

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

MabThera 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

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

MabThera 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

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

Rituximab huwa antikorp monoklonali kimeriku magħmul permezz ta' inġinerija ġenetika mill-ġurdien u l-bniedem li jirrappreżenta immunoglobulina glikosilata b'sekwenzi ta' reġjuni kostanti ta' IgG1 uman, u ta' reġjun varjabbli ta' katina ħafifa u katina tqila tal-ġurdien. L-antikorp huwa magħmul permezz ta' kultura ta' suspensjoni ta' ċelluli mammiferi (ovarju tal-ħamster Ċiniż) u ppurifikat bi kromatografija tal-affinità u skambju tal-jon, inklużi inattivazzjoni virali speċifika u proċeduri tat-tneħħija.

Eċċipjenti b'effett magħruf

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Likwidu ċar, mingħajr kulur b'pH ta' 6.2 – 6.8 u ożmolalità ta' 324 – 396 mOsmol/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

MabThera huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma follikulari ta' stadju III-IV li ma kinux ittrattati qabel flimkien ma' kimoterapija.

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

Monoterapija b'MabThera hija indikata għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma follikulari ta' stadju III-IV li huma kimoreżistenti jew li reġghet tfaċċat għat-tieni darba jew aktar wara l-kimoterapija.

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

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

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

MabThera flimkien ma' kimoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'CLL mhux ittrattata minn qabel jew li reġgħet tfaċċat/reżistenti. Hemm disponibbli *data* limitata biss dwar l-effikaċja u s-sigurtà għal pazjenti trattati minn qabel b'antikorpi monoklonali inkluż MabThera jew pazjenti reżistenti għal trattament minn qabel ta' MabThera flimkien ma' kimoterapija.

Ara sezzjoni 5.1 għal aktar informazzjoni.

Artrite rewmatika

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

Meta jingħata flimkien ma' methotrexate, MabThera ntwera li jnaqqas ir-rata ta' progressjoni ta' ħsara fil-ġogi kif imkejjel minn X-ray u li jtejjeb il-funzjoni fiżika.

Granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika

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

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

Pemphigus vulgaris

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Medikazzjoni minn qabel u medikazzjonijiet profilattiċi

L-indikazzjonijiet kollha

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

Limfoma mhux ta' Hodgkin u lewkimja limfoċitika kronika

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

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

Profilassi b'idratazzjoni adegwata u għoti ta' urikostatiki b'bidu 48 siegħa qabel ma tinbeda t-terapija hija rakkomandata għal pazjenti b'CLL biex jitnaqqas ir-riskju ta' sindrome tal-lisi tat-tumur. Għall-pazjenti b'CLL li għandhom għadd ta' limfoċiti ta' $> 25 \times 10^9/L$ huwa rakkomandat li jingħata prednisone/prednisolone 100 mg fil-vini eżatt qabel l-infużjoni b'MabThera biex jitnaqqas r-rata u s-severità ta' reazzjonijiet akuti għall-infużjoni u/jew is-sindrome tar-reha ta' ċitokina.

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

F'pazjenti b'artrite reumatika, GPA jew MPA jew pemphigus vulgaris, medikazzjoni minn qabel b'100 mg methylprednisolone fil-vini għandha tiġi kompluta 30 minuta qabel kull infużjoni ta' MabThera biex titnaqqas l-inċidenza u s-severità ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs – *infusion-related reactions*).

F'pazjenti adulti b'GPA jew MPA, methylprednisolone mogħti fil-vini għal 1 sa 3 ijiem b'doża ta' 1000 mg kuljum huwa rakkomandat qabel l-ewwel infużjoni ta' MabThera (l-aħħar doża ta' methylprednisolone tista' tingħata fl-istess jum bħall-ewwel infużjoni ta' MabThera). Dan għandu jiġi segwit minn prednisone orali 1 mg/kg/jum (mhux aktar minn 80 mg/jum, li għandu jitnaqqas għax-xejn malajr kemm jista' jkun skont il-ħtieġa klinika) matul u wara l-kors ta' induzzjoni ta' 4 ġimgħat ta' trattament b'MabThera.

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

F'pazjenti pedjatriċi b'GPA jew MPA, qabel l-ewwel infużjoni IV ta' MabThera, 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' MabThera.

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

Požoloġija

Huwa importanti li tiċċekkja t-tikketti tal-prodott mediċinali biex jiġi żgurat li l-pazjent qed jingħata l-formulazzjoni x-xierqa (formulazzjoni fil-vini jew taħt il-ġilda), kif preskritt.

Agġustamenti fid-doża waqt it-trattament

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

Limfoma mhux ta' Hodgkin

Limfoma follikulari mhux ta' Hodgkin

Terapija kkombinata

Id-doża rakkomandata ta' MabThera flimkien ma' kimoterapija għat-trattament ta' induzzjoni ta' pazjenti b'limfoma follikulari li ma kinux ittrattati minn qabel jew li l-marda tagħhom reġgħet tfaċċat/reżistenti hija ta': 375 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem kull ċiklu, sa 8 ċikli.

MabThera għandu jingħata fil-Jum 1 ta' kull ċiklu ta' kimoterapija, wara l-għoti fil-vini tal-komponent ta' glukokortikoidi tal-kimoterapija jekk japplika.

Terapija ta' manteniment

- Limfoma follikulari li ma kinitx ittrattata minn qabel

Id-doża rakkomandata ta' MabThera użata bħala trattament ta' manteniment għal pazjenti b'limfoma follikulari li ma kinitx ittrattata minn qabel li rrispondew għat-trattament ta' induzzjoni hija ta': 375 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem darba kull xahrejn (li tinbeda xahrejn wara l-aħħar doża tat-terapija ta' induzzjoni) sal-progressjoni tal-marda jew għall-perjodu massimu ta' sentejn (għadd totali ta' 12-il infużjoni).

- Limfoma follikulari li reġgħet tfaċċat/reżistenti

Id-doża rakkomandata ta' MabThera użata bħala trattament ta' manteniment għal pazjenti b'limfoma follikulari li reġgħet tfaċċat/reżistenti li rrispondew għat-trattament ta' induzzjoni hija ta': 375 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem darba kull 3 xhur (li tinbeda 3 xhur wara l-aħħar doża tat-terapija ta' induzzjoni) sal-progressjoni tal-marda jew għall-perjodu massimu ta' sentejn (għadd totali ta' 8 infużjonijiet).

Monoterapija

Limfoma follikulari li reġgħet tfaċċat/reżistenti

Id-doża rakkomandata ta' monoterapija b'MabThera użata bħala trattament ta' induzzjoni għall-pazjenti adulti b'limfoma follikulari ta' stadju III-IV li huma kimoreżistenti jew li qegħdin fit-tieni jew aktar episodju ta' rkadar wara kimoterapija hija ta': 375 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem, mogħtija bħala infużjoni fil-vini darba fil-ġimgħa għal erba' ġimgħat.

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

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

MabThera għandu jintuża flimkien ma' kimoterapija CHOP. Id-dożaġġ rakkomandat huwa ta' 375 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem, mogħti fil-Jum 1 ta' kull ċiklu ta' kimoterapija għal 8 ċikli wara l-infuzjoni fil-vini tal-komponent ta' glukokortikoidi ta' CHOP. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' MabThera ma ġewx determinati flimkien ma' kimoterapiji oħrajn f'limfoma mhux ta' Hodgkin taċ-ċellula B kbira mifruxa.

Lewkimja limfocitika kronika

Id-dożaġġ rakkomandat ta' MabThera flimkien ma' kimoterapija għall-pazjenti li ma kinux ittrattati minn qabel u pazjenti b'marda li reġgħet tfaċċat/reżistenti huwa ta' 375 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħti fil-Jum 0 tal-ewwel ċiklu ta' trattament segwit minn 500 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħti fil-Jum 1 ta' kull ċiklu sussegwenti għal total ta' 6 ċikli. Il-kimoterapija għandha tingħata wara infużjoni ta' MabThera.

Artrite rewmatika

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

Kors ta' MabThera jikkonsisti minn żewġ infużjonijiet fil-vini ta' 1000 mg. Id-dożaġġ rakkomandat ta' MabThera huwa ta' 1000 mg permezz ta' infużjoni fil-vini segwit minn infużjoni fil-vini oħra ta' 1000 mg ġimagħtejn wara.

Il-htieġa ta' aktar korsijiet għandha tiġi evalwata 24 ġimgħa wara l-kors preċedenti. Trattament mill-ġdid għandu jingħata f'dak il-waqt jekk tibqa' l-attività residwa tal-marda, inkella trattament mill-ġdid għandu jiġi ttardjat sakemm tirritorna l-attività tal-marda.

Id-data disponibbli tissuggerixxi li r-rispons kliniku normalment jintlaħaq fi żmien 16 - 24 ġimgħa wara kors ta' trattament inizjali. Terapija kontinwa għandha tiġi kkunsidrata mill-ġdid b'attenzjoni f'pazjenti li ma juru l-ebda evidenza ta' benefiċċju terapewtiku f'dan il-perjodu ta' żmien.

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

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

Induzzjoni ta' remissjoni fl-adulti

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

Trattament ta' manteniment fl-adulti

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

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

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

Pemphigus vulgaris

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

Id-dożaġġ rakkomandat ta' MabThera għat-trattament ta' pemphigus vulgaris huwa ta' 1000 mg mogħti bħala infużjoni IV segwit ġimagħtejn wara mit-tieni infużjoni IV ta' 1000 mg flimkien ma' kors ta' glukokortikoidi li jitnaqqsu għax-xejn.

Trattament ta' manteniment

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

Trattament ta' rkadar

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Limfoma mhux ta' Hodgkin

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

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

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

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

Ċiklu	Jum tat-trattament	Detalji tal-ghoti
Fażi preliminari (COP)	Ma jingħatax MabThera	-
Kors ta' induzzjoni 1 (COPDAM1)	Jum -2 (li jikkorrispondi għall-Jum 6 tal-fażi preliminari) L-1 ^{el} infużjoni ta' MabThera	Matul l-1 ^{el} kors ta' induzzjoni, prednisone jingħata bħala parti mill-kors ta' kimoterapija, u għandu jingħata qabel MabThera.
	Jum 1 It-2 ⁿⁱ infużjoni ta' MabThera	MabThera se jingħata 48 siegħa wara l-ewwel infużjoni ta' MabThera.
Kors ta' induzzjoni 2 (COPDAM2)	Jum -2 It-3 ^{et} infużjoni ta' MabThera	Fit-2 ⁿⁱ kors ta' induzzjoni, prednisone ma jingħatax fil-hin tal-ghoti ta' MabThera.
	Jum 1 Ir-4 ^a infużjoni ta' MabThera	MabThera se jingħata 48 siegħa wara t-tielet infużjoni ta' MabThera.
Kors ta' konsolidazzjoni 1 (CYM/CYVE)	Jum 1 Il-5 ^{es} infużjoni ta' MabThera	Prednisone ma jingħatax fil-hin tal-ghoti ta' MabThera.
Kors ta' konsolidazzjoni 2 (CYM/CYVE)	Jum 1 Is-6 th infużjoni ta' MabThera	Prednisone ma jingħatax fil-hin tal-ghoti ta' MabThera.

Ċiklu	Jum tat-trattament	Dettalji tal-ghoti
Kors ta' manteniment 1 (M1)	Jum 25 sa 28 tal-kors ta' konsolidazzjoni 2 (CYVE) Ma jinghatax MabThera	Jibda meta l-ghadd periferali jkun irkupra mill-kors ta' konsolidazzjoni 2 (CYVE) b'ANC > $1.0 \times 10^9/l$ u plejtlits > $100 \times 10^9/l$
Kors ta' manteniment 2 (M2)	Jum 28 tal-kors ta' manteniment 1 (M1) Ma jinghatax MabThera	-

ANC = *Absolute Neutrophil Count* (Ghadd 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' MabThera

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

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

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

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

Induzzjoni ta' remissjoni

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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' MabThera f'pazjenti pedjatriċi b'età minn sentejn sa inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati f'indikazzjonijiet oħra li mhumix GPA jew MPA attivi u severi.

MabThera 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 agġustament fid-doża f'pazjenti b'età ta' 65 sena jew aktar.

Metodu ta' kif għandu jingħata

L-indikazzjonijiet kollha

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

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għall-bidu tas-sindrome tar-reħa ta' ċitokina (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti li jiżviluppaw evidenza ta' reazzjonijiet severi, speċjalment qtugħ ta' nifs sever, bronkospazmu jew ipoxja għandu jkollhom l-infużjoni imwaqqfa immedjatament. Pazjenti b'limfoma mhux ta' Hodgkin imbagħad għandhom jiġu evalwati għall-evidenza tas-sindrome tal-lisi tat-tumur inkluż testijiet tal-laboratorju xierqa u, għal infiltrazzjoni pulmonari, b'*X-ray* tas-sider. Fil-pazjenti kollha, l-infużjoni m'għandiex tissokta mill-ġdid qabel ma s-sintomi kollha jkun għaddew għalkollox, u l-valuri tal-laboratorju u s-sejbiet tal-*X-ray* tas-sider jirritornaw għan-normal. F'dan iż-żmien l-infużjoni tista' tissokta mill-ġdid, inizjalment b'mhux aktar minn nofs ir-rata preċedenti. Jekk l-istess reazzjonijiet avversi severi jergħu jseħħu għat-tieni darba, għandha tiġi kkunsidrata serjament id-deċiżjoni li jitwaqqaf it-trattament, skont il-każ.

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

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

L-ewwel infużjoni

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

Infużjonijiet sussegwenti

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

Limfoma mhux ta' Hodgkin - pazjenti pedjatriċi

L-ewwel infużjoni

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

Infużjonijiet sussegwenti

Dożi sussegwenti ta' MabThera 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 rewmatika

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

Jekk pazjenti ma kellhomx reazzjoni serja relatata mal-infużjoni bl-ewwel infużjoni jew b'infużjonijiet sussegwenti tagħhom ta' doża ta' 1000 mg MabThera mogħtija skont l-iskeda standard tal-infużjoni, għat-tieni infużjoni u infużjonijiet sussegwenti tista' tingħata infużjoni aktar mgħaġġla bl-użu tal-istess konċentrazzjoni bħal f'infużjonijiet preċedenti (4 mg/mL f'volum ta' 250 mL). Ibda b'rata

ta' 250 mg/siegħa għall-ewwel 30 minuta u wara 600 mg/siegħa għad-90 minuta ta' wara. Jekk tiġi ttollerata l-infużjoni aktar rapida, din l-iskeda ta' infużjoni tista' tintuża meta jingħataw infużjonijiet sussegwenti.

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Infezzjonijiet attivi, severi (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti fi stat immunokompromess sever.

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

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

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva

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

Każijiet rari ħafna ta' PML fatali kienu rrapportati wara l-użu ta' MabThera għat-trattament ta' artrite rewmatika u mard awtoimmuni [inkluż Lupus Eritematosus Sistemika (SLE – *Systemic Lupus Erythematosus*) u vaskulite] u waqt l-użu wara t-tqegħid fis-suq ta' MabThera f'NHL u CLL (fejn il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rċewew MabThera flimkien ma' kimoterapija jew bħala parti minn trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici). Il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati f'intervalli regolari għal kull sinjal jew sintomu newroloġiku ġdid jew li jkun qed jaggrava, li jista' jissuġġerixxi PML. Jekk PML tkun issuspettata, aktar dożaġġ għandu jitwaqqaf sakemm PML tiġi eskluża. It-tabib għandu jivvaluta l-pazjent biex jiddetermina jekk is-sintomi humiex indikattivi ta' funzjoni newroloġika ħażina, u jekk ikun il-każ, jekk dawn is-sintomi humiex qed jissuġġerixxu possibbiltà ta' PML. Konsultazzjoni ma' Newrologu għandha tiġi kkunsidrata bħala klinikament indikata.

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

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

Jekk il-pazjent jiżviluppa PML, id-dożaġġ ta' MabThera għandu jitwaqqaf b'mod permanenti. Wara rikostituzzjoni tas-sistema immuni f'pazjenti immunokompromessi b'PML, kienu osservati

stabbilizzazzjoni jew titjib fir-riżultat. Għadu mhux magħruf jekk skoperta bikrija ta' PML u interruzzjoni ta' terapija b'MabThera jistgħux iwasslu għal stabbilizzazzjoni jew titjib simili fir-riżultat.

Disturbi fil-qalb

Angina pectoris, aritmiji kardijaċi bħal ritmu mhux normali u fibrillazzjoni atrijali, insuffiċjenza tal-qalb u/jew infart mijokardijaku sehhew f'pazjenti ttrattati b'MabThera. Għalhekk, pazjenti b'passat ta' mard tal-qalb u/jew kimoterapija kardjotossika għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib (ara reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, hawn taht).

Infezzjonijiet

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

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

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

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

Infezzjonijiet tal-Epatite B

Każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B, inkluż dawk b'riżultat fatali, kienu rrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu MabThera. Il-maġġoranza ta' dawn il-pazjenti kienu esposti wkoll għal kimoterapija ċitotossika. Tagħrif limitat minn studju wieħed f'pazjenti b'CLL li reġgħet tfacċat/reżistenti jissuggerixxi li trattament b'MabThera jista' jaggrava wkoll l-effett ta' infezzjonijiet primarji tal-epatite B.

Ittestjar għall-virus tal-epatite B (HBV - *Hepatitis B virus*) għandu jsir fil-pazjenti kollha qabel ma jinbeda t-trattament b'MabThera. Tal-inqas dan għandu jinkludi l-istat ta' HBsAg u l-istat ta' HBcAb. Dawn jistgħu jiġu kkumplementati b'markaturi xierqa oħra skont il-linji gwida lokali. Pazjenti b'marda attiva tal-epatite B m'għandhomx jiġu ttrattati b'MabThera. Pazjenti b'seroloġija pożittiva għall-epatite B (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 tiġi evitata attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B.

Ittestjar seroloġiku negattiv falz ta' infezzjonijiet

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

Reazzjonijiet fil-ġilda

Kienu rrapportati reazzjonijiet severi fil-ġilda bħal Nekrolisi Tossika tal-Epidermide (sindrome ta' Lyell) u s-sindrome ta' Stevens-Johnson, uħud b'riżultat fatali (ara sezzjoni 4.8). F'każ ta' avveniment bħal dan, issuspettat li huwa relatat ma' MabThera, it-trattament għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Limfoma mhux ta' Hodgkin u lewkimja limfoċitika kronika

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

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

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

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

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

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

Pazjenti b'piż ta' tumur għoli jew b'numru għoli ($\geq 25 \times 10^9/L$) ta' ċelluli malinni fiċ-ċirkolazzjoni bħal pazjenti b'CLL, li jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' sindrome tar-reħa ta' ċitokina sever ħafna, għandhom jiġu ttrattati b'attenzjoni estrema. Dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib ħafna matul l-ewwel infużjoni. Għall-ewwel infużjoni f'dawn il-pazjenti għandu jiġi kkunsidrat l-użu ta' rata ta' infużjoni mnaqqsa jew dożaġġ maqsum fuq jumejn waqt l-ewwel ċiklu u f'kull ċiklu sussegwenti jekk l-għadd ta' limfoċiti jkun għadu $> 25 \times 10^9/L$.

Reazzjonijiet avversi ta' kull tip relatati mal-infużjoni kienu osservati f'77% tal-pazjenti ttrattati b'MabThera (inkluż is-sindrome tar-reħa ta' ċitokina flimkien ma' pressjoni baxxa u bronkospażmu f'10% tal-pazjenti) ara sezzjoni 4.8. Dawn is-sintomi huma ġeneralment reversibbli bl-interruzzjoni tal-infużjoni ta' MabThera u l-ġhoti ta' medicina kontra d-deni, antistamina u, xi kultant, ossiġnu, soluzzjoni ta' melħ fil-vini jew bronkodilaturi, u glukokortikojdi jekk meħtieġ. Jekk jogħġbok ara s-sindrome tar-reħa ta' ċitokina hawn fuq għal reazzjonijiet severi.

Wara l-ġhoti fil-vini ta' proteini lill-pazjenti ġew irrappurtati reazzjonijiet anafilattiċi u reazzjonijiet oħrajn ta' sensitività eċċessiva. B'kuntrast mas-sindrome tar-reħa ta' ċitokina, reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva veri tipikament isehħu f'temp ta' minuti wara l-bidu tal-infużjoni. Għandhom ikunu disponibbli għall-użu immedjat prodotti mediċinali għat-trattament ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, eż. epinephrine (adrenalina), antistamini u glukokortikojdi, f'każ li jkun hemm reazzjoni allergika waqt l-ġhoti ta' MabThera. Manifestazzjonijiet kliniċi ta' anafilassi jistgħu jidhru simili għal manifestazzjonijiet kliniċi tas-sindrome tar-reħa ta' ċitokina (deskritt aktar 'il fuq).

Reazzjonijiet attribwiti għas-sensittività eċċessiva kienu rappurtati inqas spiss minn dawk attribwiti għar-reġa ta' ċitokina.

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

Peress li jista' jkun hemm pressjoni baxxa waqt l-għoti ta' MabThera, għandha tiġi kkunsidrata l-possibbiltà li jitwaqqfu l-medicini ta' kontra l-pressjoni għolja 12-il siegħa qabel l-infuzjoni ta' MabThera.

Tossiċitajiet ematologiċi

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

Tilqim

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

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

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni

MabThera huwa assoċjat ma' reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni (IRRs - *infusion-related reactions*), li jistgħu jkunu relatati mar-reġa ta' ċitokini u/jew medjaturi kimiċi oħra.

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

kontra d-deni, antistamina, u kultant, ossiġnu, soluzzjoni ta' melh fil-vini jew bronkodilaturi, u glukokortikoidi jekk meħtieġ. Issorvelja b'attenzjoni pazjenti b'kondizzjonijiet tal-qalb eżistenti minn qabel u daww li kellhom esperjenza qabel ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-qalb u l-pulmun. Skont is-severità tal-IRR u l-interventi meħtieġa, waqqaf MabThera temporanjament jew b'mod permanenti. Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, l-infużjoni tista' titkompla bi tnaqqis ta' 50% fir-rata (eż. minn 100 mg/sieġha sa 50 mg/sieġha) meta s-sintomi jkunu għaddew għalkollox.

Għandhom ikunu disponibbli għall-użu immedjat prodotti mediċinali għat-trattament ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, eż. epinephrine (adrenalina), antistamini u glukokortikoidi, f'każ li jkun hemm reazzjoni allergika waqt l-għoti ta' MabThera.

