kull 6 xhur għal tal-inqas sentejn. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jittrattat għal żmien itwal b'Ruxience (sa 5 snin), skont kif tirispondi għall-mediċina.

#### e) **Jekk qed tiġi ttrattat għal pemphigus vulgaris**

Kull kors ta' trattament huwa magħmul minn żewġ infużjonijiet separati li jingħataw ġimagħtejn minn xulxin. Jekk tirispondi tajjeb għat-trattament, tista' tingħata Ruxience bħala trattament ta' manteniment. Dan ser jingħata sena u 18-il xahar wara t-trattament inizjali mbagħad kull 6 xhur kif meħtieġ jew it-tabib tiegħek jista' jibdlu, skont kif tirispondi għall-mediċina.

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

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

Ħafna mill-effetti sekondarji huma ħfief sa moderati iżda xi ftit jistgħu jkunu serji u jeħtieġu trattament. F'każijiet rari, xi ftit minn dawn ir-reazzjonijiet kienu fatali.

#### **Reazzjonijiet għall-infużjoni**

Matul jew fl-ewwel 24 siegħa tal-infużjoni tista' tiżviluppa deni, sirdat u roġħda. B'mod inqas frekwenti, xi pazjenti jistgħu jesperjenzaw uġiġħ fis-sit tal-infużjoni, infafet, ħakk, tħossok ma tiflaħx (nawsja), gheja, uġiġħ ta' ras, diffikultajiet fit-tehid tan-nifs, żieda fil-pressjoni tad-demm, tħarhir, skumdità fil-grizmejn, nefha tal-ilsien jew tal-grizmejn, ħakk fl-immieher jew imnieher iqattar, fwawar jew palpitazzjonijiet, attakk tal-qalb jew numru baxx ta' pjastrini. Jekk għandek mard tal-qalb jew angina, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jiggravaw. **Għid lill-persuna li tagħtik l-infużjoni immedjatement** jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tiżviluppaw xi wiehed minn dawn is-sintomi, peress li l-infużjoni jaf ikollha bżonn tkun aktar bil-mod jew titwaqqaf. Jista' jkollok bżonn trattament addizzjonali bħak antiistamina jew paracetamol. Meta dawn is-sintomi jitolqu, jew jitjiebu, l-infużjoni tista' titkompla. Dawn ir-reazzjonijiet għandhom inqas probabbiltà li jsehħu wara t-tieni infużjoni. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament tiegħek b'Ruxience jekk dawn ir-reazzjonijiet ikunu serji.

#### **Infezzjonijiet**

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

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

Tista' tieħu l-infezzjonijiet aktar faċilment waqt it-trattament tiegħek b'Ruxience.

Dawn spiss ikunu rjiħat, iżda kien hemm każijiet ta' pulmonite, infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina u infezzjonijiet serji kkawżati minn virus. Dawn huma elenkati hawn isfel taħt "Effetti sekondarji oħra".

Jekk qed tiġi ttrattat għal artrite reumatika, granulomatozi b'poliangite, poliangite mikroskopika jew pemphigus vulgaris, ser issib din l-informazzjoni wkoll fil-Kard ta' Twissija tal-Pazjent li ngħatajt mit-tabib tiegħek. Huwa importanti li żżomm din il-Kard ta' Twissija u turiha lis-sieħeb tiegħek jew lill-persuna li tieħu ħsiebek.

## Reazzjonijiet tal-Ġilda

F'każijiet rari ħafna, jistgħu jsehhu kondizzjonijiet tal-ġilda bi nfafet severi li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Tista' tidher ħmura, ħafna drabi assoċjata mal-infafet, fuq il-ġilda jew fuq il-membrani mukużi, bħal ġol-ħalq, il-partijiet ġenitali jew il-kappell tal-ġhajn, u jista' jkun preżenti deni. **Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tesperjenza xi wiehed minn dawn is-sintomi.**

### Effetti sekondarji oħra jinkludu:

a) **Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qed tiġu ttrattati għal linfoma mhux ta' Hodgkin jew lewkimja linfoċitika kronika**