M'hemm l-ebda *data* dwar is-sigurtà ta' MabThera f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb moderata (NYHA klassi III) jew mard kardjovaskulari sever, mhux ikkontrollat. Fil-pazjenti ttrattati b'MabThera, l-okkorrenza ta' kondizzjonijiet tal-qalb iskemiċi diġà eżistenti li jsiru sintomatiċi, bħal angina pectoris, kienet osservata, l-istess bħal fibrillazzjoni atriġali u ritmu mhux normali. Għalhekk, f'pazjenti bi storja kardijaka magħrufa, u daww li kellhom esperjenza qabel ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-qalb u l-pulmun, ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet kardjovaskulari li jirriżultaw mir-reazzjonijiet għall-infużjoni għandhom jiġu kkunsidrati qabel it-trattament b'MabThera u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-viċin waqt l-għoti. Minhabba li jista' jkun hemm pressjoni baxxa waqt l-infużjoni ta' MabThera, għandha tiġi kkunsidrata l-possibbiltà li jitwaqqfu l-medikazzjonijiet ta' kontra l-pressjoni għolja 12-il sieġha qabel l-infużjoni ta' MabThera.

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

Newtopenija ttardjata

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

Tilqim

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

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

Pazjenti ttrattati b'MabThera jistgħu jirċievu tilqim mhux ħaj, madankollu, ir-rati ta' rispons għall-vaċċini mhux ħajjin jistgħu jkunu mnaqqs. Fi prova randomised, pazjenti b'artrite reumatika ttrattati b'MabThera u methotrexate kellhom rati ta' rispons komparabbli għall-antigen *recall* tat-tetnu (39% kontra 42%), u rati mnaqqs għall-vaċċin ta' polysaccharide pneumokokkali (43% kontra 82% għal tal-inqas żewġ serotipi ta' antikorpi pneumokokkali), u KLH neoantigen (47% kontra 93%), meta mogħtija 6 xhur wara MabThera meta mqabbla ma' pazjenti li rċewu methotrexate biss. Jekk waqt terapija b'MabThera jkun hemm il-ħtieġa ta' tilqim mhux ħaj, dan għandu jiġi komplut tal-inqas 4 ġimgħat qabel il-bidu tal-kors li jmiss ta' MabThera.

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

Użu konkomitanti/sekwenzjali ta' DMARDs ohra f'artrite reumatika

L-użu konkomitanti ta' MabThera u terapiji antireumatiki għajr daww speċifikati taħt l-indikazzjoni u l-pożoloġija għall-artrite reumatika mhuwiex rakkomandat.

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

Tumuri malinni

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

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 2.3 mmol (jew 52.6 mg) sodium f'kull kunjett ta' 10 mL u 11.5 mmol (jew 263.2 mg) ta' sodium f'kull kunjett ta' 50 mL, ekwivalenti għal 2.6% (għall-kunjett ta' 10 mL) u 13.2% (għall-kunjett ta' 50 mL) tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

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

Attwalment, hemm *data* limitata dwar interazzjonijiet possibbli ta' mediċini oħra ma' MabThera.

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

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

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

F'pazjenti b'artrite reumatika, 283 pazjent irċevew terapija sussegwenti b'DMARD bijoloġika wara MabThera. F'dawn il-pazjenti r-rata ta' infezzjoni ta' rilevanza klinika waqt terapija b'MabThera kienet ta' 6.01 għal kull 100 sena ta' pazjent meta mqabbla ma' 4.97 għal kull 100 sena ta' pazjent wara trattament b'DMARD bijoloġika.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

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

Tqala

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

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

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

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

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-profil ta' sigurtà globali ta' MabThera f'limfoma mhux ta' Hodgkin u CLL huwa bbażat fuq *data* minn pazjenti minn provi kliniċi u minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Dawn il-pazjenti kienu ttrattati b'MabThera bħala monoterapija (bħala trattament ta' induzzjoni jew trattament ta' manteniment wara trattament ta' induzzjoni) jew flimkien ma' kimoterapija.

L-aktar reazzjonijiet avversi osservati b'mod frekwenti f'pazjenti li kienu qed jirċievu MabThera kienu IRRs li waqt l-ewwel infużjoni seħħew fil-maġġoranza tal-pazjenti. L-inċidenza ta' sintomi relatati mal-infużjoni naqset b'mod sostanzjali waqt l-infużjonijiet ta' wara u hija inqas minn 1% wara tmien dożi ta' MabThera.

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

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

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

Rreazzjonijiet avversi serji oħra rrappurtati jinkludu attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B u PML (ara sezzjoni 4.4.).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi rrappurtati b'MabThera waħdu jew flimkien ma' kimoterapija huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 3. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji mniżżla l-ewwel.

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

Tabella 3 Reazzjonijiet avversi rrapportati fil-provi kliniċi jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq f'pazienti li għandhom il-marda NHL u CLL ittrattati b'MabThera bhala monoterapija/manteniment jew flimkien ma' kimoterapija

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux Magħrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	infezzjonijiet ikkawżati minn batterja, infezzjonijiet ikkawżati minn virus, +bronkite	sepsis, +pnewmonja, +infezzjoni bid-deni, +herpes zoster, +infezzjoni fl-apparat respiratorju, infezzjoni kkawżata minn fungus, infezzjonijiet b'etjoloġija mhux magħrufa, +bronkite akuta, +sinožite, epatite B ¹		infezzjoni serja kkawżata minn virus ² , pneumocystis jirovecii	PML	meningoencefalite enterovirali ^{2, 3}
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	newtropenija, lewkopenija, +newtropenija bid-deni, +tromboцитopenija	anemija, +pancītopenija, +granuloцитopenija	disturbi fil-koagulazzjoni, anemija aplastika, anemija emolitika, limfadenopatija		żieda temporanja fil-livelli ta' IgM fis-serum ⁴	newtropenija ttardjata ⁴
Disturbi fis-sistema immuni	reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni ⁵ , angjoedima	sensittività eċċessiva		anafilassi	sindrome tal-lisi tat-tumur, sindrome tar-reġa ta' ċitokina ⁵ , marda tas-serum	tromboцитopenija akuta riversibbli relatata mal-infuzjoni ⁵
Disturbi fil-metabolizmu u u n-nutrizzjoni		iperglicēmija, tnaqqis fil-piż, edima periferali, edima fil-wiċċ, żieda fl-LDH, ipokalcimja				
Disturbi psikjatriċi			depressjoni, nervi			
Disturbi fis-sistema nervuża		parestesija, ipoestesija, agitazzjoni, nuqqas ta' rqaq, vazodilatazzjoni, sturdament, ansjetà	disġewsja		newropatija periferali, paralisi tan-nerv tal-wiċċ ⁶	newropatija fil-kranju, telf ta' sensi oħra ⁶
Disturbi fl-għajnejn		disturb fid-dmugh, konguntivite			telf sever tal-vista ⁶	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		żanżin fil-widnejn, uġiġħ fil-widnejn				telf tas-smiġħ ⁶

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux Maghrufa
Disturbi fil-qalb		+infart mijokardijaku ^{5, 7} , aritmija, +fibrillazzjoni atrijali, takikardija, +disturb fil-qalb	+insuffiċjenza ventrikulari tax-xellug, +takikardija supraventrikulari, +takikardija ventrikulari, +angina, +iskemija mijokardijaka, bradikardja	disturbi kardijaċi severi ^{5, 7}	insuffiċjenza tal-qalb ^{5, 7}	
Disturbi vaskulari		pressjoni għolja, pressjoni ortostatika baxxa, pressjoni baxxa			vaskulite (primarjament fil-ġilda), vaskulite lewkoċitoklastika	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		bronkospazmu ⁵ , marda respiratorja, uġiġh fis-sider, qtugħ ta' nifs, żieda fis-sogħla, rinite	ażżma, bronkolite obliterans, disturb fil-pulmun, ipoxja	marda tal-interstizzju tal-pulmun ⁸	insuffiċjenza respiratorja ⁵	infiltrazzjoni fil-pulmun
Disturbi gastrointestinali	tqalligh	rimettar, dijarea, uġiġh addominali, disfagġja, stomatite, stitikezza, dispepsja, anoressija, irritazzjoni fil-ġriżmejn	tkabbir tal-addome		perforazzjoni gastrointestinali ⁸	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	ħakk, raxx, +alopecja	urtikarja, għaraq, għaraq bil-lejl, +disturb fil-ġilda			reazzjonijiet bl-imsejmer severi fil-ġilda, sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi tossika tal-epidermiċe (sindrome ta' Lyell) ⁸	
Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi		ipertonja, mijalġja, artralġja, uġiġh fid-dahar, uġiġh fl-ghonq, uġiġh				
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja					insuffiċjenza tal-kliewi ⁵	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	deni, dehxa ta' bard, astenja, uġiġh ta' ras	uġiġh tat-tumur, fwawar, thossok ma tiflahx, sindrome ta' riħ, +gheja, +roghda, +insuffiċjenza ta' hafna organi ⁵	uġiġh fis-sit tal-infużjoni			

Klassi tas-Sistemi u tal-Organ MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux Maghrufa
Investigazzjoni jiet	livelli mnaqqsa ta' IgG					
Ghal kull terminu, l-għadd tal-frekwenza kien ibbażat fuq reazzjonijiet ta' kull grad (minn h'ief sa severi), h'ief għat-termini mmarkati b'“+” fejn l-għadd tal-frekwenza kien ibbażat biss fuq reazzjonijiet severi (kriterji komuni tat-tossicità ta' NCI $\geq$ grad 3). Hija rrapportata biss l-oghla frekwenza osservata fil-provi ¹ tinkludi attivazzjoni mill-ġdid u infezzjonijiet primarji; frekwenza bbażata fuq kors ta' R-FC f'CLL li reġghet tfaċċat/reżistenti ² ara wkoll is-sezzjoni infezzjoni hawn taht ³ osservata waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq ⁴ ara wkoll is-sezzjoni reazzjonijiet ematoloġiċi avversi hawn taht ⁵ ara wkoll is-sezzjoni reazzjonijiet relatati mal-infużjoni hawn taht. Każijiet fatali rrapportati b'mod rari ⁶ sinjali u sintomi ta' newropatija fil-kranju. Sehhew fi żminijiet differenti sa diversi xhur wara t-tmiem tat-terapija b'MabThera ⁷ osservati l-aktar f'pazjenti b'kondizzjoni tal-qalb eżistenti minn qabel u/jew kimoterapija kardjotossika preċedenti u kienu assoċjati l-aktar ma' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ⁸ inkluz każijiet fatali						

It-termini li ġejjin kienu rrapportati bħala reazzjonijiet avversi waqt provi kliniċi, iżda kienu rrapportati b'incidenza simili jew aktar baxxa fil-gruppi b'MabThera meta mqabbla mal-gruppi ta' kontroll: ematotossicità, infezzjoni newtopenika, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, disturb fis-sensi, deni.

Sinjali u sintomi li jissuggerixxu reazzjoni relatata mal-infużjoni kienu rrapportati f'aktar minn 50% tal-pazjenti fi provi kliniċi, u fil-biċċa l-kbira kienu osservati waqt l-ewwel infużjoni, ġeneralment fl-ewwel siegħa sa sagħtejn. Dawn is-sintomi fil-biċċa l-kbira kienu jinkludu deni, dehxa ta' bard u tertir. Sintomi oħra kienu jinkludu fwawar, anġioedima, bronkospazmu, rimettar, tqalligh, urtikarja/raxx, gheja, uġigh ta' ras, irritazzjoni fil-grizmejn, rinite, ħakk, uġigh, takikardija, pressjoni għolja, pressjoni baxxa, qtugħ ta' nifs, dispepsja, astenja u karatteristiċi tas-sindrome tal-lisi tat-tumur. Reazzjonijiet severi relatati mal-infużjoni (bħal bronkospazmu, pressjoni baxxa) sehhew f'mhux aktar minn 12% tal-każijiet. Reazzjonijiet oħra rrapportati f'xi każijiet kienu infart mijokardijaku, fibrillazzjoni atriġali, edima pulmonari u tromboċitopenija reversibbli akuta. Aggravar ta' kondizzjonijiet tal-qalb eżistenti minn qabel bħal anġina pectoris jew insuffiċjenza kongestiva tal-qalb jew disturbi kardijaci severi (insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardijaku, fibrillazzjoni atriġali), edima pulmonari, insuffiċjenza ta' hafna organi, sindrome tal-lisi tat-tumur, sindrome tar-reha ta' ċitokina, insuffiċjenza tal-kliwi, u insuffiċjenza respiratorja kienu rrapportati bi frekwenza aktar baxxa jew bi frekwenza mhux maghrufa. L-incidenza ta' sintomi relatati mal-infużjoni naqset b'mod sostanzjali b'infużjonijiet ta' wara u sehhew f'<1% tal-pazjenti mat-tmien ċiklu ta' trattament bi (li fih) MabThera.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Infezzjonijiet

MabThera jikkaguna tnaqqis taċ-ċellula B f'madwar 70-80% tal-pazjenti, iżda kien assoċjat ma' tnaqqis fl-immunoglobulini fis-serum f'minoranza ta' pazjenti biss.

Infezzjonijiet lokalizzati kkawżati minn kandida kif ukoll Herpes zoster kienu rrapportati f'incidenza oghla fil-grupp li kien fih MabThera tal-istudji randomised. Infezzjonijiet severi kienu rrapportati f'madwar 4% tal-pazjenti ttrattati b'MabThera bħala monoterapija. Frekwenzi globalment oghla ta' infezzjonijiet, inkluz infezzjonijiet ta' grad 3 jew 4, kienu osservati waqt trattament ta' manteniment b'MabThera sa sentejn meta mqabbla ma' osservazzjoni. Ma kienx hemm tossicità kumulattiva f'termini ta' infezzjonijiet irrappurtati fuq perjodu ta' trattament ta' sentejn. Barra dan, infezzjonijiet virali serji oħra, ġodda, b'attivazzjoni mill-ġdid jew b'aggravar, li whud minnhom kienu fatali, kienu rrapportati bi trattament b'MabThera. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rċevew MabThera flimkien ma' kimoterapija jew bħala parti minn trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici. Eżempji ta' dawn l-infezzjonijiet virali serji huma infezzjonijiet ikkawżati mill-virus tal-herpes (Cytomegalovirus, Virus tal-Varicella Zoster u Virus tal-Herpes Simplex), virus JC (leukoencefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*)), enterovirus (meningoencefalite) u

virus tal-epatite C (ara sezzjoni 4.4). Fi provi kliniċi kienu rrapportati wkoll każijiet ta' PML fatali li sehhew wara l-progressjoni tal-marda u trattament mill-ġdid. Kienu rrapportati każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B, li l-maġġoranza tagħhom sehhew f'pazjenti li rċevew MabThera flimkien ma' kimoterapija ċitotossika. F'pazjenti b'CLL li reġghet tfaċċat/reżistenti, l-inċidenza ta' infezzjoni ta' epatite B ta' grad 3/4 (attivazzjoni mill-ġdid u infezzjoni primarja) kienet ta' 2% f'R-FC kontra 0% FC. Progressjoni tas-sarkoma ta' Kaposi kienet osservata f'pazjenti esposti għal MabThera b'sarkoma ta' Kaposi eżistenti minn qabel. Dawn il-każijiet sehhew f'indikazzjonijiet mhux approvati u l-maġġoranza tal-pazjenti kienu pożittivi għall-HIV.

Reazzjonijiet ematoloġiċi avversi

Fi provi kliniċi b'monoterapija b'MabThera mogħtija għal 4 ġimghat, anormalitajiet ematoloġiċi sehhew f'minoranza ta' pazjenti u ġeneralment kienu ħfief u reversibbli. Newtropsenja severa (grad 3/4) kienet irrappurtata f'4.2%, anemija f'1.1% u tromboċitopenija f'1.7% tal-pazjenti. Matul trattament ta' manteniment b'MabThera għal perġodu sa sentejn, lewkopenija (5% kontra 2%, grad 3/4) u newtropsenja (10% kontra 4%, grad 3/4) kienu rrapportati b'inċidenza oghla meta mqabbel mal-osservazzjoni. L-inċidenza ta' tromboċitopenija kienet baxxa (<1%, grad 3/4) u ma kinitx differenti bejn il-gruppi ta' trattament. Matul il-kors ta' trattament fi studji b'MabThera flimkien ma' kimoterapija, lewkopenija 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 mhux ittrattata minn qabel), panċitopenija (R-FC 3% kontra FC 1% f'CLL mhux ittrattata minn qabel) ġeneralment kienu rrapportati bi frekwenza oghla meta mqabbel ma' kimoterapija waħedha. Madankollu, l-inċidenza oghla ta' newtropsenja f'pazjenti ttrattati b'MabThera u kimoterapija ma kinitx assoċjata ma' inċidenza oghla ta' infezzjonijiet u infestazzjonijiet meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati b'kimoterapija biss. Studji dwar CLL mhux ittrattata minn qabel u li reġghet tfaċċat/reżistenti stabbilixxew li f'sa 25% tal-pazjenti ttrattati b'R-FC in-newtropsenja kienet imtawla (iddefinita bħala għadd ta' newtrofili li baqa' taħt $1 \times 10^9/L$ bejn il-Jum 24 u l-Jum 42 wara l-aħħar doża) jew seħhet b'bidu ttardjat (iddefinita bħala għadd ta' newtrofili taħt $1 \times 10^9/L$ aktar tard minn 42 ġurnata wara l-aħħar doża f'pazjenti bl-ebda newtropsenja mtawla minn qabel jew li rkupraw qabel il-Jum 42) wara trattament b'MabThera flimkien ma' FC. Ma kienx hemm differenzi rrapportati fl-inċidenza ta' anemija. Kienu rrapportati xi każijiet ta' newtropsenja ttardjata li sehhew aktar minn erba' ġimghat wara l-aħħar infużjoni ta' MabThera. Fl-istudju primarju dwar CCL, pazjenti fl-istadju Binet C kellhom aktar avvenimenti avversi fil-grupp R-FC meta mqabbel mal-grupp FC (R-FC 83% kontra FC 71%). Fl-istudju dwar CLL li reġghet tfaċċat/reżistenti, kienet irrappurtata tromboċitopenija ta' grad 3/4 fi 11% tal-pazjenti fil-grupp ta' R-FC meta mqabbla ma' 9% tal-pazjenti fil-grupp ta' FC.

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

Reazzjonijiet kardjovaskulari avversi

Reazzjonijiet kardjovaskulari waqt provi kliniċi b'monoterapija ta' MabThera kienu rrapportati fi 18.8% tal-pazjenti u l-aktar avvenimenti rrapportati b'mod frekwenti kienu pressjoni baxxa u pressjoni għolja. Waqt l-infużjoni kienu rrapportati każijiet ta' aritmija ta' grad 3 jew 4 (inkluż takikardija ventrikulari u supraventrikulari) u aġina pectoris. Waqt trattament ta' manteniment, l-inċidenza ta' disturbi kardijaċi ta' grad 3/4 kienet komparabbli bejn pazjenti ttrattati b'MabThera u l-osservazzjoni. Avvenimenti kardijaċi kienu rrapportati bħala reazzjonijiet avversi serji (inkluż fibrillazzjoni atrijali, infart mijokardijaku, insuffiċjenza tal-ventrikl tax-xellug, iskemija mijokardijaka) fi 3% tal-pazjenti ttrattati b'MabThera meta mqabbla ma' <1% b'osservazzjoni. Fi studji li vvalutaw MabThera flimkien ma' kimoterapija, l-inċidenza ta' aritmiji kardijaċi ta' grad 3 u 4, l-aktar aritmiji supraventrikolari bħal takikardija u ritmu mhux normali/fibrillazzjoni atrijali, kienu oghla fil-grupp ta' R-CHOP (14-il pazjent, 6.9%) meta mqabbel mal-grupp ta' CHOP (3 pazjenti, 1.5%). Dawn l-aritmiji kollha sehhew fil-kuntast ta' infużjoni ta' MabThera jew kienu assoċjati ma' kondizzjonijiet li jippredisponu bħal deni, infezzjoni, infart mijokardijaku akut jew mard respiratorju u kardjovaskulari eżistenti minn qabel. Ma kienet osservata l-ebda differenza bejn il-grupp ta' R-CHOP u dak ta' CHOP fl-inċidenza ta' avvenimenti kardijaċi ohra ta' grad 3 u 4 inkluż insuffiċjenza tal-qalb, mard mijokardijaku u manifestazzjonijiet tal-marda tal-arterji koronarji. F'CLL, l-inċidenza globali ta' disturbi tal-qalb ta'

grad 3 jew 4 kienet baxxa kemm fl-istudju primarju (4% R-FC, 3% FC) kif ukoll fl-istudju dwar CLL li reġghet tfaċċat/reżistenti (4% R-FC, 4% FC).

Sistema respiratorja

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

Disturbi newroloġiċi

Waq t il-perjodu ta' trattament (fażi ta' trattament ta' induzzjoni li tinkludi R-CHOP għal mhux aktar minn tmien ċikli), erba' pazjenti (2%) ittrattati b'R-CHOP, kollha b'fatturi ta' riskju kardjovaskulari, kellhom incidenti ċerebrovaskulari tromboemboliċi waqt l-ewwel ċiklu ta' trattament. Ma kienx hemm differenza bejn il-gruppi ta' trattament fl-inċidenza ta' avvenimenti tromboemboliċi oħra. B'kuntrast, tliet pazjenti (1.5%) fil-grupp ta' CHOP kellhom avvenimenti ċerebrovaskulari li kollha seħhew waqt il-perjodu ta' segwitu. F'CLL, l-inċidenza globali ta' disturbi fis-sistema nervuża ta' grad 3 jew 4 kienet baxxa kemm fl-istudju primarju (4% R-FC, 4% FC) kif ukoll fl-istudju dwar CLL li reġghet tfaċċat/reżistenti (3% R-FC, 3% FC).

Kienu rrapportati każijiet ta' sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*) / sindrome ta' lewkoenċefalopatija posterjuri reversibbli (RPLS - *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*). Sinjali u sintomi kienu jinkludu disturbi fil-vista, uġiġħ ta' ras, aċċessjonijiet u bidla fl-istat mentali, bi jew mingħajr pressjoni għolja assoċjata. Dijanjosi ta' PRES/RPLS teħtieġ konferma permezz ta' immaġini tal-moħħ. Il-każijiet irrapportati kellhom fatturi ta' riskju rikonoxxuti għal PRES/RPLS, inkluż il-marda sottostanti tal-pazjent, pressjoni għolja, terapija immunosoppressiva u/jew kimoterapija.

Disturbi gastrointestinali

Perforazzjoni gastrointestinali li f'xi każijiet wasslet għall-mewt kienet osservata f'pazjenti li rċevew MabThera għat-trattament ta' limfoma mhux ta' Hodgkin. Fil-maġġoranza ta' dawn il-każijiet, MabThera ngħata flimkien ma' kimoterapija.

Livelli ta' IgG

Fil-prova klinika li vvalutat trattament ta' manteniment b'MabThera f'limfoma follikulari li reġghet tfaċċat/reżistenti, livelli medjana ta' IgG kienu taħt il-limitu ta' taħt tan-normal (LLN - *lower limit of normal*) (< 7 g/L) wara t-trattament ta' induzzjoni kemm fil-grupp ta' osservazzjoni kif ukoll f'dak ta' MabThera. Fil-grupp ta' osservazzjoni, il-livell medjan ta' IgG sussegwentement żdied sa 'l fuq mil-LLN, iżda baqa' kostanti fil-grupp ta' MabThera. Il-proporzjon ta' pazjenti b'livelli ta' IgG taħt l-LLN kien madwar 60% fil-grupp ta' MabThera tul il-perjodu ta' trattament ta' sentejn, filwaqt li naqas fil-grupp ta' osservazzjoni (36% wara sentejn).

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

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

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

Sottopopolazzjonijiet ta' pazjenti - monoterapija ta' MabThera

Anzjani (65 sena u akbar):

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

Bulky disease

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

Trattament mill-ġdid

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

Sottopopolazzjonijiet ta' pazjenti - MabThera bħala terapija kkombinata

Anzjani (65 sena u akbar):

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

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

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

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

Esperjenza minn artrite rewmatika

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

Il-profil ta' sigurtà ta' MabThera f'pazjenti b'artrite rewmatika (RA - *rheumatoid arthritis*) moderata sa severa huwa miġbur fil-qosor fis-sezzjonijiet hawn taht. Fi provi kliniċi aktar minn 3100 pazjent irċewew mill-anqas kors wiehded ta' trattament u kienu segwiti għal perjodi li varjaw minn 6 xhur għal aktar minn 5 snin; madwar 2400 pazjent irċewew żewġ korsijiet jew aktar ta' trattament, b'aktar minn 1000 pazjent li rċewew 5 korsijiet jew aktar. L-informazzjoni ta' sigurtà miġbura matul l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq tirrifletti l-profil ta' reazzjonijiet avversi mistenni kif deher fi provi kliniċi ta' MabThera (ara sezzjoni 4.4).

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Reazzjonijiet avversi huma mnizzla fit-Tabella 4. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$), rari ħafna ($< 1/10\,000$) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

F’kull sezzjoni ta’ frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji mnizzla l-ewwel.

Ir-reazzjonijiet avversi identifikati biss waqt sorveljanza ta’ wara t-tqeghid fis-suq, u li għalihom il-frekwenza ma tistax tiġi stmata, huma mnizzla taht “mhux maghrufa”, ara n-noti ta’ qiegħ il-paġna.

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti kkunsidrati bħala dovuti għar-riċeviment ta’ MabThera kienu IRRs. Fi provi kliniċi l-inċidenza globali ta’ IRRs kienet ta’ 23% bl-ewwel infużjoni u naqset b’infużjonijiet sussegwenti. IRRs serji sehhew b’rata mhux komuni (0.5% tal-pazjenti) u kienu osservati l-aktar matul il-kors tal-bidu. Barra r-reazzjonijiet avversi osservati fil-provi kliniċi b’RA għal MabThera, waqt l-esperjenza ta’ wara t-tqeghid fis-suq kienu rrapportati lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*) (ara sezzjoni 4.4) u reazzjoni li tixbah lill-marda tas-serum.

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

Klassi tas-Sistemi u tal-Organ MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux Maghrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	infezzjoni fl-apparat respiratorju ta’ fuq, infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina	bronkite, sinožite, gastroenterite, tinea pedis			PML, attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B	infezzjoni serja kkawżata minn virus ^{1, 2} , meningoencefalite enterovirali ²
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		newtopenija ³		newtopenija ttardjata ⁴	reazzjoni li tixbah lill-marda tas-serum	
Disturbi fis-sistema immuni Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jinghata	⁵ reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (pressjoni għolja, tqalligh, raxx, deni, ħakk, urtikarja, irritazzjoni fil-griżmejn, fwawar, pressjoni baxxa, rinite, tertir, takikardija, gheja, uġiġħ orofaringali, edima periferali, eritema)		⁵ reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (edima ġeneralizzata, bronkospazmu, tharhir, edima fil-laringi, edima anġionewrotika, ħakk ġeneralizzat, anafilassi, reazzjoni anafilattojda)			
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		iperkolesterolimja				
Disturbi psikjatriċi		depressjoni, ansjetà				
Disturbi fis-sistema nervuża	uġiġħ ta’ ras	parasteżija, emigranja, sturdament, xjatika				

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux Maghrufa
Disturbi fil-qalb				anġina pectoris, fibrillazzjoni atriġali, insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardijaku	tahbit rapidu hafna tal-qalb li ġej mill-atrju	
Disturbi gastrointestinali		dispepsja, dijarea, rifluss gastroesofagali, ulċeri fil-halq, uġiġh fil-parti ta' fuq tal-addome				
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		alopecija			nekrolisi tossika tal-epidermide (sindrome ta' Lyell), sindrome ta' Stevens-Johnson ⁷	
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi		artralġja / uġiġh muskuloskelettriku, osteoartrite, bursite				
Investigazzjonijiet	livelli mnaqqsa ta' IgM ⁶	livelli mnaqqsa ta' IgG ⁶				

¹ Ara wkoll is-sezzjoni infezzjonijiet hawn taht.
² Osservata waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq
³ Kategorija ta' frekwenza dderivata minn valuri tal-laboratorju miġbura bhala parti minn sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju fi provi kliniċi
⁴ Kategorija ta' frekwenza dderivata minn *data* ta' wara t-tqeghid fis-suq.
⁵ Reazzjonijiet li jsehhu waqt jew sa 24 siegħa wara l-infuzjoni. Ara wkoll reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni hawn taht. IRRs jistgħu jsehhu bhala riżultat ta' sensitività eċċessiva u/jew tal-mekkaniżmu ta' azzjoni.
⁶ Inkluz osservazzjonijiet miġbura bhala parti minn sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju.
⁷ Inkluz każijiet fatali

Korsijiet multipli

Korsijiet multipli ta' trattament huma assoċjati ma' profil simili ta' reazzjonijiet avversi għal dak osservat wara l-ewwel esponiment. Wara l-ewwel esponiment għal MabThera, ir-rata tar-reazzjonijiet avversi kollha kienet l-ogħla matul l-ewwel 6 xhur u naqset minn hemm 'il quddiem. Fil-biċċa l-kbira dawn huma magħmula minn IRRs (l-aktar frekwenti matul l-ewwel kors ta' trattament), aggravar ta' RA u infezzjonijiet, li kollha kienu aktar frekwenti fl-ewwel 6 xhur ta' trattament.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni

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

Fi prova maħsuba biex tiġi evalwata s-sigurtà ta' infużjoni aktar mgħaġġla ta' MabThera f'pazjenti b'artrite reumatika, pazjenti b'RA attiva b'mod moderat sa sever li ma kellhomx IRR serja waqt jew fi żmien 24 siegħa wara l-ewwel infużjoni studjata tagħhom thallew jirċievu infużjoni fil-vini ta' MabThera fuq sagħtejn. Pazjenti bi storja ta' reazzjoni għall-infużjoni serja għal terapija bijoloġika

għal RA ma thallewx jiehdu sehem. L-inċidenza, it-tipi u s-severità ta' IRRs kienu konsistenti ma' dak osservat storikament. Ma kinux osservati IRRs serji.

Infezzjonijiet

Ir-rata globali ta' infezzjoni rrappurtata minn provi kliniċi kienet bejn wieħed u ieħor 94 għal kull 100 sena ta' pazjent fil-pazjenti ttrattati b'MabThera. L-infezzjonijiet kienu fil-biċċa l-kbira ħfief sa moderati u kienu jikkonsistu prinċipalment minn infezzjonijiet tal-apparat respiratorju ta' fuq u infezzjonijiet tal-apparat tal-awrina. L-inċidenza ta' infezzjonijiet, li kienu serji jew li kienu jeħtieġu antibijotiċi IV kienet madwar 4 għal kull 100 sena ta' pazjent. Ir-rata ta' infezzjonijiet serji ma turi l-ebda żieda sinifikanti wara korsijiet multipli ta' MabThera. Waqt provi kliniċi, infezzjonijiet fil-parti t'isfel tal-apparat respiratorju (inkluż pnemonja) kienu rrappurtati b'inċidenza simili fil-gruppi ta' MabThera meta mqabbla mal-gruppi ta' kontroll.

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

Wara l-użu ta' MabThera għat-trattament ta' mard awtoimmuni kienu rrappurtati każijiet ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva b'riżultat fatali. Dan jinkludi artrite rewmatika u mard awtoimmuni *off-label* ieħor, inkluż Lupus Eritematosus Sistemika (SLE - *Systemic Lupus Erythematosus*) u vaskulite.

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

Reazzjonijiet kardjovaskulari avversi

Reazzjonijiet kardijaċi serji kienu rrappurtati b'rata ta' 1.3 għal kull 100 sena ta' pazjent fil-pazjenti ttrattati b'MabThera meta mqabbla ma' 1.3 għal kull 100 sena ta' pazjent f'pazjenti ttrattati bil-plaċebo. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti li kellhom reazzjonijiet kardijaċi (kollha jew serji) ma żdidux matul korsijiet multipli.

Avvenimenti newroloġiċi

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

Newtropsenja

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

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

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

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

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

Anormalitajiet tal-laboratorju

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

Numru żgħir ta' każijiet spontanji u fil-letteratura ta' ipogammaglobulinemija kienu osservati f'pazjenti pedjatriċi ttrattati b'MabThera, f'xi każijiet severi u li jehtiegu terapija fit-tul ta' sostituzzjoni tal-immunoglobulina. Il-konsegwenzi ta' tnaqqis fit-tul taċ-ċellula B f'pazjenti pedjatriċi mhumiex magħrufa.

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

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

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

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

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

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

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

Klassi tas-Sistemi u tal- Organi MedDRA	Komuni ħafna	Komuni	Mhux magħrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		infezzjoni fl-apparat tal- awrina, bronkite, herpes zoster, nażofaringite	infezzjoni serja kkawżata minn virus ^{1,2} , meningoencefalite enterovirali ¹
Disturbi tad-demem u tas- sistema limfatika		tromboċitopenija	
Disturbi fis-sistema immuni		sindrome tar-reha ta' ċitokina	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		iperkalimja	
Disturbi psikjatriċi	insomnja		
Disturbi fis-sistema nervuża	sturdament, rogħda		
Disturbi vaskulari	pressjoni għolja	fwawar	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	sogħla, qtugħ ta' nifs, epistassi	kongestjoni fl-imnieher	
Disturbi gastrointestinali	dijarea	dispepsja, stitikezza	
Disturbi fil-ġilda u fit- tessuti ta' taht il-ġilda		akne	
Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	spazmi fil-muskoli, artralġja, uġiġħ fid-dahar	dgħufija fil-muskoli, uġiġħ muskuluskelettriku, uġiġħ fl-estremitàjiet	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghamata	edima periferali		

Investigazzjonijiet		emoglobina mnaqqsa	
¹ Osservata waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq. ² Ara wkoll is-sezzjoni infezzjonijiet hawn taht.			

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

Fl-Istudju 2 dwar GPA/MPA, total ta' 57 pazjent adult b'GPA u MPA attivi u severi kienu ttrattati b'MabThera għall-manteniment tar-remissjoni (ara sezzjoni 5.1).

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

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux maghrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	bronkite	rinite	infezzjoni serja kkawżata minn virus ^{1,2} , meningoencefalite enterovirali ¹
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		qtugħ ta' nifs	
Disturbi gastrointestinali		dijarea	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		deni, marda tixbah lill-influwenza, edima periferali	
Korrimment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ³		
¹ Osservata waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq. ² Ara wkoll is-sezzjoni infezzjonijiet hawn taht. ³ Dettalji dwar ir-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni huma pprovduti fis-sezzjoni tad-deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.			

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

L-avvenimenti rrapportati bl-aktar mod komuni meqjusa bħala reazzjonijiet avversi kienu reazzjonijiet relatati mal-infużjoni u infezzjonijiet.

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

Fi studju dwar is-sigurtà ta' osservazzjoni fit-tul, 97 pazjent b'GPA u MPA rċewew trattament b'MabThera (medja ta' 8 infużjonijiet [medda 1-28]) għal massimu ta' 4 snin, skont il-prattika standard u d-diskrezzjoni tat-tabib tagħhom. Il-profil ta' sigurtà globali kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà stabbilit sew ta' MabThera f'RA u GPA u MPA u ma kinux irrappurtati reazzjonijiet avversi godda.

Popolazzjoni pedjatrika

Twettaq studju open-label u bi grupp wieħed 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-faži ta' segwitu, MabThera nġhata skont id-diskrezzjoni tal-investigatur (17 minn 25 pazjent irċewew trattament addizzjonali b'MabThera). Trattament flimkien ma' terapija immunosoppressiva oħra kien permess (ara sezzjoni 5.1).

Ir-reazzjonijiet avversi kienu kkunsidrati bħala l-avvenimenti avversi kollha li sehhew f'incidenza ta' ≥ 10%. Dawn kienu jinkludu: infezzjonijiet (17-il pazjent [68%] fil-faži 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' MabThera kien konsistenti ma' dak irrappurtat matul il-fażi ta' induzzjoni tar-remissjoni.

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA (studju dwar l-induzzjoni ta' remissjoni fl-adulti), IRRs kienu ddefiniti bħala kwalunkwe avveniment avvers li seħħ fi żmien 24 siegħa wara infużjoni u li huwa meqjus bħala relatat mal-infużjoni mill-investigaturi fil-popolazzjoni ta' sigurtà. Mid-99 pazjent ittrattati b'MabThera, 12 (12%) kellhom mill-inqas IRR waħda. L-IRRs kollha kienu ta' CTC ta' Grad 1 jew 2. L-IRRs l-aktar komuni kienu jinkludu sindrome tar-reħa ta' ċitokina, fwawar, irritazzjoni fil-griżmejn, u roġħda. MabThera nġhata flimkien ma' glukokortikoidi fil-vini li jistgħu jnaqqsu l-inċidenza u s-severità ta' dawn l-avvenimenti.

Fl-Istudju 2 dwar GPA/MPA (studju dwar il-manteniment fl-adulti), 7/57 (12%) pazjent fil-grupp ta' MabThera kellhom mill-inqas reazzjoni relatata mal-infużjoni waħda. L-inċidenza ta' sintomi ta' IRR kienet l-oġħla matul jew wara l-ewwel infużjoni (9%) u naqset ma' infużjonijiet sussegwenti (<4%). Is-sintomi kollha ta' IRR kienu ħfief jew moderati u l-biċċa l-kbira tagħhom kienu rrappurtati mill-SOCs Disturbi Respiratorji, 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' MabThera (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'MabThera. Il-maġġoranza tal-IRRs kienu ta' Grad 1 u Grad 2, kien hemm żewġ IRRs mhux serji ta' Grad 3, u ma giet irrappurtata l-ebda IRR ta' Grad 4 jew 5. Giet irrappurtata IRR serja ta' Grad 2 waħda (edima ġeneralizzata li għaddiet mat-trattament) f'pazjent wieħed (ara sezzjoni 4.4).

Infezzjonijiet

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA, ir-rata globali ta' infezzjoni kienet ta' madwar 237 għal kull 100 sena ta' pazjent (CI ta' 95% 197 - 285) fil-punt finali primarju ta' 6 xhur. Fil-biċċa l-kbira l-infezzjonijiet kienu ħfief sa moderati u kienu jikkonsistu l-aktar minn infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq, herpes zoster u infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina. Ir-rata ta' infezzjonijiet serji kienet ta' madwar 25 għal kull 100 sena ta' pazjent. L-aktar infezzjoni serja rrappurtata b'mod frekwenti fil-grupp ta' MabThera kienet pnemonja bi frekwenza ta' 4%.

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

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

L-aktar infezzjonijiet komuni fil-faži globali kienu: infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq (URTIs - *upper respiratory tract infections*) (48%), influwenza (24%), konguntivite (20%), nażofaringite (20), infezzjonijiet fl-apparat respiratorju t'isfel (16%), sinožite (16%), URTIs virali (16%), infezzjoni fil-widnejn (12%), gastroenterite (12%), faringite (12%), infezzjoni fl-apparat tal-awrina (12%). Ġew irrappurtati infezzjonijiet serji f'7 pazjenti (28%), u kienu jinkludu: influwenza (2 pazjenti [8%]) u infezzjoni fl-apparat respiratorju t'isfel (2 pazjenti [8%]) bħala l-avvenimenti 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 f'pazjenti ttrattati b'MabThera fl-istudju kliniku dwar GPA u MPA kienet ta' 2.00 għal kull 100 sena ta' pazjent fid-data komuni tat-tmiem tal-istudju (meta l-aħħar pazjent kien temm il-perjodu ta' segwitu). Fuq il-baži ta' proporzjonijiet ta' inċidenza standardizzati, l-inċidenza ta' tumuri malinni tidher li hija simili għal dik irrappurtata qabel f'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 kardjovaskulari avversi

Fl-Istudju 1 dwar GPA/MPA, avvenimenti tal-qalb sehhew b'rata ta' madwar 273 għal kull 100 sena ta' pazjent (CI ta' 95% 149-470) fil-punt finali primarju ta' 6 xhur. Ir-rata ta' avvenimenti serji tal-qalb kienet ta' 2.1 għal kull 100 sena ta' pazjent (CI ta' 95% 3 -15). L-aktar avvenimenti rrappurtati b'mod frekwenti kienu takikardija (4%) u fibrillazzjoni atrijali (3%) (ara sezzjoni 4.4).

Avvenimenti newroloġiċi

F'kondizzjonijiet awtoimmuni kienu rrappurtati każijiet ta' sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*)/sindrome ta' lewkoenċefalopatija reversibbli posterjuri (RPLS - *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*). Sinjali u sintomi kienu jinkludu disturbi fil-vista, uġiġħ ta' ras, aċċessjonijiet u bidla fl-istat mentali, bi jew mingħajr pressjoni għolja assoċjata. Dijanjosi ta' PRES/RPLS tehtieg konferma permezz ta' immaġini tal-moħħ. Il-każijiet irrappurtati kellhom fatturi ta' riskju rikonoxxuti għal PRES/RPLS, inkluż il-marda sottostanti tal-pazjenti, pressjoni għolja, terapija immunosoppressiva u/jew kimoterapija.

Attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B

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

Ipogammaglobulinemija

Ipogammaglobulinemija (IgA, IgG jew IgM inqas mil-limitu ta' taħt tan-normal) kienet osservata f'pazjenti adulti u pedjatriċi b'GPA u MPA ttrattati b'MabThera.

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

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

Fil-prova klinika pedjatrika, matul il-perjodu globali tal-istudju, 3/25 (12%) pazjenti rrappurtaw avveniment ta' ipogammaglobulinemija, 18-il pazjent (72%) kellhom livelli baxxi ta' IgG fit-tul (iddefiniti bħala livelli ta' Ig taħt il-limitu ta' taħt tan-normal għal mill-inqas 4 xhur) (li 15-il pazjent

minnhom kellhom ukoll IgM baxxa fit-tul). Tliet pazjenti rċewew trattament b'immunoglobulina fil-vini (IV-IG - *intravenous immunoglobulin*). Abbażi ta' *data* limitata, ma tista' tinsilet l-ebda konklużjoni ċara dwar jekk IgG u IgM baxxi fit-tul wasslux għal żieda fir-riskju ta' infezzjoni serja f'dawn il-pazjenti. Il-konsegwenzi ta' tnaqqis fit-tul taċ-ċelluli B f'pazjenti pedjatriċi mhumiex magħrufa.

Newtropenija

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

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

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

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

Esperjenza minn pemphigus vulgaris

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

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

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

Fl-Istudju 2 dwar PV, studju randomised, double-blind, double-dummy, b'paragun attiv u b'aktar minn ċentru wiehed li evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' MabThera meta mqabbel ma' mycophenolate mofetil (MMF) f'pazjenti b'PV moderata sa severa li kienu jeħtieġu kortikosteroidi orali, 67 pazjent b'PV irċewew trattament b'MabThera (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' MabThera f'PV kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà stabbilit f'indikazzjonijiet awtoimmuni approvati oħra.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella għall-Istudji 1 u 2 dwar PV, jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq

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

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

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

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Maghrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq	infezzjoni mill-virus herpes, herpes zoster, herpes fil-halq, konguntivite, nażofaringite, kandidjażi fil-halq, infezzjoni fl-apparat tal-awrina	infezzjoni serja kkawżata minn virus ^{1, 2} , meningoencefalite enterovirali ¹
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		papilloma tal-ġilda	
Disturbi psikjatriċi	disturb depressiv persistenti	depressjoni kbira, irritabilità	
Disturbi fis-sistema nervuża	uġiġh ta' ras	sturdament	
Disturbi fil-qalb		takikardija	
Disturbi gastrointestinali		uġiġh fin-naha ta' fuq tal-addome	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	alopecja	ħakk, urtikarja, disturb fil-ġilda	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		uġiġh muskolu-skelettriku, artralġja, uġiġh fid-dahar	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		gheja kbira, astenja, deni	
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ³		

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

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

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

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

Infezzjonijiet

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

Fl-Istudju 2 dwar PV, 42 pazjent (62.7%) fil-grupp ta' MabThera kellhom infezzjonijiet. L-aktar infezzjonijiet komuni fil-grupp ta' MabThera kienu infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, nażofaringite, kandidjażi fil-halq u infezzjoni fl-apparat tal-awrina. Sitt pazjenti (9%) fil-grupp ta' MabThera 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' MabThera, ġew osservati b'mod komuni ħafna wara l-infużjoni tnaqqis temporanju fl-għadd ta' limfoċiti, immexxi minn tnaqqis fil-popolazzjonijiet taċ-ċelluli T periferali, kif ukoll tnaqqis temporanju fil-livell ta' phosphorus. Dawn kienu kkunsidrati bħala li ġew indotti minn infużjoni ta' methylprednisolone IV qabel il-medikazzjoni.

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati 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 mniżża f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Esperjenza limitata b'doži oġhla mid-doża approvata tal-formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta' MabThera hija disponibbli minn provi kliniċi fuq il-bnedmin. L-oġhla doża fil-vini ta' MabThera ttestjata fil-bnedmin s'issa hija ta' 5000 mg (2250 mg/m²), ittestjata fi studju b'żieda gradwali fid-doża f'pazjenti b'CLL. Ma kien identifikat l-ebda sinjal ieħor ta' sigurtà.

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

CD20 jinsab kemm fuq ċelluli B normali kif ukoll fuq dawk malinni, iżda mhux fuq ċelluli staminali ematopojetici, ċelluli pro-B, ċelluli tal-plażma normali jew tessuti normali oħrajn. Dan l-antiġen ma jiġix inkorporat wara l-irbit tal-antikorp u ma jintrehiex mill-wieċ taċ-ċellula. CD20 ma jiċċirkolax fil-plażma bħala antiġen liberu u, għalhekk, ma jikkompetix għall-irbit tal-antikorp.

Il-parti Fab ta' rituximab tintrabat mal-antiġen CD20 fuq limfoċiti B u l-parti Fc tista' tirrekluta funzjonijiet ta' *effector* immuni biex timmedja lisi taċ-ċellula B. Il-mekkaniżmi possibbli ta' lisi taċ-ċellula mejdati minn *effector* jinkludu ċitotossicità dipendenti fuq il-kompliment (CDC - *complement-dependent cytotoxicity*) li tirriżulta minn irbit ta' C1q, u ċitotossicità ċellulari dipendenti fuq l-antikorp (ADCC - *antibody-dependent cellular cytotoxicity*) medjata minn riċettur Fcγ wieħed jew aktar li jinsabu fuq il-wieċ ta' granuloċiti, makrofagi u ċelluli NK. L-irbit ta' rituximab mal-antiġen CD20 fuq il-limfoċiti B intwera wkoll li jwassal għall-mewt taċ-ċelluli permezz ta' apoptosi.