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- infezzjonijiet batteriċi jew virali, bronkite
- numru baxx ta' ċelloli bojod tad-demmm, bi jew mingħajr deni jew ċelloli tad-demmm imsejha "pjastrini"
- thossok ma tiflaħx (dardir)
- partijiet fil-basla mingħajr xagħar, sirdat, uġiġħ ta' ras
- immunità aktar baxxa – minħabba livelli aktar baxxi ta' antikorpi msejha "immunoglobulini" (IgG) fid-demmm li jgħinu biex jiproteġu kontra l-infezzjoni.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- infezzjonijiet tad-demmm (sepsi), pulmonite, hruq ta' Sant'Antnin, riħ, infezzjonijiet fit-tubu bronkjali, infezzjonijiet fungali, infezzjonijiet ta' oriġini mhux magħrufa, infjammazzjoni tas-sinus, epatite B
- numru baxx ta' ċelloli ħomor tad-demmm (anemija), numru baxx ta' ċelloli kollha tad-demmm
- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- livell għoli ta' zokkor fid-demmm, telf fil-piż, nefha fil-wiċċ u fil-ġisem, livelli għoljin tal-enzima "LDH" fid-demmm, livelli baxxi ta' calcium fid-demmm
- sensazzjonijiet mhux tas-soltu tal-ġilda – bħal tneimm, tingiż, sensazzjoni ta' xewk, hruq, sensazzjoni ta' nemel mixjin taħt il-ġilda, sens imnaqqas tal-mess
- thossok bla kwiet, problemi biex torqod
- wiċċek u partijiet oħra tal-ġilda jsiru ħomor ħafna bħala konsegwenza ta' dilatazzjoni tal-važi
- thossok sturdut jew anzjuż
- tipproduċi aktar dmugh, problemi fil-kanal tad-dmugh, ġhajn infjammata (konguntivite)
- żarżir fil-widnejn, uġiġħ fil-widnejn
- problemi tal-qalb – bħal attack tal-qalb, rata tal-qalb mhux kostanti jew mgħagġla
- pressjoni tad-demmm għolja jew baxxa (pressjoni tad-demmm baxxa speċjalment meta tqum bilwieqfa)
- issikkar tal-muskoli fil-pajpijiet tan-nifs li jikkawża tharħir (bronkospażmu), infjammazzjoni, irritazzjoni fil-pulmun, gerżuma jew sinusis, thossok b'nifsek maqtuġħ, imnieher iqattar
- thossok ma tiflaħx (rimettar), dijarea, uġiġħ fl-istonku, irritazzjoni jew ulċeri fil-gerżuma u l-ħalq, problemi biex tibra', stitikezza, indigestjoni
- disturbi tal-ikel, ma ticolx biżżejjed, li jwassal għal telf fil-piż
- ħorriqija, żieda fl-għaraq, għaraq billejl
- problemi tal-muskolu – bħal ebusija fil-muskoli, uġiġħ fil-ġogi jew muskoli, uġiġħ fid-dahar u fl-għonq
- uġiġħ ikkawżat minn tumur
- skumdità ġenerali jew thossok skomdu jew ġhajjen, roġħda, sinjali ta' influwenza
- insuffiċjenza ta' ħafna organi.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- problemi tal-koagulazzjoni tad-demmm, tnaqqis tal-produzzjoni ta' ċelloli ħomor tad-demmm u żieda tal-qerda ta' ċelloli ħomor tad-demmm (anemija emolitika aplastika), limfonodi minfuħa jew imkabbra
- burdata ħażina jew telf ta' interess jew pjaċir biex tagħmel xi ħaġa, thossok nervuż
- problemi fit-toġħma – bħal bidliet fil-mod kif ittiegħem l-affarijiet

- problemi tal-qalb – bħal rata tal-qalb imnaqqsa jew uġiġh fis-sider (angina)
- azma, ftit wisq ossiġenu li jilhaq l-organi tal-ġisem
- nefha tal-istonku.

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000):

- zieda għal perjodu qasir fl-ammont ta' xi tipi ta' antikorpi fid-demmm (imsejha immunoglobulini – IgM), disturbi kimiċi fid-demmm ikkawżati mit-tkissir ta' ċelloli tal-kanċer li qed imutu
- ħsara fin-nervituri fid-dirġajn u fir-riglejn, wiċċ paralizzat
- insuffiċjenza tal-qalb
- infjammazzjoni tal-važi inkluż dawk li jwasslu għal sintomi tal-ġilda
- insuffiċjenza respiratorja
- ħsara fil-ħajt intestinali (perforazzjoni)
- problemi tal-ġilda severi li jikkawżaw infafet li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Tista' tidher ħmura, ħafna drabi assoċjata mal-infafet, fuq il-ġilda jew fuq il-membrani mukużi, bħal ġol-ħalq, il-partijiet ġenitali jew il-kappell tal-ġajn, u jista' jkun preżenti deni.
- insuffiċjenza tal-kliewi
- telf tal-vista sever.