Effetti farmakodinamiċi

L-għadd ta' ċelluli B periferali niżel taħt in-normal wara t-tehid tal-ewwel doża kompluta ta' MabThera. Fil-pazjenti ttrattati għal tumuri ematoloġiċi malinni, l-irkupru taċ-ċelluli B beda fi żmien 6 xhur mit-trattament u ġeneralment reġa' lura għal-livelli normali fi żmien 12-il xahar wara li tlestiet it-terapija, għalkemm f'xi pazjenti dan jista' jdum aktar (sa żmien medjan ta' rkupru ta' 23 xahar wara terapija ta' induzzjoni). F'pazjenti li għandhom artrite reumatika, tnaqqis immedjat taċ-ċelluli B fid-demmm periferali kien osservat wara żewġ infużjonijiet ta' 1000 mg MabThera separati b'intervall ta' 14-il jum. L-għadd ta' ċelluli B fid-demmm periferali jibda jżied mill-Ġimgħa 24 u evidenza ta' popolazzjoni mill-gdid hija osservata fil-maġġoranza tal-pazjenti sal-Ġimgħa 40, kemm jekk MabThera ngħata bħala monoterapija kif ukoll jekk ingħata flimkien ma' methotrexate. Proporzjon żgħir ta' pazjenti kellhom tnaqqis fit-tul taċ-ċelluli B periferali li dam sentejn jew aktar wara l-aħħar doża tagħhom ta' MabThera. F'pazjenti b'GPA jew MPA, in-numru ta' ċelluli B fid-demmm periferali naqas għal <10 ċelluli/μL wara infużjonijiet ta' rituximab 375 mg/m² kull ġimagħtejn u fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti baqa' f'dan il-livell sa 6 xhur. Il-maġġoranza tal-pazjenti (81%) urew sinjali ta' ritorn taċ-ċelluli B, b'għadd ta' > 10 ċelluli/μL sax-Xahar 12, li żdiedu sa 87% tal-pazjenti sax-Xahar 18.

Effikaċja klinika u sigurtà

Effikaċja klinika u sigurtà f'limfoma mhux ta' Hodgkin u f'lewkimja limfoċitika kronika

Limfoma follikulari

Monoterapija

Trattament inizjali, darba fil-ġimgħa għal 4 doži

Fil-prova pivali, 166 pazjent b'NHL taċ-ċellula B follikulari jew ta' grad baxx, kimoreżistenti jew li reġgħet tfaċċat ingħataw 375 mg/m² ta' MabThera bħala infużjoni fil-vini darba fil-ġimgħa għal erba' ġimgħat. Ir-rata ta' rispons ġenerali (ORR - *overall response rate*) fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata (ITT - *intent-to-treat*) kienet ta' 48% (CI₉₅% 41% - 56%) b'rispons komplut (CR - *complete*

response) ta' 6% u rata ta' rispons parzjali (PR - *partial response*) ta' 42%. Il-medja taż-żmien previst għall-progressjoni (TTP - *time to progression*) għall-pazjenti li rrispondew kienet ta' 13.0-il xahar. F'analizi tas-sottogruppi, ORR kien oghla f'pazjenti b'sottotipi istoloġiċi IWF B, C u D meta mqabbla mas-sottotip IWF A (58% kontra 12%), oghla f'pazjenti li l-akbar leżjoni tagħhom kienet < 5 cm kontra > 7 cm fl-akbar dijametru (53% kontra 38%), u oghla f'pazjenti li reġa' kellhom kimosensittività meta mqabbla ma' dawk li reġa' kellhom kimoreżistenza (iddefinita bħala tul ta' rispons ta' < 3 xhur) (50% kontra 22%). ORR f'pazjenti ttrattati preċedentement bi trapjant awtologu tal-mudullun (ABMT - *autologous bone marrow transplant*) kienet ta' 78% kontra 43% f'pazjenti mingħajr ABMT. L-età, is-sess, il-grad tal-limfoma, id-dijanjosji inizjali, il-preżenza jew in-nuqqas ta' *bulky disease*, LDH normali jew għoli u l-preżenza ta' mard ekstranodali ma kellhomx effett statistikament sinifikanti (it-test eżatt ta' Fisher) fuq ir-rispons għal MabThera. Ġiet innotata korrelazzjoni statistikament sinifikanti bejn ir-rati tar-rispons u l-involviment tal-mudullun. 40% tal-pazjenti b'involviment tal-mudullun irrispondew, meta mqabbla ma' 59% tal-pazjenti li ma kellhomx involviment tal-mudullun ($p=0.0186$). Din is-sejba ma kinitx appoġġjata minn analiżi tar-rigressjoni loġistika f'termini ta' stadji li fiha ġew identifikati l-fatturi segwenti bħala fatturi pronjożi: it-tip istoloġiku, il-pożittività għal bcl-2 fil-linja bażi, ir-reżistenza għall-aħħar kimoterapija u l-*bulky disease*.

Trattament inizjali, darba fil-ġimgħa għal 8 dożi

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

Trattament inizjali, *bulky disease*, darba fil-ġimgħa għal 4 dożi

F'data miġbura minn tliet provi, 39 pazjent b'NHL taċ-ċellula B follikulari jew ta' grad baxx, kimoreżistenti jew li reġgħet tfaċċat, jew b'*bulky disease* (leżjoni waħda ≥ 10 cm fid-dijametru) ingħataw 375 mg/m² ta' MabThera bħala infużjoni fil-vini kull ġimgħa għal erba' dożi. L-ORR kienet ta' 36% (CI_{95%} 21% – 51%; CR 3%, PR 33%) b'TTP medjan għal pazjenti li rrispondew ta' 9.6 xhur (firxa minn 4.5 sa 26.8 xhur).

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

Fi prova b'aktar minn ċentru wiehed, bi grupp wiehed, 58 pazjent b'NHL taċ-ċellula B follikulari jew ta' grad baxx, kimoreżistenti jew li reġgħet tfaċċat, li kienu laħqu rispons kliniku oġġettiv għal kors preċedenti ta' MabThera, ġew ittrattati mill-ġdid bi 375 mg/m² ta' MabThera bħala infużjoni fil-vini kull ġimgħa għal erba' dożi. Tlieta mill-pazjenti kienu ngħataw żewġ korsijiet ta' MabThera qabel ma dahlu fl-istudju u għalhekk waqt l-istudju ngħataw it-tielet kors. Żewġ pazjenti ġew ittrattati mill-ġdid darbtejn fl-istudju. Għas-60 trattament mill-ġdid fl-istudju, l-ORR kienet ta' 38% (CI_{95%} 26% – 51%; 10% CR, 28% PR) b'TTP medjan ipproġettat għal pazjenti li rrispondew ta' 17.8 xhur (firxa minn 5.4 sa 26.6 xhur). Dan jikkompara b'mod favorevoli ma' TTP milhuq wara l-kors preċedenti ta' MabThera (12.4 xhur).

Trattament tal-bidu, flimkien ma' kimoterapija

Fi prova open-label u randomised, total ta' 322 pazjent b'limfoma follikulari li ma kinux ittrattati qabel kienu randomised biex jirċievu kimoterapija CVP (cyclophosphamide 750 mg/m², vincristine 1.4 mg/m² sa massimu ta' 2 mg fil-Jum 1, u prednisolone 40 mg/m²/jum mill-ewwel sal-hames jum) kull 3 ġimgħat għal 8 ċikli jew MabThera 375 mg/m² flimkien ma' CVP (R-CVP). MabThera ngħata fl-ewwel jum ta' kull ċiklu ta' trattament. Total ta' 321 pazjent (162 R-CVP, 159 CVP) irċewew it-terapija u ġew analizzati għall-effikaċja. Is-segwitu medjan għall-pazjenti kien ta' 53 xahar. R-CVP wassal għal benefiċċju sinifikanti fuq CVP għall-punt finali primarju, iż-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 oghla b'mod sinifikanti ($p < 0.0001$ test Chi-Square) fil-grupp ta' R-CVP (80.9%) milli fil-grupp ta' CVP (57.2%). Trattament b'R-CVP tawwal b'mod sinifikanti ż-żmien sal-progressjoni tal-marda jew sal-mewt meta mqabbel ma' CVP, bi 33.6 xhur u 14.7 xhur,

rispettivamente ($p < 0.0001$, test log-rank). Il-tul medjan ta' rispons kien ta' 37.7 xhur fil-grupp ta' R-CVP u ta' 13.5 xhur fil-grupp ta' CVP ($p < 0.0001$, test log-rank).

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

Riżultati minn tliet provi randomised ohra bl-użu ta' MabThera flimkien ma' kors ta' kimoterapija barra minn CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferon- α) ukoll urew titjib sinifikanti fir-rati ta' rispons, fil-parametri li huma dipendenti mill-hin, kif ukoll fis-sopravivenza globali. Riżultati ewlenin mill-erba' studji kollha huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 8.

Tabella 8 Sommarju ta' riżultati ewlenin minn erba' studji randomised ta' fażi III li vvalutaw il-benefiċċju ta' MabThera ma' korsijiet differenti ta' kimoterapija f'limfoma follikulari

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

EFS – Sopravivenza Minghajr Avveniment

TTP – Żmien sa progressjoni jew mewt

PFS – Sopravivenza Minghajr Progressjoni

TTF – Żmien sal-Falliment tat-Trattament

Rati ta' OS – rati ta' sopravivenza fi żmien l-analiżi

Terapija ta' manteniment

Limfoma follikulari mhux ittrattata minn qabel

Fi prova prospettiva, open-label, internazzjonali, b'aktar minn ċentru wiehed, ta' fażi III, 1 193 pazjent b'limfoma follikulari avanzata mhux ittrattata minn qabel irċevew terapija ta' induzzjoni b'R-CHOP ($n=881$), R-CVP ($n=268$) jew R-FCM ($n=44$), skont l-għażla tal-investigaturi. Total ta' 1 078 pazjent irrispondew għal terapija ta' induzzjoni, li minnhom 1 018 kienu randomised għal terapija ta' manteniment b'MabThera ($n=505$) jew għal osservazzjoni ($n=513$). Iż-żewġ gruppi ta' trattament kienu bbilanċjati tajjeb rigward il-karatteristiċi u l-istat tal-marda fil-linja bażi. Trattament ta' manteniment b'MabThera kien jikkonsisti minn infużjoni waħda ta' MabThera ta' 375 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-gisem mogħtija kull xahrejn sal-progressjoni tal-marda jew għal perjodu massimu ta' sentejn.

L-analiżi primarja speċifikata minn qabel twettqet fi żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 25 xahar wara r-randomisation, f'pazjenti b'limfoma follikulari mhux ittrattata minn qabel, terapija ta' manteniment

b'MabThera wasslet għal titjib klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti fil-punt finali primarju ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*) evalwata mill-investigatur meta mqabbla ma' osservazzjoni (Tabella 9).

Kien osservat ukoll benefiċċju sinifikanti minn trattament ta' manteniment b'MabThera għall-punti finali sekondarji ta' sopravivenza mingħajr avveniment (EFS - *event-free survival*), żmien sat-trattament li jmiss kontra l-limfoma (TNLT - *time to next anti-lymphoma treatment*), żmien sal-kimoterapija li jmiss (TNCT - *time to next chemotherapy*) u rata ta' rispons globali (ORR - *overall response rate*) fl-analiżi primarja (Tabella 9).

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

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

	Analizi primarja (FU medjan: 25 xahar)		Analizi finali (FU medjan: 9.0 snin)	
	Osservazzjoni N=513	MabThera N=505	Osservazzjoni N=513	MabThera N=505
Effikaċja primarja				
Sopravivenza mingħajr progressjoni (medjana)	NR	NR	4.06 snin	10.49 sena
valur p log-rank	<0.0001		<0.0001	
proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.50 (0.39, 0.64)		0.61 (0.52, 0.73)	
tnaqqis tar-riskju	50%		39%	
Effikaċja sekondarja				
Sopravivenza globali (medjana)	NR	NR	NR	NR
valur p log-rank	0.7246		0.7948	
proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.89 (0.45, 1.74)		1.04 (0.77, 1.40)	
tnaqqis tar-riskju	11%		-6%	
Sopravivenza mingħajr avveniment (medjana)	38 xahar	NR	4.04 snin	9.25 sena
valur p log-rank	<0.0001		<0.0001	
proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.54 (0.43, 0.69)		0.64 (0.54, 0.76)	
tnaqqis tar-riskju	46%		36%	
TNLT (medjan)	NR	NR	6.11-il sena	NR
valur p log-rank	0.0003		<0.0001	
proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.61 (0.46, 0.80)		0.66 (0.55, 0.78)	
tnaqqis tar-riskju	39%		34%	
TNCT (medjan)	NR	NR	9.32 sena	NR
valur p log-rank	0.0011		0.0004	
proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.60 (0.44, 0.82)		0.71 (0.59, 0.86)	
tnaqqis tar-riskju	40%		39%	
Rata ta' rispons globali*	55%	74%	61%	79%
valur p minn test chi-squared	<0.0001		<0.0001	
proporzjon ta' probabbiltà (CI ta' 95%)	2.33 (1.73, 3.15)		2.43 (1.84, 3.22)	
Rata ta' rispons komplut (CR/CRu)*	48%	67%	53%	72%
valur p minn test chi-squared	<0.0001		<0.0001	
proporzjon ta' probabbiltà (CI ta' 95%)	2.21 (1.65, 2.94)		2.34 (1.80, 3.03)	

* fl-aħħar tal-manteniment/osservazzjoni; riżultati tal-analiżi finali abbażi ta' segwitu medjan ta' 73 xahar.

FU: segwitu; NR: ma ntlahaqx fiż-żmien tal-waqfien kliniku, TNCT: żmien sat-trattament bil-kimoterapija li jmiss; TNLT: żmien sat-trattament li jmiss kontra l-limfoma.

Trattament ta' manteniment b'MabThera pprova benefiċċju konsistenti fis-sottogruppi kollha ttestjati li kienu ddefiniti minn qabel: sess (maskili, femminili), 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 ta' rispons għat-trattament ta' induzzjoni (CR, CRu jew PR). Analizi esploratorja tal-benefiċċju ta' trattament ta' manteniment uriġet effett anqas evidenti f'pazjenti anzjani (> 70 sena), madankollu d-daqsijiet tal-kampjuni kienu żgħar.

Linfoma follikulari li reġġet tfaċċat/reżistenti

Fi prova prospettiva, open-label, internazzjonali, b'aktar minn ċentru wieħed, ta' fażi III, 465 pazjent b'limfoma follikulari li reġġet tfaċċat/reżistenti kienu randomised fl-ewwel stadju għal terapija ta' induzzjoni b'CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; n=231) jew b'MabThera flimkien ma' CHOP (R-CHOP, n=234). Iż-żewġ gruppi ta' trattament kienu bbilanċjati tajjeb fir-rigward tal-karatteristiċi u l-istat tal-marda fil-linja bażi. Total ta' 334 pazjent li kisbu remissjoni kompluta jew parzjali wara terapija ta' induzzjoni ġew randomised fi stadju ieħor għal terapija ta' manteniment b'MabThera (n=167) jew osservazzjoni (n=167). It-trattament ta' manteniment b'MabThera kien jikkonsisti minn infużjoni waħda ta' MabThera b'doża ta' 375 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħtija kull 3 xhur sal-progressjoni tal-marda jew għal perjodu massimu ta' sentejn.

L-analizi finali tal-effikaċja kienet tinkludi l-pazjenti kollha randomised għaž-żewġ partijiet tal-istudju. Wara żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 31 xahar għall-pazjenti randomised għall-fażi ta' induzzjoni, R-CHOP tejjeb b'mod sinifikanti r-riżultat ta' pazjenti b'limfoma follikulari li reġġet tfaċċat/reżistenti meta mqabbel ma' CHOP (ara Tabella 10).

Tabella 10 Fażi ta' induzzjoni: deskrizzjoni ġenerali tar-riżultati tal-effikaċja għal CHOP kontra R-CHOP (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 31 xahar)

	CHOP	R-CHOP	Valur p	Tnaqqis tar-riskju ¹⁾
Effikaċja primarja				
ORR ²⁾	74%	87%	0.0003	Na
CR ²⁾	16%	29%	0.0005	Na
PR ²⁾	58%	58%	0.9449	Na

¹⁾ L-istimi ġew ikkalkulati bil-proporzjonijiet ta' periklu

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

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

Għall-pazjenti randomised għall-fażi ta' manteniment tal-prova, iż-żmien medjan ta' osservazzjoni kien ta' 28 xahar mir-randomisation għal manteniment. It-trattament ta' manteniment b'MabThera wassal għal titjib klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti fil-punt finali primarju, PFS, (żmien mir-randomisation għal manteniment sa rkadar, progressjoni tal-marda jew mewt) meta mqabbel ma' osservazzjoni waħedha ($p < 0.0001$ test log-rank). Il-PFS medjana kienet ta' 42.2 xhur fil-grupp ta' manteniment b'MabThera, meta mqabbla ma' 14.3 xhur fil-grupp ta' osservazzjoni. Bl-użu ta' analizi tar-rigressjoni cox, ir-riskju ta' esperjenza ta' marda progressiva jew mewt tnaqqas b'61% permezz ta' trattament ta' manteniment b'MabThera meta mqabbel ma' osservazzjoni (CI ta' 95%; 45%-72%). Irrati mingħajr progressjoni stmati permezz ta' Kaplan-Meier wara 12-il xahar kienu ta' 78% fil-grupp ta' manteniment b'MabThera kontra 57% fil-grupp ta' osservazzjoni. Analizi tas-sopravivenza globali kkonfermat il-benefiċċju sinifikanti ta' manteniment b'MabThera fuq l-osservazzjoni ($p=0.0039$ test log-rank). It-trattament ta' manteniment b'MabThera naqqas ir-riskju ta' mewt b'56% (CI ta' 95%; 22%-75%).

Tabella 11 Fazi ta' manteniment: deskrizzjoni ġenerali tar-riżultati tal-effikaċja ta' MabThera kontra osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 28 xahar)

Parametru tal-Effikaċja	Stima Kaplan-Meier taż-Żmien Medjan sa Avveniment (Xhur)			Tnaqqis tar-Riskju
	Osservazzjoni (N = 167)	MabThera (N=167)	Valur p Log-Rank	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - <i>Progression-free survival</i>)	14.3	42.2	< 0.0001	61%
Sopravivenza globali	NR	NR	0.0039	56%
Żmien sa trattament ġdid kontra l-limfoma	20.1	38.8	< 0.0001	50%
Sopravivenza mingħajr marda ^a	16.5	53.7	0.0003	67%
Analizi tas-sottogruppi PFS				
CHOP	11.6	37.5	< 0.0001	71%
R-CHOP	22.1	51.9	0.0071	46%
CR	14.3	52.8	0.0008	64%
PR	14.3	37.8	< 0.0001	54%
OS				
CHOP	NR	NR	0.0348	55%
R-CHOP	NR	NR	0.0482	56%

NR: ma ntlahaqx; ^a: tapplika biss għall-pazjenti li kisbu CR

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

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

Fi prova randomised, open-label, total ta' 399 pazjent anzjan li ma kinux ittrattati qabel (età minn 60 sa 80 sena) b'limfoma taċ-ċellula B kbira mifruxa ngħataw kimoterapija CHOP standard (cyclophosphamide 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², vincristine 1.4 mg/m² sa massimu ta' 2 mg fil-Jum 1, u prednisolone 40 mg/m²/jum fil-ġranet 1-5) kull 3 ġimgħat għal tmien ċikli, jew MabThera 375 mg/m² flimkien ma' CHOP (R-CHOP). MabThera ngħata fl-ewwel ġurnata taċ-ċiklu ta' trattament.

L-analizi finali tal-effikaċja kienet tinkludi l-pazjenti randomised kollha (197 CHOP, 202 R-CHOP), u kellha tul ta' segwitu medjan ta' madwar 31 xahar. Iż-żewġ gruppi ta' trattament kienu bbilanċjati tajjeb rigward il-karatteristiċi tal-marda u l-istat tal-marda fil-linja bażi. L-analizi finali kkonfermat li t-trattament R-CHOP kien assoċjat ma' titjib klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti fit-tul ta' żmien ta' sopravivenza mingħajr avveniment (il-parametru primarju tal-effikaċja; fejn l-avvenimenti kienu mewt, irkadar jew progressjoni tal-limfoma, jew bidu ta' trattament ġdid kontra l-limfoma) ($p = 0.0001$). L-istimi Kaplan Meier tat-tul medjan ta' sopravivenza mingħajr avveniment kienu ta' 35 xahar fil-grupp ta' R-CHOP meta mqabbla ma' 13-il xahar fil-grupp ta' CHOP, u dan jirrappreżenta tnaqqis fir-riskju ta' 41%. Wara 24 xahar, l-istimi ta' sopravivenza globali kienu ta'

68.2% fil-grupp ta' R-CHOP meta mqabbla ma' 57.4% fil-grupp ta' CHOP. Analizi sussegwenti tat-tul tas-sopravivenza globali, imwettqa b'tul ta' segwitu medjan ta' 60 xahar, ikkonfermat il-benefiċċju tat-trattament b'R-CHOP fuq dak b'CHOP ($p=0.0071$), u dan jirrappreżenta tnaqqis ta' 32%.

L-analizi tal-parametri sekondarji kollha (rati tar-rispons, sopravivenza mingħajr progressjoni, sopravivenza mingħajr marda, tul tar-rispons) ivverifikat l-effett tat-trattament ta' R-CHOP meta mqabbel ma' CHOP. Ir-rata ta' rispons komplut wara t-8 ċiklu kienet ta' 76.2% fil-grupp ta' R-CHOP u ta' 62.4% fil-grupp ta' CHOP ($p=0.0028$). Ir-riskju ta' progressjoni tal-marda kien imnaqqas b'46% u r-riskju li terġa' titfaċċa b'51%. Fis-sottogruppi ta' pazjenti kollha (sess, età, IPI aġġustat skont l-età, stadju ta' Ann Arbor, ECOG, mikroglobulina $\beta 2$, LDH, albumina, sintomi B, *bulky disease*, siti ekstrasnodali, involviment tal-mudullun), il-proporzjonijiet tar-riskju ta' sopravivenza mingħajr avveniment u ta' sopravivenza globali (R-CHOP meta mqabbel ma' CHOP) kienu inqas minn 0.83 u 0.95 rispettivament. R-CHOP kien assoċjat ma' titjib fir-riżultat kemm f'pazjenti b'riskju għoli kif ukoll f'dawk b'riskju baxx skont l-IPI aġġustat skont l-età.

Sejbiet kliniċi tal-laboratorju

Minn 67 pazjent evalwati għall-antikorp uman kontra l-ġrieden (HAMA - *human anti-mouse antibody*), ma kien innotat l-ebda rispons. Minn 356 pazjent evalwati għall-antikorp kontra l-medicina (ADA - *anti-drug antibody*), 1.1% (4 pazjenti) kienu pożittivi.

Lewkimja limfocitika kronika

F'żewġ provi open-label u randomised, total ta' 817-il pazjent li ma kinux ittrattati minn qabel u 552 pazjent b'CLL li reġġet tfacċat/reżistenti kienu randomised biex jirċievu kimoterapija ta' FC (fludarabine 25 mg/m², cyclophosphamide 250 mg/m², granet 1-3) kull 4 ġimgħat għal 6 ċikli jew MabThera flimkien ma' FC (R-FC). MabThera kien mogħti f'dożaġġ ta' 375 mg/m² waqt l-ewwel ċiklu ġurnata qabel il-kimoterapija u f'dożaġġ ta' 500 mg/m² fil-Jum 1 ta' kull ċiklu ta' trattament sussegwenti. Pazjenti ma tħallewx jidhlu fl-istudju dwar CLL li reġġet tfacċat/reżistenti jekk kienu ttrattati minn qabel b'antikorpi monoklonali jew jekk kienu reżistenti (iddefinit bħala falliment li tinkiseb remissjoni parzjali għal tal-inqas 6 xhur) għal fludarabine jew xi analogu ta' nucleoside. Total ta' 810 pazjenti (403 R-FC, 407 FC) għall-istudju primarju (Tabella 12a u Tabella 12b) u 552 pazjent (276 R-FC, 276 FC) għall-istudju dwar CLL li reġġet tfacċat/reżistenti (Tabella 13) kienu analizzati għall-effikaċja.

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

Tabella 12a **Trattament primarju ta' lewkimja limfoċitika kronika**
Sommarju tar-riżultati tal-effikaċja għal MabThera flimkien ma' FC kontra FC
wahdu - żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 48.1 xahar

Parametru tal-Effikaċja	Stima Kaplan-Meier taż-Żmien Medjan sa Avveniment (xhur)			Tnaqqis tar-Riskju
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Valur p Log-Rank	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - <i>Progression-free survival</i>)	32.8	55.3	<0.0001	45%
Sopravivenza globali	NR	NR	0.0319	27%
Sopravivenza mingħajr avveniment	31.3	51.8	<0.0001	44%
Rata ta' rispons (CR, nPR, jew PR)	72.6%	85.8%	<0.0001	n.a.
Rati ta' CR	16.9%	36.0%	<0.0001	n.a.
Tul tar-rispons*	36.2	57.3	<0.0001	44%
Sopravivenza mingħajr marda (DFS - <i>Disease-free survival</i>)**	48.9	60.3	0.0520	31%
Żmien sa trattament ġdid	47.2	69.7	<0.0001	42%

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

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

**: jghodd biss għall-pazjenti li laħqu CR

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

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

CI: Intervall ta' Kunfidenza

Fl-istudju dwar CLL li reggħet tfaċċat/reżistenti, is-sopravivenza mingħajr progressjoni (punt finali primarju) medjana kienet ta' 30.6 xhur fil-grupp ta' R-FC u 20.6 xhur fil-grupp ta' FC (p=0.0002, test log-rank). Il-benefiċċju f'termini ta' PFS kien osservat kważi fis-sottogruppi kollha ta' pazjenti analizzati skont ir-riskju tal-marda fil-linja bażi. Kien irrappurtat titjib ħafif iżda mhux sinifikanti fis-sopravivenza globali fil-grupp ta' R-FC meta mqabbel ma' dak ta' FC.

Tabella 13 Trattament ta' lewkimja limfoċitika kronika li reġghet tfaċċat/reżistenti – sommarju tar-riżultati tal-effikaċja għal MabThera flimkien ma' FC kontra FC wahdu (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 25.3 xhur)

Parametru tal-Effikaċja	Stima Kaplan-Meier taż-Żmien Medjan sa Avveniment (Xhur)			Tnaqqis ta' Riskju
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Valur p Log-Rank	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - <i>Progression-free survival</i>)	20.6	30.6	0.0002	35%
Sopravivenza globali	51.9	NR	0.2874	17%
Sopravivenza mingħajr avveniment	19.3	28.7	0.0002	36%
Rata ta' rispons (CR, nPR, jew PR)	58.0%	69.9%	0.0034	n.a.
Rati ta' CR	13.0%	24.3%	0.0007	n.a.
Tul tar-rispons *	27.6	39.6	0.0252	31%
Sopravivenza mingħajr marda (DFS - <i>Disease-free survival</i>)**	42.2	39.6	0.8842	-6%
Żmien sa trattament ġdid għal CLL	34.2	NR	0.0024	35%

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

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

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

Riżultati minn studji oħra ta' appoġġ bl-użu ta' MabThera flimkien ma' korsijiet oħra ta' kimoterapija (inkluż CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustine u cladribine) għat-trattament ta' pazjenti b'CLL mhux ittrattata minn qabel u/jew li reġghet tfaċċat/reżistenti wkoll urew rati ta' rispons globali għolja b'benefiċċju f'termini ta' rati ta' PFS, għalkemm b'tossiċità kemxejn oghla (speċjalment majelotossiċità). Dawn l-istudji jappoġġjaw l-użu ta' MabThera ma' kull kimoterapija.

Data minn madwar 180 pazjent ittrattati minn qabel b'MabThera wriet benefiċċju kliniku (inkluż CR) u tappoġġja trattament mill-ġdid b'MabThera.

Popolazzjoni pedjatrika

Studju b'aktar minn ċentru wiehded, open-label u randomised ta' kimoterapija ta' Lymphome Malin B (LMB) (kortikosteroidi, vincristine, cyclophosphamide, doża għolja ta' methotrexate, cytarabine, doxorubicin, etoposide u terapija ġot-teka b'medicina tripla [methotrexate/cytarabine/kortikosteroidi]) wahedha jew flimkien ma' MabThera twettaq f'pazjenti pedjatriċi b'DLBCL/BL/BAL/BLL pożittivi għal CD20 fi stadju avanzat li ma kinux ittrattati fil-passat. Stadju avanzat huwa ddefinit bħala Stadju III b'livell għoli ta' LDH ("B-high"), [LDH > darbtejn iktar mil-limitu ta' fuq istituzzjonali tal-valuri normali tal-adulti (> Nx2)] jew kwalunkwe stadju IV jew BAL. Il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu kimoterapija ta' LMB jew sitt infużjonijiet IV ta' MabThera b'doża ta' 375 mg/m² BSA flimkien ma' kimoterapija ta' LMB (tnejn matul kull wiehded miż-żewġ korsijiet ta' induzzjoni u wiehded matul kull wiehded miż-żewġ korsijiet ta' konsolidazzjoni) skont l-iskema ta' LMB. Total ta' 328 pazjent randomised kienu inklużi fl-analiżi tal-effikaċja, li minnhom pazjent wiehded b'età inqas minn 3 snin irċieva MabThera flimkien ma' kimoterapija ta' LMB.

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

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

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

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

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

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

L-analiżi primarja tal-effikaċja wriet benefiċċju ta' EFS taż-żieda ta' MabThera ma' kimoterapija ta' LMB meta mqabbel ma' kimoterapija ta' LMB waħedha, b'HR ta' EFS ta' 0.32 (CI ta' 90% 0.17 - 0.58) minn analiżi tar-rigressjoni ta' Cox aġġustata għal grupp nazzjonali, istoloġija, u grupp terapewtiku. Filwaqt li ma ġewx osservati differenzi kbar fin-numru ta' pazjenti li kisbu CR bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament, il-benefiċċju taż-żieda ta' MabThera 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 rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'MabThera f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika b'limfoma follikulari u CLL, u fil-popolazzjoni pedjatrika mit-twelid sa età ta' < 6 xhur b'limfoma taċ-ċellula B kbira mifruxa pożittiva għal CD20. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

Effikaċja klinika u sigurtà f'artrite rewmatika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' MabThera fit-taffija tas-sintomi u s-sinjali tal-artrite rewmatika f'pazjenti b'rispons mhux adegwat għall-inibituri ta' TNF ġew murija fi prova pivitali randomised, ikkontrollata, *double-blind*, b'aktar minn ċentru wieħed (Prova 1).

Prova 1 evalwat 517-il pazjent li kellhom rispons inadegwat jew intolleranza għal terapija waħda jew aktar ta' inibizzjoni tat-TNF. Il-pazjenti eliġibbli kellhom artrite rewmatika attiva, iddijanostikata skont il-kriterji tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatologija (ACR - *American College of Rheumatology*). MabThera nġhata bħala żewġ infużjonijiet IV separati b'intervall ta' 15-il jum. Il-pazjenti rċevew 2 x 1000 mg infużjonijiet fil-vini ta' MabThera jew placebo flimkien ma' MTX. Il-pazjenti kollha rċevew ukoll 60 mg prednisone orali fil-ġranet 2-7 u 30 mg fil-ġranet 8-14 wara l-ewwel infużjoni. Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ACR20 fil-Ġimgha 24. Il-pazjenti ġew segwiti lil hinn mill-Ġimgha 24 għal punti finali fuq perjodu fit-tul, fosthom evalwazzjoni radjografika wara 56 ġimgha u wara 104 ġimghat. F'dan iż-żmien, 81% tal-pazjenti mill-grupp originali fuq il-placebo rċevew MabThera bejn il-ġimgha 24 u l-ġimgha 56, taħt protokoll ta' studju ta' estensjoni open-label.

Provi ta' MabThera f'pazjenti b'artrite bikrija (pazjenti li qatt ma ġew ittrattati b'methotrexate u pazjenti b'rispons inadegwat għal methotrexate, iżda li ma kinux ittrattati b'inibituri ta' TNF-alpha) laħqu l-punti finali primarji tagħhom. MabThera mhux indikat għal dawn il-pazjenti, peress li m'hemmx *data* biżżejjed dwar is-sigurtà ta' trattament fit-tul b'MabThera, speċjalment dwar ir-riskju ta' żvilupp ta' tumuri malinni u PML.

Riżultati tal-attività tal-marda

MabThera flimkien ma' methotrexate zied b'mod sinifikanti l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu mill-anqas 20% titjib fil-punteġġ ACR meta mqabbel mal-pazjenti ttrattati b'methotrexate waħdu (Tabella 15). Tul l-istudji ta' żvilupp kollha l-benefiċċju tat-trattament kien simili fil-pazjenti indipendentement mill-età, is-sess tal-persuna, l-erja tas-superfiċje tal-ġisem, ir-razza, in-numru ta' trattamenti preċedenti jew l-istat tal-marda.

Titjib klinikament u statistikament sinifikanti ġie nnotat ukoll fuq il-komponenti individwali kollha tar-rispons ACR (għadd ta' ġogi sensitivi u minfuħin, evalwazzjoni globali mill-pazjent u t-tabib, punteġġi fuq l-indiċi tad-diżabilità (HAQ), evalwazzjoni tal-uġiġh u Proteini Reattivi għal C (mg/dL).

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

	Riżultat†	Placebo+MTX	MabThera+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 ġimgha

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

Il-pazjenti ttrattati b'MabThera flimkien ma' methotrexate kellhom tnaqqis sinifikanti akbar fil-punteġġ tal-attività tal-marda (DAS28) mill-pazjenti ttrattati b'methotrexate waħdu (Tabella 15). B'mod simili, rispons skont il-*European League Against Rheumatism* (EULAR) tajjeb sa moderat ġie miksub minn ammont sinifikattivament akbar ta' pazjenti ttrattati b'MabThera, ittrattati b'MabThera u methotrexate meta mqabbla mal-pazjenti ttrattati b'methotrexate waħdu (Tabella 15).

Rispons radjugrafiku

Ħsara strutturali fil-ġogi kienet evalwata b'mod radjugrafiku, u mfissra b'hal bidla fil-punteġġ Sharp Totali modifikat (mTSS - *modified Total Sharp Score*) u l-komponenti tiegħu, il-punteġġ tat-tgħawwir u l-punteġġ ta' tidjiq tal-ispazju bejn il-ġogi.

Fil-Prova 1, imwettqa f'pazjenti b'rispons inadegwat jew intolleranza għal terapija waħda jew aktar ta' inibizzjoni ta' TNF, li kienu qed jirċievu MabThera flimkien ma' methotrexate kienet murija progressjoni radjugrafika sinifikattivament anqas mill-pazjenti li originarjament irċeview methotrexate waħdu wara 56 ġimgħa. Mill-pazjenti li originarjament kienu qegħdin jirċievu methotrexate waħdu, 81% rċeview MabThera jew b'hal salvataġġ bejn il-ġimgħat 16-24 jew fil-prova ta' estensjoni, qabel il-Ġimgħa 56. Proporzjon akbar ta' pazjenti li kienu qegħdin jirċievu t-trattament oriġinali b'MabThera/MTX ukoll ma kellhom l-ebda progressjoni tat-tgħawwir fuq 56 ġimgħa (Tabella 16).

Tabella 16 Riżultati radjugrafiċi wara sena (popolazzjoni mITT)

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

150 pazjent oriġinarjament randomised għal placebo + MTX fil-Prova 1 irċeview tal-inqas kors wiehed ta' RTX + MTX wara sena

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

Inibizzjoni tar-rata ta' ħsara progressiva fil-ġogi kienet osservata wkoll fit-tul. Fil-Prova 1 analiżi radjugrafika wara sentejn uriet tnaqqis sinifikanti fil-progressjoni ta' ħsara strutturali fil-ġogi f'pazjenti li rċeview MabThera flimkien ma' methotrexate meta mqabbel ma' methotrexate waħdu kif ukoll proporzjon sinifikattivament oghla ta' pazjenti bl-ebda progressjoni ta' ħsara fil-ġogi matul il-perjodu ta' sentejn.

Funzjoni fiżika u riżultati tal-kwalità tal-ħajja

Kien osservat tnaqqis sinifikanti fil-punteġġi tal-indiċi tad-diżabbiltà (HAQ-DI) u tal-gheja (FACIT-Fatigue) fil-pazjenti ttrattati b'MabThera meta mqabbla mal-pazjenti ttrattati b'methotrexate waħdu. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti ttrattati b'MabThera li wrew differenza minima ta' importanza klinika (MCID - *minimal clinically important difference*) f'HAQ-DI (iddefinita b'hal tnaqqis fil-punteġġ individwali totali ta' > 0.22) kienu wkoll oghla minn dawk fost pazjenti li rċeview methotrexate waħdu (Tabella 17).

Titjib sinifikanti fil-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa ntwera wkoll b'hal titjib sinifikanti kemm fil-punteġġ tas-saħħa fiżika (PHS - *physical health score*) kif ukoll fil-punteġġ tas-saħħa mentali (MHS - *mental health score*) ta' SF-36. Barra dan, proporzjon oghla b'mod sinifikanti ta' pazjenti laħqu MCIDs għal dawn il-punteġġi (Tabella 17).

Tabella 17 Funzjoni fizika u rizzultati tal-kwalità tal-hajja fil-Ġimgha 24 fil-Prova 1

Rizzultat†	Plaċebo+MTX	MabThera+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%*

† Rizzultat wara 24 ġimgha

Differenza sinifikanti mill-plaċebo fil-punt ta' ħin primarju: * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, *** $p \leq 0.0001$

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

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

Pazjenti seropożittivi għall-Fattur Rewmatiku (RF - Rheumatoid Factor) u/jew għall-anti-Cyclic Citrullinated Peptide (anti-CCP) li kienu ttrattati b'MabThera flimkien ma' methotrexate wrew rispons imtejjeb meta mqabbel ma' pazjenti negattivi għat-tnejn.

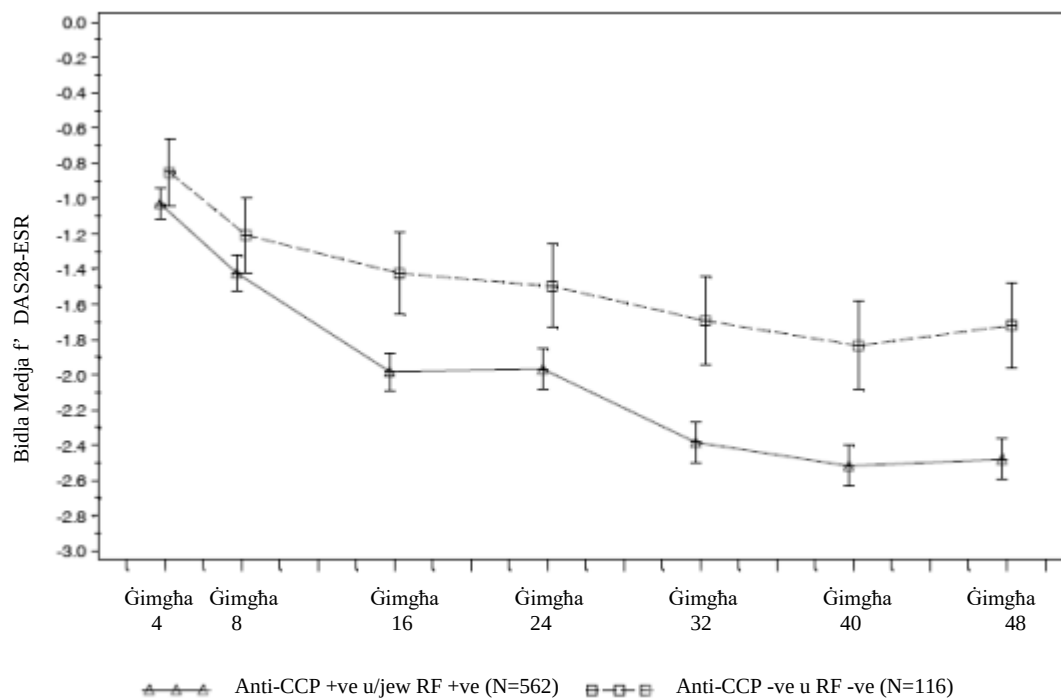
Rizzultati tal-effikaċja f'pazjenti ttrattati b'MabThera kienu analizzati abbażi tal-istat tal-awtoantikorpi qabel il-bidu tat-trattament. Fil-Ġimgha 24, pazjenti li kienu seropożittivi għal RF u/jew għall-anti-CCP fil-linja bażi kellhom probabbiltà akbar b'mod sinifikanti li jilhq rispons ACR20 u 50 meta mqabbla ma' pazjenti seronegattivi ($p = 0.0312$ u $p = 0.0096$) (Tabella 18). Dawn is-sejbiet kienu replikati fil-Ġimgha 48, meta seropositività għall-awtoantikorpi wkoll ziedet b'mod sinifikanti l-probabbiltà li jintlaħaq ACR70. Fil-Ġimgha 48 pazjenti seropożittivi kienu 2-3 darbiet aktar probabbli li jiksbi risponsi ACR meta mqabbla ma' pazjenti seronegattivi. Pazjenti seropożittivi kellhom wkoll tnaqqis sinifikament akbar f'DAS28-ESR meta mqabbla ma' pazjenti seronegattivi (Figura 1).

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

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

Livelli ta' sinifikanza kienu ddefiniti bħala * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.0001$.

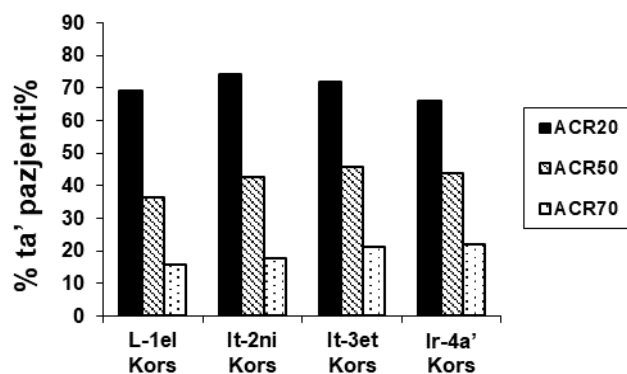
Figura 1: Bidla mil-linja bażi ta' DAS28-ESR skont l-istat tal-awtoantikorpi fil-linja bażi



Effikaċja fit-tul b'terapija ta' korsijiet multipli

Trattament b'MabThera flimkien ma' methotrexate fuq korsijiet multipli wassal għal titjib sostnut fis-sinjali u s-sintomi kliniċi ta' RA, kif indikat mir-risponsi ACR, DAS28-ESR u EULAR li kien evidenti fil-popolazzjonijiet kollha ta' pazjenti studjati (Figura 2). Kien osservat titjib sostnut fil-funzjoni fiżika kif indikat mill-punteġġ HAQ-DI u l-proporzjon ta' pazjenti li laħqu MCID għal HAQ-DI.

Figura 2: Rispons ACR għal 4 korsijiet ta' trattament (24 ġimgha wara kull kors (fil-pazjent, fil-vista) f'pazjenti b'rispons mhux adegwat għall-inibituri ta' TNF (n=146)



Sejbiet kliniċi tal-laboratorju

Total ta' 392/3 095 (12.7%) pazjent b'artrite rewmatika kienu pożittivi għal ADA fi studji kliniċi wara terapija b'MabThera. It-tfaċċar ta' ADA ma kienx assoċjat ma' deterjorament kliniku jew ma' riskju akbar ta' reazzjonijiet għall-infużjonijiet suċċessivi fil-maġġoranza tal-pazjenti. Il-preżenza ta' ADA tista' tkun assoċjata ma' aggravar ta' reazzjonijiet għall-infużjoni jew allergiċi wara t-tieni infużjoni ta' korsijiet sussegwenti.

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Induzzjoni ta' trattament ta' remissjoni fl-adulti

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

Il-pazjenti kienu randomised fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu cyclophosphamide orali kuljum (2 mg/kg/jum) għal 3-6 xhur jew MabThera (375 mg/m²) darba fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat. Il-pazjenti kollha fil-grupp ta' cyclophosphamide rċewew terapija ta' manteniment b'azathioprine waqt il-perjodu ta' segwitu. Pazjenti fiż-żewġ gruppi rċewew 1000 mg ta' methylprednisolone *pulse* fil-vini (IV - *intravenous*) (jew doża ekwivalenti ta' glukokortikoid ieħor) kuljum għal ġurnata sa 3 ijiem, segwit minn prednisone orali (1 mg/kg/jum, sa massimu ta' 80 mg/jum). It-tnaqqis bil-mod għax-xejn ta' prednisone kellu jitlesta sa 6 xhur wara l-bidu tat-trattament tal-prova.

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

Effikaċja kienet osservata kemm għall-pazjenti b'marda ddijanjożtika għall-ewwel darba kif ukoll għall-pazjenti b'marda li reġgħet tfaċċat (Tabella 20).