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli):

- tnaqqis fiċ-ċelloli bojod tad-demmm li ma jseħħx mill-ewwel
- tnaqqis fin-numru ta' pjastrini eżatt wara l-infuzjoni – dan jista' jitregġa' lura, iżda jista' jkun fatali f'każijiet rari
- telf tas-smiġh, telf ta' sensi oħra.
- infezzjoni/infjammazzjoni fil-moħħ u fil-meningi (meningoenċefalite enterovirali)

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

## **b) Jekk qed tiġi ttrattat għal artrite reumatika**

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- infezzjonijiet bħal pulmonite (batterici)
- uġiġh meta tgħaddi l-awrina (infezzjoni fl-apparat tal-awrina)
- reazzjonijiet allergiċi li aktarx isehħu waqt infuzjoni, iżda jistgħu jsehħu sa 24 siegħa wara l-infuzjoni
- bidliet fil-pressjoni tad-demmm, nawsja, raxx, deni, ikollok il-ħakk, imnieher iqattar jew imblokkat u għatis, roġħda, taħbit tal-qalb mgħaġġel u għeja
- uġiġh ta' ras
- bidliet fit-testijiet tal-laboratorju li jsiru mit-tabib tiegħek. Dawn jinkludu tnaqqis fl-ammont ta' xi proteini speċifiċi fid-demmm (immunoglobulini) li jgħinu biex jiproteġu kontra l-infezzjoni.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- infezzjonijiet bħal infjamazzjoni tat-tubu bronkjali (bronkite)
- thossok mimli jew uġiġh itektek wara l-immieher, il-ħaddejn u l-ġhajnejn (sinusite), uġiġh fl-addome, rimettar u dijarea, problemi biex tiehu n-nifs
- infezzjoni fungali tas-sieq (athlete's foot)
- livelli ta' kolesterol għoljin fid-demmm
- sensazzjonijiet anormali tal-ġilda, bħal tneimm, tingiż, sensazzjoni ta' xewk jew ħruq, xjatika, migranja, sturdament
- telf tax-xagħar
- ansjetà, depressjoni

- indigestjoni, dijarea, rifluss tal-aċidu, irritazzjoni u/jew ulċerazzjoni tal-gerżuma u l-ħalq
- uġiġħ fiż-żaqq, fid-dahar, fil-muskoli u/jew ġogi.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- żamma ta' fluwidu eċċessiv fil-wiċċ u l-ġisem
- infjammazzjoni, irritazzjoni u / jew għafis tal-pulmun, u l-gerżuma, sogħla
- reazzjonijiet tal-ġilda inkluż horriqija, ħakk u raxx
- reazzjonijiet allergiċi inkluż tharhir jew qtugħ ta' nifs, nefha tal-wiċċ u l-ilsien, kollass.

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000):

- kumpless ta' sintomi li jseħħu fi ftit ġimgħat minn infużjoni ta' rituximab inkluż reazzjonijiet bħal dawk allergiċi bħal raxx, ħakk, uġiġħ fil-ġogi, glandoli limfatiċi minfuħin u deni
- kondizzjonijiet tal-ġilda bi nfafet severi li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Tista' tidher ħmura, ħafna drabi assoċjata mal-infafet, fuq il-ġilda jew fuq il-membrani mukużi, bħal ġol-ħalq, il-partijiet ġenitali jew il-kappell tal-ġhajj, u jista' jkun preżenti deni.

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

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

Effetti sekondarji oħrajn li jiġu rrapportati f'kazijiet rari minħabba rituximab jinkludu tnaqqis tan-numru taċ-ċelloli bojod tad-demem (newtrofili) li jgħinu biex jiġġieldu kontra l-infezzjoni. Xi infezzjonijiet jistgħu jkunu severi (jekk jogħbok ara l-informazzjoni dwar **Infezzjonijiet** f'din is-sezzjoni).