Tabella 19 Perċentwali ta' pazjenti adulti li kisbu remissjoni kompluta wara 6 xhur (Popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata*)

	MabThera (n = 99)	Cyclophosphamide (n = 98)	Differenza fit-Trattament (MabThera- Cyclophosphamide)
Rata	63.6%	53.1%	10.6% CI ta' 95.1% ^b (-3.2%, 24.3%) ^a
CI = intervall ta' kunfidenza. * Imputazzjoni tal-agħar każ ^a Nuqqas ta' inferjorità ntweras peress li l-parti l-baxxa (- 3.2%) kienet oghla mill-marġni ta' nuqqas ta' inferjorità ddeterminat minn qabel (- 20%). ^b Il-livell ta' kunfidenza ta' 95.1% jirrifletti 0.001 alpha ohra biex ipattu għall-analiżi interim tal-effikaċja.			

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

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

Imputazzjoni tal-agħar każ tapplika għall-pazjenti b'data nieqsa

Remissjoni kompluta wara 12 u 18-il xahar

Fil-grupp ta' MabThera, 48% tal-pazjenti laħqu CR wara 12-il xahar, u 39% tal-pazjenti laħqu CR wara 18-il xahar. F'pazjenti ttrattati b'cyclophosphamide (segwit minn azathioprine għall-manteniment ta' remissjoni kompluta), 39% tal-pazjenti laħqu CR wara 12-il xahar, u 33% tal-pazjenti laħqu CR wara 18-il xahar. Mix-Xahar 12 sa X-xahar 18, kienu osservati 8 rikaduti fil-grupp ta' MabThera meta mqabbla ma' erbgha fil-grupp ta' cyclophosphamide.

Valutazzjonijiet tal-laboratorju

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

Manteniment tat-trattament ta' remissjoni fl-adulti

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

Terapija ta' induzzjoni ta' remissjoni kienet tinkludi prednisone IV, mogħti skont id-diskrezzjoni tal-investigatur, ippreċedut f'xi pazjenti minn methylprednisolone *pulses*, u *pulse* cyclophosphamide sakemm inkisbet remissjoni wara 4 sa 6 xhur. F'dak iż-żmien, u f'massimu ta' xahar wara l-aħħar cyclophosphamide *pulse*, il-pazjenti ġew assenjati b'mod każwali biex jirċievu MabThera (żewġ infużjonijiet IV ta' 500 mg ġimagħtejn bogħod minn xulxin (fil-Jum 1 u l-Jum 15) segwiti minn 500 mg IV kull 6 xhur għal 18-il xahar) jew inkella azathioprine (mogħti mill-ħalq b'doża ta' 2 mg/kg/jum għal 12-il xahar, imbagħad 1.5 mg/kg/jum għal 6 xhur, u fl-aħħar 1 mg/kg/jum għal 4 xhur (waqfien tat-trattament wara dawn it-22 xahar)). It-trattament bi prednisone tnaqqas bil-mod u mbagħad inżamm f'doża baxxa (madwar 5 mg kuljum) għal mill-inqas 18-il xahar wara randomisation. Id-doża ta' prednisone mnaqqsa għax-xejn u d-deċiżjoni biex jitwaqqaf it-trattament bi prednisone wara x-Xahar 18 thallew għad-diskrezzjoni tal-investigatur.

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

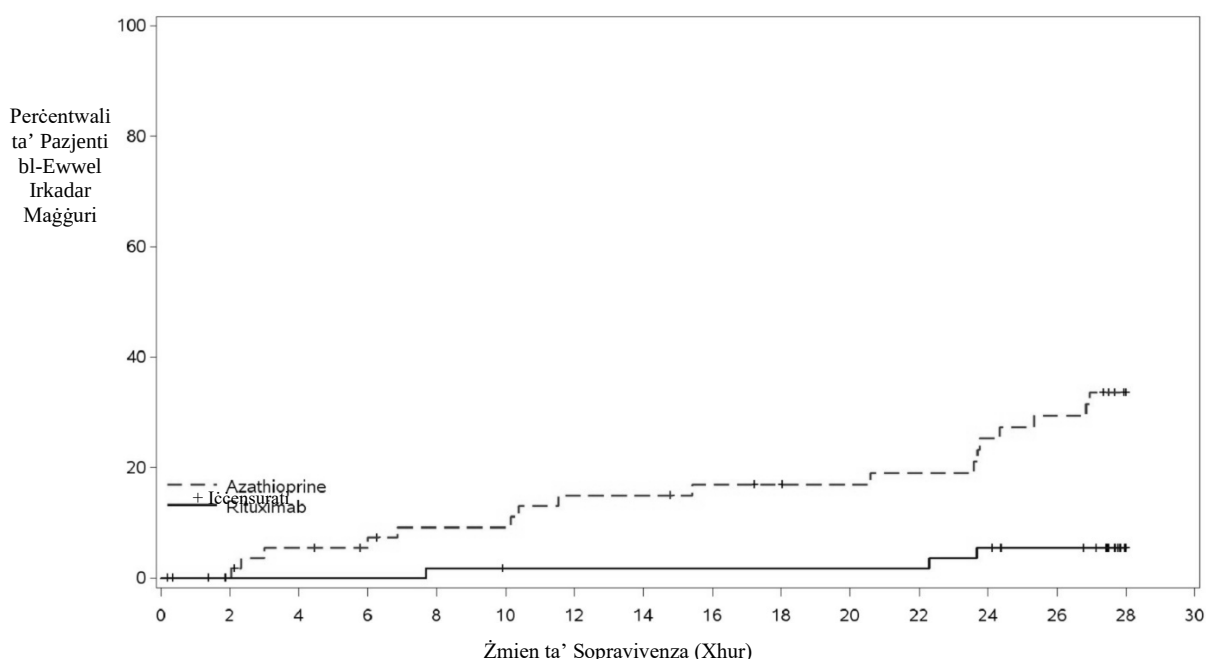
Il-kejl tar-riżultat primarju kien ir-rata ta' rkadar maġġuri fix-Xahar 28.

Riżultati

Fix-Xahar 28, irkadar maġġuri (iddefinit permezz ta' dehra mill-ġdid ta' sinjali kliniċi u/jew tal-laboratorju ta' attività ta' vaskulite ([BVAS] > 0) li seta' jwassal għal falliment jew ħsara fl-organi jew li seta' jkun ta' periklu għall-ħajja) seħħ fi 3 pazjenti (5%) fil-grupp ta' MabThera u fi 17-il pazjent (29%) fil-grupp ta' azathioprine ($p=0.0007$). Irkadar minuri (mhux ta' periklu għall-ħajja u li ma jinvolvi x ħsara f'organi prinċipali) seħħ f'seba' pazjenti fil-grupp ta' MabThera (12%) u fi tmien pazjenti fil-grupp ta' azathioprine (14%).

Il-kurvi tar-rata ta' inċidenza kumulattiva wrew li ż-żmien sal-ewwel irkadar maġġuri kien itwal f'pazjenti b'MabThera b'bidu mix-Xahar 2 u nżamm sax-Xahar 28 (Figura 3).

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



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

Nota: Il-pazjenti kienu ċensurati fix-Xahar 28 jekk ma kellhom l-ebda avveniment.

Valutazzjonijiet tal-laboratorju

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-istudju WA25615 (PePRS) kien studju b'aktar minn ċentru wieħed, open-label, bi grupp wieħed u mhux ikkontrollat f'25 pazjent pedjatriku (b'età ta' ≥ 2 sa < 18-il sena) b'GPA jew MPA attivi u severi. L-età medjana tal-pazjenti fl-istudju kienet: 14-il sena (medda: 6-17-il sena) u l-maġġoranza tal-pazjenti (20/25 [80%]) kienu nisa. Total ta' 19-il pazjent (76%) kellhom GPA u 6 pazjenti (24%) kellhom MPA fil-linja bażi. Tmintax-il pazjent (72%) kellhom marda 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 dożi ta' methylprednisolone IV (30 mg/kg/jum, sa mhux aktar minn 1 g/jum) qabel l-ewwel infużjoni IV ta' MabThera. Jekk klinikament indikat, setgħu jingħataw dożi addizzjonali ta' kuljum (sa tlieta) ta' methylprednisolone IV. Il-kors għall-indużżjoni tar-remissjoni kien jikkonsisti f'erba' infużjonijiet IV ta' MabThera darba fil-ġimgħa b'doża ta' 375 mg/m² tal-BSA, fil-jiem 1, 8, 15 u 22 tal-istudju flimkien ma' prednisolone jew prednisone orali b'doża ta' 1 mg/kg/jum (massimu 60 mg/jum) li tnaqqas bil-mod għal minimu ta' 0.2 mg/kg/jum (massimu 10 mg/jum) sax-Xahar 6. Wara l-fażi ta' indużżjoni tar-remissjoni, il-pazjenti setgħu, skont id-diskrezzjoni tal-investigatur, jirċievu infużjonijiet sussegwenti ta' MabThera fix-Xahar 6 jew wara biex tinżamm ir-remissjoni skont PVAS u biex tiġi kkontrollata l-attività tal-marda (inklużi marda progressiva jew marda li tmur għall-agħar) jew biex tinkiseb l-ewwel remissjoni.

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

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

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

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

* PVAS ta' 0 u kisba ta' tnaqqis bil-mod ta' glukokortikojdi għal 0.2 mg/kg/jum (jew 10 mg/jum, skont liema jkun l-aktar baxx) fil-punt taż-żmien tal-valutazzjoni.
^air-riżultati tal-effikaċja huma esploratorji u ma twettaq l-ebda ttestjar statistiku formali għal dawn il-punti finali
 It-trattament b'MabThera (375 mg/m² x 4 infużjonijiet) sax-Xahar 6 kien identiku għall-pazjenti kollha. It-trattament ta' segwitu wara x-Xahar 6 kien skont id-diskrezzjoni tal-investigatur.

Valutazzjonijiet tal-laboratorju

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

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà f'pempfigus vulgaris

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

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

Il-pazjenti kienu stratifikati skont is-severità tal-marda fil-linja bażi (moderata jew severa) u kienu randomised 1:1 biex jirċievu MabThera u doża baxxa ta' prednisone jew inkella doża standard ta' prednisone. Il-pazjenti randomised għall-grupp ta' MabThera rċewew infużjoni inizjali fil-vini ta' 1000 mg MabThera fil-Jum 1 tal-Istudju flimkien ma' 0.5 mg/kg/jum ta' prednisone mill-ħalq li tnaqqas għax-xejn fuq perjodu ta' 3 xhur jekk kellhom marda moderata jew 1 mg/kg/jum ta' prednisone mill-ħalq li tnaqqas għax-xejn fuq perjodu ta' 6 xhur jekk kellhom marda severa, u t-tieni infużjoni fil-vini ta' 1000 mg fil-Jum 15 tal-Istudju. Infużjonijiet ta' manteniment ta' MabThera 500 mg ingħataw fix-xhur 12 u 18. Il-pazjenti randomised għall-grupp b'doża standard ta' prednisone rċewew 1 mg/kg/jum inizjali ta' prednisone mill-ħalq li tnaqqas għax-xejn fuq perjodu ta' 12-il xahar jekk kellhom marda moderata jew 1.5 mg/kg/jum ta' prednisone mill-ħalq li tnaqqas għax-xejn fuq perjodu ta' 18-il xahar jekk kellhom marda severa. Il-pazjenti fil-grupp ta' MabThera li rkadew setgħu jirċievu infużjoni addizzjonali ta' MabThera 1000 mg flimkien ma' doża ta' prednisone introdotta

mill-ġdid jew miżjuda. Infużjonijiet ta' manteniment u rkadar ma ngħatawx qabel 16-il ġimgħa wara l-infużjoni preċedenti.

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

Riżultati tal-Istudju 1 dwar PV

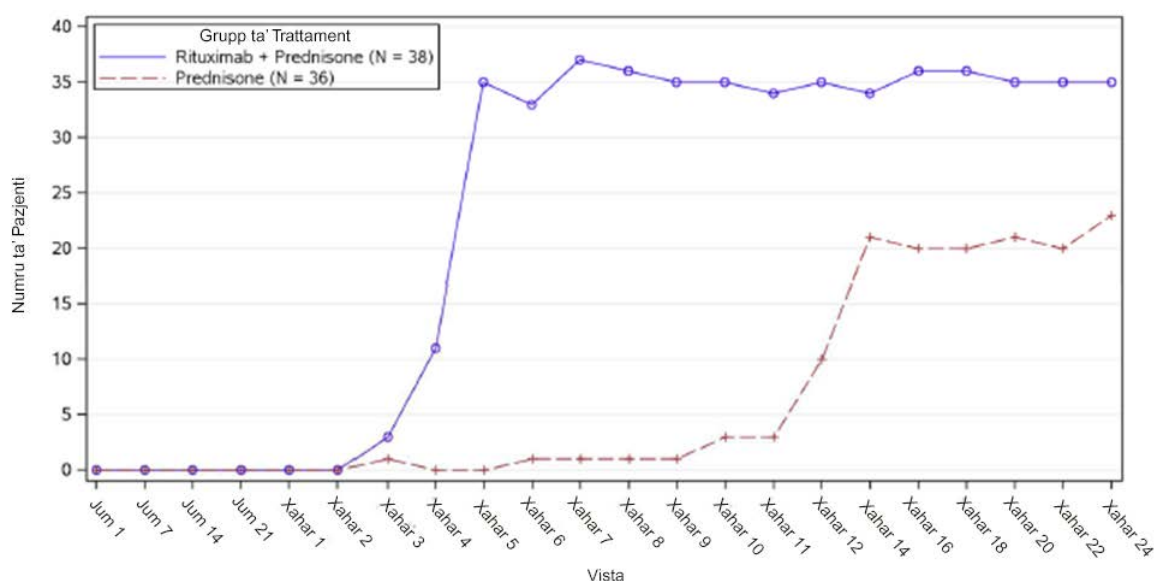
L-istudju wera riżultati statistikament sinifikanti ta' MabThera u doża baxxa ta' prednisone fuq doża standard ta' prednisone fil-kisba ta' CRoff għal $\geq$ xahrejn fix-Xahar 24 f'pazjenti b'PV (ara Tabella 22).

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

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

In-numru ta' pazjenti li jirċievu rituximab flimkien ma' doża baxxa ta' prednisone mingħajr terapija bi prednisone jew fuq terapija minima (doża ta' prednisone ta' 10 mg jew inqas kuljum) meta mqabbla ma' pazjenti li jirċievu prednisone b'doża standard matul il-perjodu ta' trattament ta' 24 xahar juri effett ta' MabThera li jnaqqas l-użu ta' steroidi (Figura 4).

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



Evalwazzjoni retrospettiva post hoc tal-laboratorju

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

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

Fi studju randomised, double-blind, double-dummy, b'paragun attiv u b'aktar minn centru wiehed, l-effikaċja u s-sigurtà ta' MabThera 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 jilhqqu 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 (iddefinuta bħala punteġġ tal-attività totali tal-Indiċi taż-Żona tal-Marda Pemphigus, PDAI (*Pemphigus Disease Area Index*), ta' ≥ 15).

Mija u ħamsa u tletin pazjent kienu randomised għat-trattament b'MabThera 1000 mg mogħtija fil-Jum 1, il-Jum 15, il-Ġimgħa 24 u l-Ġimgħa 26 jew MMF orali bħala 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' MabThera meta mqabbel ma' MMF fil-kisba ta' remissjoni kompluta sostnuta ddefinita bħala l-kisba ta' fejqan tal-leżjonijiet mingħajr leżjonijiet attivi godda (jiġifieri, punteġġ tal-attività ta' PDAI ta' 0) waqt l-għoti ta' 0 mg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti, u ż-żamma ta' dan ir-rispons għal mill-inqas 16-il ġimgħa konsekuttiva, matul perjodu ta' trattament ta' 52 ġimgħa.

Riżultati tal-Istudju 2 dwar PV

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

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

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

MMF = Mycophenolate mofetil. CI = *Confidence Interval* (Intervall ta' Kunfidenza).
Pazjenti ddijanostikati għall-ewwel darba = tul tal-marda ta' < 6 xhur jew l-ebda trattament minn qabel għal PV.
Pazjenti b'marda stabbilita = tul tal-marda ta' ≥ 6 xhur u kienu rċevew trattament minn qabel għal PV.
Jintuża t-test ta' Cochran-Mantel-Haenszel għall-valur p.

L-analiżi tal-parametri sekondarji kollha (inklużi doża kumulattiva ta' kortikosteroidi orali, in-numru totali ta' marda li tmur għall-aġġar, u bidla fil-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa, kif imkejla mill-Indiċi Dermatologiku tal-Kwalità tal-Ħajja) ivverifikat ir-riżultati statistikament sinifikanti ta' MabThera 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' MabThera. Id-doża kumulattiva medjana (min, mass) ta' prednisone fil-Ġimgha 52 kienet ta' 2775 mg (450, 22180) fil-grupp ta' MabThera meta mqabbla ma' 4005 mg (900, 19920) fil-grupp ta' MMF ($p=0.0005$).

Marda li tmur għall-aġħar

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

Valutazzjonijiet tal-laboratorju

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Limfoma mhux ta' Hodgkin fl-adulti

Abbażi tal-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni f' 298 pazjent b' NHL li rċewew infużjonijiet singoli jew multipli ta' MabThera bħala sustanza wahedha jew flimkien ma' terapija CHOP (id-doži ta' MabThera applikati varjaw minn 100 sa 500 mg/m²), l-istimi tipiċi tal-popolazzjoni tat-tneħħija mhux speċifika (CL₁), tat-tneħħija speċifika (CL₂) probabbli kkontribwita minn ċelluli B jew mill-massa tat-tumur, u tal-volum ta' distribuzzjoni fil-kompartiment ċentrali (V₁) kienu ta' 0.14 L/jum, 0.59 L/jum, u 2.7 L, rispettivament. Il-medjan tal-*half-life* tal-eliminazzjoni terminali stmata ta' MabThera kienet 22 ġurnata (firxa, 6.1 sa 52 ġurnata). Linja bażi tal-ġhadd ta' ċelluli pożittivi għal CD19 u tad-daqs ta' leżjonijiet tat-tumur li jistgħu jitkejlu kkontribwixxew għal xi fitt mill-varjabilità fis-CL₂ ta' MabThera fid-*data* minn 161 pazjent mogħtija 375 mg/m² bħala infużjoni fil-vini għal 4 doži ta' darba fil-ġimgha. Pazjenti b' ġhadd oġħla ta' ċelluli pożittivi għal CD19 jew ta' leżjonijiet tat-tumur kellhom CL₂ oġħla. Madankollu wara l-korrezzjoni għall-ġhadd taċ-ċelluli pożittivi għal CD19 u għad-daqs tal-leżjonijiet tat-tumur, jifdal komponent kbir ta' varjabilità bejn individwu u iehor għal CL₂. V₁ varja skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA - *body surface area*) u t-terapija CHOP. Din il-varjabilità f' V₁ (27.1% u 19.0%) ikkontribwita mill-firxa f' BSA (1.53 sa 2.32 m²) u mit-terapija CHOP fl-istess waqt, rispettivament, kienet relattivament żgħira. Età, sess, u WHO performance status ma kellhom l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' MabThera. Din l-analiżi tissuggerixxi li aġġustament fid-doża ta' MabThera ma' kull kovarjabbli ttestjat mhuwiex mistenni li jirriżulta fi tnaqqis sinifikanti fil-varjabilità farmakokinetika tiegħu.

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

Mal-ġhoti ta' MabThera f' doża ta' 375 mg/m² bħala infużjoni fil-vini f' intervalli ta' kull ġimgha għal 8 doži lil 37 pazjent b' NHL, is-C_{max} medja żdiedet ma' kull infużjoni ta' wara, fejn varjat minn medja ta' 243 µg/mL (firxa, 16 – 582 µg/mL) wara l-ewwel infużjoni għal 550 µg/mL (firxa, 171 – 1177 µg/mL) wara t-tmien infużjoni.

Il-profil farmakokinetiku ta' MabThera meta mogħti bħala 6 infużjonijiet ta' 375 mg/m² flimkien ma' 6 ċikli ta' kimoterapija CHOP kien simili għal dak li deher b' MabThera wahdu.

DLBCL/BL/BAL/BLL f' pazjenti pedjatriċi

Fil-prova klinika li tistudja DLBCL/BL/BAL/BLL f' pazjenti pedjatriċi, il-PK ġiet studjata f' subsett ta' 35 pazjent b' età ta' 3 snin jew aktar. Il-PK kienet komparabbli bejn iż-żewġ gruppi ta' età (≥ 3 sa < 12 -il sena vs. ≥ 12 sa < 18 -il sena). Wara żewġ infużjonijiet IV ta' MabThera ta' 375 mg/m² f' kull

wiehed miż-żewġ ċikli ta' induzzjoni (ċiklu 1 u 2) segwiti minn infużjoni IV waħda ta' MabThera ta' 375 mg/m² f'kull wiehed miċ-ċikli ta' konsolidazzjoni (ċiklu 3 u 4), il-konċentrazzjoni massima laqgħet l-ogħla livell wara r-raba' infużjoni (ċiklu 2) b'medja ġeometrika ta' 347 µg/mL segwita minn konċentrazzjonijiet massimi b'medja ġeometrika aktar baxxa wara dan (Ċiklu 4: 247 µg/mL). B'dan il-kors tad-doża, inżammu l-aktar livelli baxxi (medja ġeometriki: 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 pedjatriki b'età ta' 3 snin jew aktar kienet ta' 26 jum.

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

M'hemmx *data* disponibbli dwar il-PK fil-grupp ta' età minn ≥ 6 xhur sa < 3 snin, madankollu, it-tbassir tal-PK tal-popolazzjoni jappoġġja esponimenti sistemiċi komparabbli (AUC, C_{trough}) f'dan il-grupp ta' età meta mqabbel ma' ≥ 3 snin (Tabella 24). Daqs tat-tumur iżgħar fil-linja bażi huwa relatat ma' esponiment ogħla minhabba tnehhija dipendenti mill-hin aktar baxxa, madankollu, esponimenti sistemiċi 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 Pedjatriki b'DLBCL/BL/BAL/BLL

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

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

Lewkimja limfoċitika kronika

MabThera ngħata bħala infużjoni fil-vini b'doża tal-ewwel ċiklu ta' 375 mg/m² b'żieda għal 500 mg/m² kull ċiklu għal 5 dożi flimkien ma' fludarabine u cyclophosphamide f'pazjenti b'CLL. Is- C_{max} medja (N=15) kienet ta' 408 µg/mL (firxa, 97 – 764 µg/mL) wara l-ħames infużjoni ta' 500 mg/m² u l-*half-life* terminali medja kienet ta' 32 ġurnata (firxa, 14 – 62 ġurnata).

Artrite rewmatika

Wara żewġ infużjonijiet fil-vini ta' MabThera f'doża ta' 1000 mg, ġimagħtejn 'il bogħod minn xulxin, il-medja tal-*half-life* terminali kienet ta' 20.8 ijiem (medda, 8.58 sa 35.9 ijiem), il-medja tat-tnehhija sistemika kienet ta' 0.23 L/jum (medda, 0.091 sa 0.67 L/jum), u l-medja tal-volum tad-distribuzzjoni fi stat fiss kienet ta' 4.6 L (medda, 1.7 sa 7.51 L). L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tal-istess *data* tat valuri medji simili għat-tnehhija sistemika u l-*half-life*, 0.26 L/jum u 20.4 ijiem, rispettivament. L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li l-BSA u s-sess tal-persuna kienu l-aktar kovarjabbli sinifikanti biex tiġi spjegata l-varjabilità fil-parametri farmakokinetiċi bejn l-individwi. Wara l-aġġustament għall-BSA, individwi rġiel kellhom volum akbar ta' distribuzzjoni u tnehhija aktar veloċi minn individwi nisa. Id-differenzi farmakokinetiċi relatati mas-sess tal-persuna mhumiex meqjusa ta' rilevanza klinika u mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża. M'hemm l-ebda *data* farmakokinetika disponibbli għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi.

Il-farmakokinetika ta' rituximab kienet evalwata wara żewġ dożi fil-vini (IV - *intravenous*) ta' 500 mg u 1000 mg fil-Granet 1 u 15 f'erba' studji. F'dawn l-istudji kollha, il-farmakokinetika ta' rituximab kienet proporzjonali mad-doża fuq il-firxa limitata ta' doża studjata. Is- C_{max} medja għal rituximab fis-serum wara l-ewwel infużjoni varjat minn 157 sa 171 µg/mL għad-doża ta' 2 x 500 mg u varjat minn 298 sa 341 µg/mL għad-doża ta' 2 x 1000 mg. Wara t-tieni infużjoni, is- C_{max} medja varjat minn

183 sa 198 µg/mL għad-doża ta' 2×500 mg u varjat minn 355 sa 404 µg/mL għad-doża ta' 2×1000 mg. Il-*half-life* medja tal-eliminazzjoni terminali varjat minn 15 sa 16-il ġurnata għall-grupp tad-doża ta' 2×500 mg u minn 17 sa 21 ġurnata għall-grupp tad-doża ta' 2×1000 mg. Is- C_{max} medja kienet 16 sa 19% oġhla wara t-tieni infużjoni meta mqabbla mal-ewwel infużjoni għaż-żewġ dożi.

Il-farmakokinetika ta' rituximab kienet evalwata wara żewġ dożi IV ta' 500 mg u 1000 mg ma' trattament mill-ġdid fit-tieni kors. Is- C_{max} medja għal rituximab fis-serum wara l-ewwel infużjoni kienet ta' 170 sa 175 µg/mL għad-doża ta' 2×500 mg u 317 sa 370 µg/mL għad-doża ta' 2×1000 mg. Is- C_{max} wara t-tieni infużjoni, kienet ta' 207 µg/mL għad-doża ta' 2×500 mg u varjat minn 377 sa 386 µg/mL għad-doża ta' 2×1000 mg. Il-*half-life* medja tat-tneħħija terminali wara t-tieni infużjoni, wara t-tieni kors, kienet ta' 19-il ġurnata għad-doża ta' 2×500 mg u varjat minn 21 sa 22 ġurnata għad-doża ta' 2×1000 mg. Il-parametri PK għal rituximab kienu komparabbli tul iż-żewġ korsijiet ta' trattament.

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

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

Popolazzjoni Adulta

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' *data* minn 97 pazjent bi granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika li rċewew 375 mg/m² ta' MabThera darba fil-ġimgħa għal erba' dożi, il-*half-life* medjana tal-eliminazzjoni terminali stmata kienet ta' 23 jum (medda, 9 sa 49 jum). It-tneħħija u l-volum ta' distribuzzjoni medji ta' rituximab kienu ta' 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-konċentrazzjoni massima matul l-ewwel 180 jum (C_{max}), il-konċentrazzjoni minima fil-Jum 180 (C180) u l-Erja kumulattiva taht il-kurva matul 180 jum (AUC180) kienu (medjan [medda]) 372.6 (252.3-533.5) µg/mL, 2.1 (0-29.3) µg/mL u 10302 (3653-21874) µg/mL*jiem, rispettivament. Il-parametri PK ta' rituximab f'pazjenti adulti b'GPA u MPA jidhru simili għal dawk osservati f'pazjenti b'artrite reumatika.

Popolazzjoni Pedjatrika

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni minn 25 tifel u tifla (6-17-il sena) b'GPA u MPA li rċewew 375 mg/m² ta' MabThera 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-konċentrazzjoni massima matul l-ewwel 180 jum (C_{max}), il-konċentrazzjoni minima fil-Jum 180 (C180) u l-Erja kumulattiva taht il-kurva matul 180 jum (AUC180) kienu (medjan [medda]) 382.8 (270.6-513.6) µg/mL, 0.9 (0-17.7) µg/mL u 9787 (4838-20446) µg/mL*jum, rispettivament. Il-parametri tal-PK ta' rituximab f'pazjenti pedjatriċi b'GPA jew MPA kienu simili għal dawk fl-adulti b'GPA jew MPA, ladarba jitqies l-effett tal-BSA fuq il-parametri tat-tneħħija u tal-volum ta' distribuzzjoni.

Pemphigus vulgaris

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

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

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

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

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

Rituximab wera li huwa speċifiku ħafna għall-antiġen CD20 fuq iċ-ċelluli B. Studji dwar l-effett tossiku f'xadini cynomolgus ma wrew l-ebda effett iehor għajr it-tnaqqis farmakoloġiku mistenni taċ-ċelluli B fid-demmm periferali u fit-tessut tal-limfa.

Studji dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp kienu mwettqa fuq xadini cynomolgus b'dożi sa 100 mg/kg (trattament fil-jiem 20-50 tat-tqala) u ma wrew l-ebda evidenza ta' effett tossiku fuq il-fetu minħabba rituximab. Madankollu, kien osservat tnaqqis farmakoloġiku dipendenti fuq id-doża taċ-ċelluli B fl-organi limfojdi tal-feti, li ppersista wara t-twelid u kien akkumpanjat minn tnaqqis fil-livell ta' IgG f'annimali tat-twelid affettwati. L-għadd ta' ċelluli B reġa' lura għan-normal f'dawn l-annimali fi żmien 6 xhur wara t-twelid u ma kkompromettix ir-reazzjoni għat-tilqim.

Ma sarux testijiet standard biex jinvestigaw il-mutaġenicità, peress li testijiet bħal dawn mhumiex rilevanti għal din il-molekula. Ma sarux studji fit-tul fuq l-annimali biex jistabbilixxu r-riskju ta' kanċer ta' rituximab.

Ma sarux studji speċifiċi sabiex jiġu ddeterminati l-effetti ta' rituximab fuq il-fertilità. Fi studji dwar l-effett tossiku ġenerali f'xadini cynomolgus ma kinux osservati effetti ta' hsara fuq l-organi riproduttivi fl-irġiel jew fin-nisa.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium citrate (E331)
Polysorbate 80 (E433)
Sodium chloride
Sodium hydroxide (għal aġġustament tal-pH) (E524)
Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH) (E507)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatabbiltajiet

Ma kinux osservati inkompatabbiltajiet bejn MabThera u boroż jew settijiet tal-infużjoni magħmula minn polyvinyl chloride jew polyethylene.

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin

Prodott mediċinali dilwit

- Wara dilwizzjoni asettika f'soluzzjoni ta' sodium chloride
Is-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata ta' MabThera f'soluzzjoni ta' 0.9% sodium chloride hija fiżikament u kimikament stabbli għal 30 jum f'temperatura ta' 2 °C - 8 °C u sussegwentement għal 24 siegħa oħra f'temperatura ta' ≤ 30 °C.
- Wara dilwizzjoni asettika f'soluzzjoni ta' D-glucose
Is-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata ta' MabThera f'soluzzjoni ta' 5% D-glucose hija fiżikament u kimikament stabbli għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C u sussegwentement għal 12-il siegħa oħra f'temperatura tal-kamra.

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

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

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

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

MabThera 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

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

MabThera 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

MabThera huwa disponibbli f'kunjetti sterili, mingħajr preservattivi, mhux piroġeniċi, għall-użu ta' darba biss.

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

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

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

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

MabThera 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
EU/1/98/067/001

MabThera 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
EU/1/98/067/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 2 ta' Ġunju 1998
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Mejju 2008

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

MabThera 1400 mg soluzzjoni għall-injezzjoni taħt il-ġilda

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL fih 120 mg rituximab.

Kull kunjett fih 1400 mg/11.7 mL rituximab.

Rituximab huwa antikorp monoklonali kimeriku magħmul permezz ta' inġinerija ġenetika mill-ġurdien u l-bniedem li jirrappreżenta immunoglobulina glikosilata b'sekwenzi ta' reġjuni kostanti ta' IgG1 uman, u ta' reġjun varjabbli ta' katina ħafifa u katina tqila tal-ġurdien. L-antikorp huwa magħmul permezz ta' koltura ta' suspensjoni ta' ċelluli mammiferi (ovarju tal-ħamster Ċiniż) u ppurifikat bi kromatografija tal-affinità u skambju tal-jon, inklużi inattivazzjoni virali speċifika u proċeduri ta' tneħħija.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Likwidu ċar sa jkangì, bla kulur sa safrani b'pH ta' 5.2 – 5.8 u ożmolalità ta' 300 – 400 mOsmol/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

MabThera huwa indikat f'adulti għal limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL - *Non-Hodgkin's lymphoma*):

MabThera huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti b'limfoma follikulari ta' stadju III-IV li ma kinux ittrattati qabel flimkien ma' kimoterapija.

Terapija ta' manteniment b'MabThera hija indikata għat-trattament ta' pazjenti b'limfoma follikulari li jirrispondu għal terapija ta' induzzjoni.

MabThera huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti b'limfoma mhux ta' Hodgkin taċ-ċellula B kbira mifruxa pożittiva għal CD20 flimkien ma' kimoterapija CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

Għandha tiġi kkunsidrata medikazzjoni minn qabel bi glukokortikoidi jekk MabThera ma jingħatax flimkien ma' kimoterapija li fiha glukokortikoidi.

Požologija

Id-doża rakkomandata tal-formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' MabThera użata għal pazjenti adulti hija injezzjoni taht il-ġilda ta' doża fissa ta' 1400 mg irrispettivament mill-erja tas-superfiċje tal-ġisem tal-pazjent.

Qabel jinbnew injezzjonijiet taht il-ġilda ta' MabThera, il-pazjenti kollha għandhom dejjem jirċievu minn qabel, doża shiħa ta' MabThera permezz ta' infużjoni fil-vini, bl-użu tal-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' MabThera (ara sezzjoni 4.4).

Jekk il-pazjenti ma kinux kapaċi jirċievu doża waħda shiħa ta' infużjoni fil-vini ta' MabThera qabel il-bidla, għandhom ikompli ċ-ċikli sussegwenti bil-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' MabThera sakemm tingħata doża shiħa fil-vini b'suċċess.

Għalhekk, il-bidla għall-formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' MabThera tista' sseħħ biss fit-tieni ċiklu jew f'ċikli sussegwenti ta' trattament.

Huwa importanti li tiċċekkja t-tikketti tal-prodott mediċinal biex jiġi żgurat li l-pazjent qed jingħata l-formulazzjoni (formulazzjoni fil-vini jew taht il-ġilda) u l-qawwa x-xierqa, kif preskritt.

Il-formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' MabThera mhijiex maħsuba għall-ghoti fil-vini u għandha tingħata permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda biss. Il-qawwa ta' 1400 mg hija maħsuba għall-użu taht il-ġilda f'limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL - *non-Hodgkin lymphoma*) biss.

Limfoma follikulari mhux ta' Hodgkin

Terapija kkombinata

Id-doża rakkomandata ta' MabThera flimkien ma' kimoterapija għat-trattament ta' induzzjoni ta' pazjenti b'limfoma follikulari li ma kinux ittrattati minn qabel jew li l-marda tagħhom reġgħet tfaċċat/reżistenti hija: l-ewwel ċiklu bil-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' MabThera b'doża ta' 375 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem, segwit minn ċikli sussegwenti bil-formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' MabThera injettat b'doża fissa ta' 1400 mg f'kull ċiklu għal mhux aktar minn 8 ċikli.

MabThera għandu jingħata fil-Jum 1 ta' kull ċiklu ta' kimoterapija, wara l-ghoti tal-komponent ta' glukokortikoidi tal-kimoterapija jekk applikabbli.

Terapija ta' manteniment

- Limfoma follikulari li ma kinitx ittrattata minn qabel

Id-doża rakkomandata tal-formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' MabThera użata bħala trattament ta' manteniment għal pazjenti b'limfoma follikulari li ma kinitx ittrattata minn qabel li rrispondew għat-trattament ta' induzzjoni hija ta':

1400 mg darba kull xahrejn (li tinbeda xahrejn wara l-aħħar doża tat-terapija ta' induzzjoni) sal-progressjoni tal-marda jew għall-perjodu massimu ta' sentejn (għadd totali ta' 12-il għoti).

- Limfoma follikulari li reġgħet tfaċċat/reżistenti

Id-doża rakkomandata tal-formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' MabThera użata bħala trattament ta' manteniment għal pazjenti b'limfoma follikulari li reġgħet tfaċċat/reżistenti li rrispondew għat-trattament ta' induzzjoni hija ta':

1400 mg darba kull 3 xhur (li tinbeda 3 xhur wara l-aħħar doża tat-terapija ta' induzzjoni) sal-progressjoni tal-marda jew għall-perjodu massimu ta' sentejn (għadd totali ta' 8 għotjiet).

Limfoma mhux ta' Hodgkin taċ-ċellula B kbira mifruxa

MabThera għandu jintuża flimkien ma' kimoterapija CHOP. Id-doża rakkomandata hija: l-ewwel ċiklu, formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' MabThera: 375 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem, segwit minn ċikli sussegwenti bil-formulazzjoni għall-ghoti taħt il-ġilda ta' MabThera injettat b'doża fissa ta' 1400 mg f'kull ċiklu. Total: 8 ċikli.

MabThera jingħata fil-Jum 1 ta' kull ċiklu ta' kimoterapija wara infużjoni fil-vini tal-komponent ta' glukokortikoidi ta' CHOP.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' MabThera ma ġewx determinati flimkien ma' kimoterapiji oħrajn f'limfoma mhux ta' Hodgkin taċ-ċellula B kbira mifruxa.

Aġġustamenti fid-doża waqt it-trattament

Mhux rakkomandat tnaqqis fid-doża ta' MabThera. Meta MabThera jingħata flimkien ma' kimoterapija, għandu jsir tnaqqis fid-doża standard għall-prodotti mediċinali kimoterapewtiċi (ara sezzjoni 4.8).

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' MabThera fit-tfal b'età taħt it-18-il sena ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'età ta' 65 sena jew aktar.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Injezzjonijiet taħt il-ġilda:

Il-formulazzjoni għall-ghoti taħt il-ġilda ta' MabThera 1400 mg għandha tingħata bħala injezzjoni taħt il-ġilda biss, fuq madwar 5 minuti. Il-labra ipodermika tal-injezzjoni għandha titwajjal mas-siringa immedjatament qabel l-ghoti biss biex jiġi evitat il-potenzjal li tinstadd il-labra.

Il-formulazzjoni għall-ghoti taħt il-ġilda ta' MabThera għandha tiġi injettata taħt il-ġilda fil-ħajt addominali u qatt f'żoni fejn il-ġilda tkun ħamra, imbengħla, tuġa', iebsa jew f'żoni fejn ikun hemm ġhads jew ċikatriċi.

M'hemmx data disponibbli dwar l-ghoti tal-injezzjoni f'siti oħra tal-ġisem, għalhekk l-injezzjonijiet għandhom ikunu ristretti għall-ħajt addominali.

Matul il-kors ta' trattament bil-formulazzjoni għall-ghoti taħt il-ġilda ta' MabThera, prodotti mediċinali oħra għall-ghoti taħt il-ġilda preferibbilment għandhom jingħataw f'siti differenti.

Jekk injezzjoni tkun interrotta din tista' titkompla fl-istess sit jew jista' jintuża post ieħor, jekk ikun xieraq.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Infezzjonijiet attivi, severi (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti fi stat immunokompromess ħafna.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

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

L-informazzjoni pprovduta fis-sezzjoni 4.4 hija relatata mal-użu tal-formulazzjoni għall-ġħoti taħt il-ġilda ta' MabThera fl-indikazzjonijiet approvati *Trattamento ta' limfoma mhux ta' Hodgkin (qawwa ta' 1400 mg)* u *Trattamento ta' lewkimja limfocitika kronika (qawwa ta' 1600 mg)*. Għall-informazzjoni relatata mal-indikazzjonijiet l-oħra, jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC tal-formulazzjoni għall-ġħoti fil-vini ta' MabThera.

L-użu tal-formulazzjoni għall-ġħoti taħt il-ġilda ta' MabThera bħala monoterapija f'pazjenti b'limfoma follikulari ta' stadju III-IV li huma kimoreżistenti jew li reġġet tfaċċatilhom il-marda għat-tieni darba jew aktar wara kimoterapija ma jistax jiġi rakkomandat għax is-sigurtà ta' għoti taħt il-ġilda darba fil-ġimgħa ma gietx determinata.

Lewkoencefalopatija multifokali progressiva

L-użu ta' MabThera jista' jkun assoċjat ma' riskju akbar ta' lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati f'intervalli regolari għal kwalunkwe sintomu jew sinjal newroloġiku ġdid jew li jkun qed jaggrava, li jista' jissuġġerixxi PML. Jekk PML tkun issuspettata, aktar dożaġġ għandu jitwaqqaf sakemm PML tiġi eskluża. It-tabib għandu jivvaluta l-pazjent biex jiddetermina jekk is-sintomi humiex indikattivi ta' funzjoni newroloġika hażina, u jekk ikun il-każ, jekk dawn is-sintomi humiex qed jissuġġerixxu possibbiltà ta' PML. Konsultazzjoni ma' newrologu għandha tiġi kkunsidrata bħala klinikament indikata.

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

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

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

Wara rikostituzzjoni tas-sistema immuni f'pazjenti immunokompromessi b'PML, kienu osservati stabbilizzazzjoni jew titjib fir-riżultat. Għadu mhux magħruf jekk skoperta bikrija ta' PML u interruzzjoni ta' terapija b'MabThera jistgħux iwasslu għal stabbilizzazzjoni jew titjib simili fir-riżultat.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni/ġħoti

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

Dan is-sett ta' reazzjonijiet li jinkludi sindrome tar-reħa ta' ċitokina, sindrome tal-lisi tat-tumur u reazzjonijiet anafilattiċi u ta' sensittività eċċessiva huma deskritti hawn taħt. Dawn mhumiex relatati speċifikament mar-rotta tal-ġħoti ta' MabThera u jistgħu jiġu osservati biż-żewġ formulazzjonijiet.

Reazzjonijiet severi relatati mal-infużjoni b'riżultat fatali kienu rrapportati waqt l-użu wara t-tqegħid fis-suq tal-formulazzjoni għall-ġħoti fil-vini ta' MabThera, b'dehra li varjat minn 30 minuta sa saġhtejn wara l-bidu tal-ewwel infużjoni ta' MabThera fil-vini. Dawn kienu kkaratterizzati minn

avvenimenti pulmonari u f'xi każijiet inkludew lisi rapida tat-tumur u karatteristiċi tas-sindrome tal-lisi tat-tumur flimkien ma' deni, tertir, roġha, pressjoni baxxa, urtikarja, anġjoedima u sintomi oħrajn (ara sezzjoni 4.8).

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

Pazjenti li jiżviluppaw sindrome sever tar-reħa ta' ċitokina għandu jkollhom l-infużjoni tagħhom interrotta immedjament (ara sezzjoni 4.2) u għandhom jingħataw trattament sintomatiku aggressiv. Peress li titjib inizjali tas-sintomi kliniċi jista' jkun segwit minn deterjorament, dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sakemm is-sindrome tal-lisi tat-tumur u l-infiltrazzjoni pulmonari jkunu għaddew jew ġew esklużi. Aktar trattament tal-pazjenti wara li s-sinjali u s-sintomi jkunu għaddew għalkollox rari rriżulta f'sindrome tar-reħa ta' ċitokina sever ripetut.

Pazjenti b'piż ta' tumur għoli jew b'numru għoli ($\geq 25 \times 10^9/L$) ta' ċelluli malinni fiċ-ċirkolazzjoni, li jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' sindrome tar-reħa ta' ċitokina sever ħafna, għandhom jiġu ttrattati b'attenzjoni estrema. Dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib ħafna matul l-ewwel infużjoni. Għall-ewwel infużjoni f'dawn il-pazjenti għandu jiġi kkunsidrat l-użu ta' rata ta' infużjoni mnaqqsa jew dożaġġ maqsum fuq jumejn waqt l-ewwel ċiklu u f'kull ċiklu sussegwenti jekk l-għadd ta' limfoċiti jkun għadu $> 25 \times 10^9/L$.

Wara l-ġhoti fil-vini ta' proteini lill-pazjenti kienu rappurtati reazzjonijiet anafilattiċi u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva oħrajn. B'kuntrast mas-sindrome tar-reħa ta' ċitokina, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva veri tipikament isehħu f'temp ta' minuti wara l-bidu tal-infużjoni. Għandhom ikunu disponibbli għall-użu immedjat prodotti mediċinali għat-trattament ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, eż., epinephrine (adrenaline), antistamini u glukokortikoidi, f'każ li jkun hemm reazzjoni allergika waqt l-ġhoti ta' MabThera. Manifestazzjonijiet kliniċi ta' anafilassi jistgħu jidhru simili għal manifestazzjonijiet kliniċi tas-sindrome tar-reħa ta' ċitokina (deskritt aktar 'il fuq). Reazzjonijiet attribwiti għal sensittività eċċessiva kienu rappurtati inqas spiss minn daww attribwiti għar-reħa ta' ċitokina.

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

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

Reazzjonijiet avversi ta' kull tip li għandhom x'jaqsmu mal-infużjoni kienu osservati f'77% tal-pazjenti ttrattati bil-formulazzjoni għall-ġhoti fil-vini ta' MabThera (inkluż is-sindrome tar-reħa ta' ċitokina flimkien ma' pressjoni baxxa u bronkospazmu f'10% tal-pazjenti) ara sezzjoni 4.8. Dawn is-sintomi huma ġeneralment reversibbli bl-interruzzjoni tal-infużjoni ta' MabThera u l-ġhoti ta' mediċina kontra d-deni, antistamina, u xi kultant, ossiġnu, soluzzjoni ta' melħ fil-vini jew bronkodilaturi, u glukokortikoidi jekk meħtieġ. Jekk jogħġbok ara s-sindrome tar-reħa ta' ċitokina hawn fuq għal reazzjonijiet severi.

Reazzjonijiet relatati mal-ġhoti kienu osservati f'sa 50% tal-pazjenti ttrattati bil-formulazzjoni għall-ġhoti taħt il-ġilda ta' MabThera fil-provi kliniċi. Ir-reazzjonijiet li jsehħu fi żmien 24 siegħa wara l-injezzjoni taħt il-ġilda kkonsistew primarjament minn ħakk b'eritema, raxx u reazzjonijiet

fis-sit tal-injezzjonijiet bħal uġiġh, nefha u ħmura u ġeneralment kienu ta' natura ħafifa jew moderata (grad 1 jew 2) u temporanji (ara sezzjoni 4.8).