**c) Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qed tiġu ttrattati għal granulomatozi b'poliangite jew poliangite mikroskopika**

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- infezzjonijiet, bħal infezzjonijiet tas-sider, infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (uġiġħ meta tghaddi l-awrina), irjihāt u infezzjonijiet tal-herpes
- reazzjonijiet allergiċi li aktarx isehħu waqt infużjoni, iżda jistgħu jseħħu sa 24 siegħa wara l-infużjoni
- dijarea
- sogħla jew qtugħ ta' nifs
- tinfarag
- toġħla l-pressjoni tad-demem
- uġiġħ fil-ġogi jew fid-dahar
- movimenti involontarji jew roġħda tal-muskoli
- thossok sturdut
- roġħda (roġħda, ħafna drabi fl-idejn)
- diffikultà biex torqod (insomnja)
- nefha tal-idejn jew l-għekiesi.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- indigestjoni
- stitikezza
- raxxijiet tal-ġilda, inkluż akne jew ponot
- fwawar jew ħmura tal-ġilda
- deni
- imnieher imblokkat jew iqattar
- ebusija jew uġiġħ fil-muskoli
- uġiġħ fil-muskoli jew fl-idejn jew fis-saqajn
- numru baxx ta' ċelloli ħomor tad-demem (anemija)
- numri baxxi ta' pjastrini fid-demem



- zieda fl-ammont ta' potassium fid-demm
- bidliet fir-ritmu tal-qalb, jew il-qalb tħabbat aktar mgħaġġel min-normal.

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000):

- kondizzjonijiet tal-ġilda bi nfafet severi li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Tista' tidher ħmura, ħafna drabi assoċjata mal-infafet, fuq il-ġilda jew fuq il-membrani mukużi, bħal ġol-ħalq, il-partijiet ġenitali jew il-kappell tal-ġħajn, u jista' jkun preżenti deni.
- rikorrenza ta' infezzjoni tal-Epatite B preċedenti.

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

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

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

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

**d) Jekk qed tiġi ttrattat għal pemphigus vulgaris**

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- reazzjonijiet allergiċi li aktarx isehħu waqt infużjoni, iżda jistgħu jsehħu sa 24 siegħa wara l-infużjoni
- uġiġħ ta' ras
- infezzjonijiet bħal infezzjonijiet fis-sider
- depressjoni li ddum
- telf tax-xagħar.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- infezzjonijiet bħal rih komuni, infezzjonijiet tal-herpes, infezzjoni fl-ġħajnejn, infezzjoni kkawżata mill-moffa osservata bħala tbajja' bojod fil-ħalq u infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (uġiġħ meta tgħaddi l-awrina)
- disturbi fil-burdata bħal irritabbiltà u depressjoni
- disturbi tal-ġilda bħal ħakk, ħorriqija u boċċi beninni
- tħossok għajjen jew sturdut
- deni
- uġiġħ fil-ġogi jew fid-dahar
- uġiġħ fiż-żaqq
- uġiġħ fil-muskoli
- il-qalb tħabbat aktar mgħaġġel min-normal.

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

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

Ruxience jista' jikkawża wkoll bidliet fit-testijiet tal-laboratorju li jsiru mit-tabib tiegħek.

Jekk qed tieħu Ruxience ma' medicini oħra, xi wħud mill-effetti sekondarji li jista' jkollok jistgħu jkunu minħabba l-medicini l-oħra.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

din il-medicina.

## 5. Kif taħzen Ruxience

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 wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen 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-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Ruxience

- Is-sustanza attiva f'Ruxience tissejjaħ rituximab.  
Il-kunjett ta' 10 mL fih 100 mg ta' rituximab (10 mg/mL).  
Il-kunjett ta' 50 mL fih 500 mg ta' rituximab (10 mg/mL).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, disodium edetate, polysorbate 80, sucrose, ilma għall-injezzjoni.

### Kif jidher Ruxience u l-kontenut tal-pakkett

Ruxience huwa soluzzjoni ċara għal ftit opalexenti, bla kulur għal safra tagħti fil-kannella ċar, fornuta bhala konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni [konċentrat sterili].

Kunjett ta' 10 mL – Pakkett ta' kunjett 1

Kunjett ta' 50 mL – Pakkett ta' kunjett 1

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Il-Belġju

### Manifattur

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Il-Belġju

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

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22817690

**Česká republika**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6785800

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: +371 670 35 775

**Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel.: + 36 1 488 37 00

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel: +370 5 251 4000

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' <{XX/SSSS}><{xahar SSSS}>.**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

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

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