Reazzjonijiet lokali fil-ġilda kienu komuni ħafna f'pazjenti li jkunu qed jirċievu MabThera taħt il-ġilda fil-provi kliniċi. Sintomi jinkludu wġiġh, nefha, ebusija, emorraġija, eritema, ħakk u raxx (ara sezzjoni 4.8). Xi reazzjonijiet lokali fil-ġilda seħħew aktar minn 24 siegħa wara l-ġhoti taħt il-ġilda ta' MabThera. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet lokali fil-ġilda osservati wara l-ġhoti tal-formulazzjoni għall-ġhoti taħt il-ġilda ta' MabThera kienu ħfief jew moderati u għaddew mingħajr l-ebda trattament speċifiku.

Qabel jinbdeu injezzjonijiet taħt il-ġilda ta' MabThera, il-pazjenti kollha għandhom dejjem jirċievu minn qabel, doża shiħa ta' MabThera permezz ta' infużjoni fil-vini, bl-użu tal-formulazzjoni għall-ġhoti fil-vini ta' MabThera. L-ogħla riskju li sseħħ reazzjoni relatata mal-ġhoti ġeneralment huwa osservat fl-ewwel ċiklu. Bidu tat-terapija b'infużjoni fil-vini ta' MabThera jippermetti mmaniġġjar aħjar tar-reazzjonijiet relatati mal-ġhoti billi titnaqqas jew titwaqqaf l-infużjoni fil-vini.

Jekk il-pazjenti ma kinux kapaċi jirċievu doża waħda shiħa ta' infużjoni fil-vini ta' MabThera qabel il-bidla, għandhom ikomplu ċ-ċikli sussegwenti bil-formulazzjoni għall-ġhoti fil-vini ta' MabThera sakemm tingħata doża shiħa fil-vini b'suċċess. Għalhekk, il-bidla għall-formulazzjoni għall-ġhoti taħt il-ġilda ta' MabThera tista' sseħħ biss fit-tieni ċiklu jew f'ċikli sussegwenti ta' trattament.

Bħal bil-formulazzjoni għall-ġhoti fil-vini, il-formulazzjoni għall-ġhoti taħt il-ġilda ta' MabThera għandha tingħata f'ambjent fejn ikun hemm disponibbli b'mod immedjat faċilitajiet shah ta' risuxxitazzjoni u taħt superviżjoni mill-qrib ta' professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza. Medikazzjoni minn qabel li tikkonsisti minn mediċina għall-uġiġh/kontra d-deni u sustanza antistaminika, dejjem għandha tingħata qabel kull doża tal-formulazzjoni għall-ġhoti taħt il-ġilda ta' MabThera. Medikazzjoni minn qabel bi glukokortikoidi għandha tiġi kkunsidrata wkoll.

Il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal mill-inqas 15-il minuta wara l-ġhoti ta' MabThera taħt il-ġilda. Perjodu itwal għandu mnejn ikun xieraq f'pazjenti b'riskju akbar ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva.

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jikkuntattjaw lit-tabib li qed jittrattahom immedjatament jekk isehħu sintomi li jissuġġerixxu sensittività eċċessiva severa jew sindrome tar-reħa ta' ċitokina fi kwalunkwe ħin wara l-ġhoti tal-prodott mediċinali.

Disturbi fil-qalb

Anġina pectoris, aritmiji kardijaċi bħal ritmu mhux normali u fibrillazzjoni atrijali, insuffiċjenza tal-qalb u/jew infart mijokardjaku seħħew f'pazjenti ttrattati b'MabThera. Għalhekk, pazjenti b'passat ta' mard tal-qalb u/jew kimoterapija kardjotossika għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib.

Tossiċitajiet ematoloġiċi

Għalkemm MabThera bħala monoterapija mhuwiex majelosoppressiv, għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat it-trattament ta' pazjenti b'għadd ta' newtrofili $< 1.5 \times 10^9/L$ u/jew għadd ta' plejtlits $< 75 \times 10^9/L$, peress li l-esperjenza klinika f'din il-popolazzjoni hija limitata. Il-formulazzjoni għall-ġhoti fil-vini ta' MabThera kienet użata f'21 pazjent li kellhom trapjant awtologu tal-mudullun u gruppi f'riskju ohrajn bil-funzjoni tal-mudullun preżumibbilment imnaqqsa mingħajr ma kkawżat majelotossiċità.

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

Infezzjonijiet

Waqg terapija b'MabThera jistgħu jseħħu infezzjonijiet serji, inkluż fatalitajiet (ara sezzjoni 4.8). MabThera m'għandux jingħata lill-pazjenti b'infezzjoni attiva, severa (eż. tuberkużi, sepsis u infezzjonijiet opportunistiċi, ara sezzjoni 4.3).

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

F'pazjenti li kienu qed jirċievu l-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' MabThera kienu rrapportati każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B, inkluż epatite fulminanti b'riżultat fatali. Il-maġġoranza ta' dawn il-pazjenti kienu esposti wkoll għal kimoterapija ċitotossika. Ittestjar għall-virus tal-epatite B (HBV - *Hepatitis B virus*) għandu jsir fil-pazjenti kollha qabel ma jinbeda t-trattament b'MabThera. Tal-inqas dan għandu jinkludi l-istat ta' HBsAg u l-istat ta' HBcAb. Dawn jistgħu jiġu kkumpliementati b'markaturi xierqa oħra skont il-linji gwida lokali. Pazjenti b'marda attiva tal-epatite B m'għandhomx jiġu ttrattati b'MabThera. Pazjenti b'seroloġija pożittiva għall-epatite B (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 tiġi evitata attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B.

Każijiet rari ħafna ta' PML kienu rrapportati waqt l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq tal-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' MabThera f'NHL (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rċeview rituximab flimkien ma' kimoterapija jew bħala parti minn trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici.

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

Ittestjar seroloġiku negattiv falz ta' infezzjonijiet

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

Tilqim

Is-sigurtà ta' tilqim b'vaċċini virali ħajjin, wara terapija b'MabThera ma gietx studjata għall-pazjenti b'NHL u tilqim b'vaċċini virali ħajjin mhuwix rakkomandat. Pazjenti ttrattati b'MabThera jistgħu jirċievu tilqim mhux ħaj; madankollu, ir-rati ta' rispons b'vaċċini mhux ħajjin jistgħu jkunu mnaqqsa. Fi studju mhux randomised, pazjenti b'NHL ta' grad baxx li reġgħet tfaċċat li rċeview il-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' MabThera bħala monoterapija meta mqabbel ma' kontrolli f'saħħithom mhux ittrattati kellhom rata aktar baxxa ta' rispons għal tilqim bl-antigen *recall* tat-tetnu (16% kontra 81%) u n-neoantigen ta' Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4% kontra 69% meta evalwati għal zieda ta' > darbtejn fit-titru tal-antikorpi).

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

Reazzjonijiet fil-ġilda

Kienu rrapportati reazzjonijiet severi fil-ġilda bħal Nekrolisi Tossika tal-Epidermide (Sindrome ta' Lyell) u sindrome ta' Stevens-Johnson, uħud b'riżultat fatali (ara sezzjoni 4.8). F'każ ta' avveniment bħal dan, issuspettat li huwa relatat ma' MabThera, it-trattament għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

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

Attwalment, hemm *data* limitata dwar interazzjonijiet possibbli ta' mediċini ohra ma' MabThera.

L-ghoti flimkien ma' MabThera ma jidhirx li għandu effett fuq il-farmakokinetika ta' fludarabine jew ta' cyclophosphamide. Barra dan, ma kien hemm l-ebda effett evidenti ta' fludarabine u cyclophosphamide fuq il-farmakokinetika ta' MabThera.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

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

Tqala

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

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

Treddigh

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

Fertilità

Studji fuq l-annimali ma żvelaw l-ebda effett ta' ħsara ta' rituximab jew ta' hyaluronidase rikombinanti uman (rHuPH20) fuq l-organi riproduttivi.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-informazzjoni pprovduta f'din is-sezzjoni tappartjeni għall-użu ta' MabThera fl-onkoloġija. Għall-informazzjoni relatata mal-indikazzjonijiet awtoimmuni, jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC tal-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' MabThera.

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Matul il-programm ta' żvilupp, il-profil tas-sigurtà tal-formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' MabThera kien komparabbli ma' dak tal-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini bl-eċċezzjoni ta' reazzjonijiet lokali fil-ġilda. Reazzjonijiet lokali fil-ġilda, inkluż reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni, kienu komuni ħafna f'pazjenti li jkunu qed jirċievu l-formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' MabThera. Fil-prova ta' fażi 3 SABRINA (BO22334), reazzjonijiet lokali fil-ġilda kienu rrapportati f'sa 20% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu MabThera taht il-ġilda. L-aktar reazzjonijiet lokali fil-ġilda komuni fil-grupp ta' MabThera mogħti taht il-ġilda kienu eritema kkawżata mill-injezzjoni (13%), uġiġħ kkawżat mill-injezzjoni (7%), u edima fis-sit tal-injezzjoni (4%). Avvenimenti osservati wara għoti taht il-ġilda kienu ħfief jew moderati, minbarra pazjent wieħed li rrapporta reazzjoni lokali fil-ġilda b'intensità ta' Grad 3 (raxx fis-sit tal-injezzjoni) wara l-ewwel għoti ta' MabThera taht il-ġilda (Ċiklu 2). Reazzjonijiet lokali tal-ġilda ta' kwalunkwe grad fil-grupp ta' MabThera mogħti taht il-ġilda kienu l-aktar komuni matul l-ewwel ċiklu ta' għoti taht il-ġilda (Ċiklu 2), segwit mit-tieni, u l-inċidenza naqset b'injezzjonijiet sussegwenti.

Reazzjonijiet avversi rrapportati bl-użu tal-formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' MabThera

Ir-riskju ta' reazzjonijiet akuti relatati mal-ghoti assoċjati mal-formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' MabThera ġie evalwat f'żewġ provi open-label li kienu jinvolvu pazjenti b'limfoma follikulari matul l-induzzjoni u l-manteniment (SABRINA/BO22334) u matul il-manteniment biss (SparkThera/BP22333). F'SABRINA, reazzjonijiet severi relatati mal-ghoti (grad $\geq$ 3) kienu rrapportati f'żewġ pazjenti (2%) wara l-ghoti tal-formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' MabThera. Dawn l-avvenimenti kienu raxx fis-sit tal-injezzjoni u ħalq xott ta' Grad 3. Fi SparkThera, ma kienet irrappurtata l-ebda reazzjoni severa relatata mal-ghoti.

Reazzjonijiet avversi rrapportati bl-użu tal-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' MabThera

Esperjenza minn limfoma mhux ta' Hodgkin u lewkimja limfocitika kronika

Il-profil ta' sigurtà globali ta' MabThera f'limfoma mhux ta' Hodgkin u CLL huwa bbażat fuq *data* minn pazjenti minn provi kliniċi u minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Dawn il-pazjenti kienu ttrattati b'MabThera bħala monoterapija (bħala trattament ta' induzzjoni jew trattament ta' manteniment wara trattament ta' induzzjoni) jew flimkien ma' kimoterapija.

L-aktar reazzjonijiet avversi osservati b'mod frekwenti f'pazjenti li kienu qed jirċievu MabThera kienu reazzjonijiet relatati mal-infużjoni li waqt l-ewwel infużjoni seħħew fil-magġoranza tal-pazjenti. L-inċidenza ta' sintomi relatati mal-infużjoni naqset b'mod sostanzjali waqt l-infużjonijiet ta' wara u kienet inqas minn 1% wara tmien dożi ta' MabThera.

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

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

- Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (inkluż sindrome tar-reġa ta' ċitokina, sindrome tal-lisi tat-tumur), ara sezzjoni 4.4.
- Infezzjonijiet, ara sezzjoni 4.4.
- Disturbi kardjovaskulari, ara sezzjoni 4.4.

Reazzjonijiet avversi serji oħra rrapportati jinkludu attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B u PML (ara sezzjoni 4.4.)

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi rrapportati b'MabThera waħdu jew flimkien ma' kimoterapija huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 1. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala komuni ħafna (< 1/10), komuni ($\geq$ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni ($\geq$ 1/1,000 sa < 1/100), rari ($\geq$ 1/10,000 sa < 1/1000), rari ħafna (< 1/10,000) u mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli). F'kull sezzjoni

ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji mnizzla l-ewwel.

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi rrappurtati fil-provi kliniċi jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq f'pazjenti li għandhom il-marda NHL u CLL ittrattati b'MabThera bħala monoterapija/manteniment jew flimkien ma' kimoterapija

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux maghrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	infezzjonijiet ikkawżati minn batterja, infezzjonijiet ikkawżati minn virus, *brankite	sepsis, *pnewmonja, *infezzjoni bid-deni, *herpes zoster, *infezzjoni fl-apparat respiratorju, infezzjoni kkawżata minn fungus, infezzjonijiet b'etjoloġija mhux maghrufa, *brankite akuta, *sinožite, epatite B ¹		infezzjoni serja kkawżata minn virus ²		meningoencefalit e enterovirali ^{2,3}
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	newtropenija, lewkoopienija, *newtropenija bid-deni, *tromboċitopenija	anemija, *panċitopenija, *granuloċitopenija	disturbi fil-koagulazzjoni, anemija aplastika, anemija emolitika, limfadenopatiġja		żieda temporanja fil-livelli ta' IgM fis-serum ⁴	newtropenija ttardjata ⁴
Disturbi fis-sistema immuni	reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ⁵ , angjoedima	sensittività eċċessiva		anafilassi	sindrome tal-lisi tat-tumur, sindrome tar-reha ta' ċitokina ⁵ , marda tas-serum	tromboċitopenija akuta riversibbli relatata mal-infużjoni ⁵
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		ipergliċemija, tnaqqis fil-piż, edima periferali, edima fil-wiċċ, żieda fl-LDH, ipokalcimja				
Disturbi psikjatriċi			depressjoni, nervi			
Disturbi fis-sistema nervuża		parestesija, ipoestesija, aġitazzjoni, nuqqas ta' rqaq, vażodilatazzjoni, sturdament, ansjetà	disġewsja		newropatija periferali, paralisi tan-nerv tal-wiċċ ⁶	newropatija fil-kranju, telf ta' sensi oħra ⁶
Disturbi fl-ghajnejn		disturb fid-dmugħ, konguntivite			telf sever tal-vista ⁶	

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux maghrufa
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		żanżin fil-widnejn, uġiġh fil-widnejn				telf tas-smiġh ⁶
Disturbi fil-qalb		*infart mijokardijaku ^{5, 7} , aritmija, *fibrillazzjoni atriġali, takikardija, *disturb fil-qalb	*insuffiċjenza tal-ventriklutax-xelluġ, *takikardija supraventrikulari, *takikardija ventrikulari, *anġina, *iskemija mijokardijaka, bradikardija	disturbi kardijaċi severi ^{5, 7}	insuffiċjenza tal-qalb ^{5, 7}	
Disturbi vaskulari		pressjoni għolġa, pressjoni ortostatika baxxa, pressjoni baxxa			vaskulite (primarjament fil-ġilda), vaskulite lewkoċitoklastika	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		bronkospazmu ⁵ , marda respiratorġa, uġiġh fis-sider, qtuġh ta' nifs, żieda fis-sogħla, rinite	ażżma, bronkolite obliterans, disturb fil-pulmun, ipoxġa	marda tal-interstizju tal-pulmun ⁸	insuffiċjenza respiratorġa ⁵	infiltazzjoni fil-pulmun
Disturbi gastrointestinali	tqalligh	rimettar, diġarea, uġiġh addominali, disfagġa, stomatite, stitikezza, dispepsġa, anoressġa, irritazzjoni fil-ġriżmejn	tkabbir tal-addome		perforazzjoni gastrointestinali ⁸	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	ħakk, raxx, *alopeċġa	urtikarġa, għaraq, għaraq billeġl, *disturb fil-ġilda			reazzjonijiet bl-imsiemer severi fil-ġilda, Sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi tossika tal-epidermide (Sindrome ta' Lyell) ⁸	
Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi		ipertonġa, mijalġġa, artralġġa, uġiġh fid-dahar, uġiġh fl-ghonq, uġiġh				
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarġa					insuffiċjenza tal-kliewi ⁵	

Klassi tas-Sistemi u tal-Organ MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux maghrufa
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	deni, dehxa ta' bard u, astenja, uġiġh ta' ras	uġiġh tat-tumur, fwawar, thossok ma tiflahx, sindrome ta' rih, ⁺ gheja, ⁺ rogħda, ⁺ insuffiċjenza ta' hafna organi ⁵	uġiġh fis-sit tal-infużjoni			
Investigazzjonijiet	livelli mnaqqsa ta' IgG					

Għal kull terminu, l-għadd tal-frekwenza kien ibbażat fuq reazzjonijiet ta' kull grad (minn hġief sa severi), hġief għat-termini mmarkati b'“+” fejn l-għadd tal-frekwenza kien ibbażat biss fuq reazzjonijiet severi (kriterji komuni tat-tossiċità ta' NCI ta' ≥ grad 3). Hija rrappurtata biss l-ogħla frekwenza osservata fil-provi

¹ tinkludi attivazzjoni mill-ġdid u infezzjonijiet primarji; frekwenza bbażata fuq kors ta' R-FC f'CLL li reġghet tfaċċat/reżistenti

² ara wkoll is-sezzjoni infezzjoni hawn taht

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

⁴ ara wkoll is-sezzjoni reazzjonijiet ematoloġiċi avversi hawn taht

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

⁶ sinjali u sintomi ta' newropatija fil-kranju. Sehħew fi żminijiet differenti sa diversi xhur wara t-tmiem ta' terapija b'MabThera

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

⁸ inkluz każijiet fatali

It-termini li ġejjin kienu rrappurtati bħala reazzjonijiet avversi waqt provi kliniċi, iżda kienu rrappurtati b'incidenza simili jew aktar baxxa fil-gruppi b'MabThera meta mqabbla mal-gruppi ta' kontroll: ematotossiċità, infezzjoni newtopenika, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, disturb fis-sensi, deni.

Sinjali u sintomi li jissuġġerixxu reazzjoni relatata mal-infużjoni kienu rrappurtati f'aktar minn 50% tal-pazjenti fi provi kliniċi li jinvolvu l-formulazzjoni għall-ġħoti fil-vini ta' MabThera, u fil-biċċa l-kbira kienu osservati waqt l-ewwel infużjoni, ġeneralment fl-ewwel siegħa sa sagħtejn. Dawn is-sintomi fil-biċċa l-kbira kienu jinkludu deni, dehxa ta' bard u tertir. Sintomi oħra kienu jinkludu fwawar, angjoedima, bronkospazmu, rimettar, tqalligħ, urtikarja/raxx, gheja, uġiġh ta' ras, irritazzjoni fil-griżmejn, rinite, ħakk, uġiġh, takikardija, pressjoni għolja, pressjoni baxxa, qtugħ ta' nifs, dispepsja, astenja u karatteristiċi tas-sindrome tal-lisi tat-tumur. Reazzjonijiet severi relatati mal-infużjoni (bħal bronkospazmu, pressjoni baxxa) sehħew f'mhux aktar minn 12% tal-każijiet. Reazzjonijiet oħra rrappurtati f'xi każijiet kienu infart mijokardijaku, fibrillazzjoni atrijali, edima pulmonari u trombocitopenija reversibbli akuta. Aggravar ta' kondizzjonijiet tal-qalb eżistenti minn qabel bħal angina pectoris jew insuffiċjenza kongestiva tal-qalb jew disturb kardijaċi severi (insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardijaku, fibrillazzjoni atrijali), edima pulmonari, insuffiċjenza ta' hafna organi, sindrome tal-lisi tat-tumur, sindrome tar-reha ta' ċitokina, insuffiċjenza tal-kliewi, u insuffiċjenza respiratorja kienu rrappurtati bi frekwenza aktar baxxa jew bi frekwenza mhux maghrufa. L-incidenza ta' sintomi relatati mal-infużjoni naqset b'mod sostanzjali b'infużjonijiet fil-vini ta' wara u sehħet f'<1% tal-pazjenti mat-tmien ċiklu ta' trattament bi (li fih) MabThera.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Infezzjonijiet

MabThera jikkaguna tnaqqis taċ-ċellula B f'madwar 70-80% tal-pazjenti, iżda kien assoċjat ma' tnaqqis fl-immunoglobulini fis-serum f'minoranza ta' pazjenti biss.

Infezzjonijiet lokalizzati kkawżati minn kandida kif ukoll Herpes zoster kienu rrappurtati f'incidenza oġħla fil-grupp tal-istudji randomised li kien fih MabThera. Infezzjonijiet severi kienu rrappurtati f'madwar 4% tal-pazjenti ttrattati b'MabThera bħala monoterapija. Frekwenzi globalment oġħla ta' infezzjonijiet, inkluz infezzjonijiet ta' grad 3 jew 4, kienu osservati waqt trattament ta' manteniment b'MabThera sa sentejn meta mqabbla ma' osservazzjoni. Ma kienx hemm tossiċità kumulattiva

f'termini ta' infezzjonijiet irrappurtati matul perjodu ta' trattament ta' sentejn. Barra dan, infezzjonijiet virali serji ohra, ġodda, b'attivazzjoni mill-ġdid jew b'aggravar, li wħud minnhom kienu fatali, kienu rrappurtati bi trattament b'MabThera. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rċew MabThera flimkien ma' kimoterapija jew bħala parti minn trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici. Eżempji ta' dawn l-infezzjonijiet virali serji huma infezzjonijiet ikkawżati mill-virus tal-herpes (Cytomegalovirus, Virus tal-Varicella Zoster u Virus tal-Herpes Simplex), virus JC (PML), enterovirus (meningoencefalite) u virus tal-epatite C (ara sezzjoni 4.4). Fi provi kliniċi kienu rrappurtati wkoll każijiet ta' PML fatali li seħħew wara l-progressjoni tal-marda u trattament mill-ġdid. Kienu rrappurtati każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B, li l-maġġoranza tagħhom seħħew f'pazjenti li rċew MabThera flimkien ma' kimoterapija ċitotossika. Progressjoni ta' sarkoma ta' Kaposi kienet osservata f'pazjenti esposti għal MabThera b'sarkoma ta' Kaposi eżistenti minn qabel. Dawn il-każijiet seħħew f'indikazzjonijiet mhux approvati u l-maġġoranza tal-pazjenti kienu pożittivi għall-HIV.

Reazzjonijiet ematoloġiċi avversi

Fi provi kliniċi b'monoterapija ta' MabThera mogħtija għal 4 ġimgħat, anormalitajiet ematoloġiċi seħħew f'minoranza ta' pazjenti u ġeneralment kienu ħfief u reversibbli. Newtopenija severa (grad 3/4) kienet irrappurtata f'4.2%, anemija f'1.1% u tromboċitopenija f'1.7% tal-pazjenti. Matul trattament ta' manteniment b'MabThera għal perjodu sa sentejn, lewkopenija (5% kontra 2%, grad 3/4) u newtopenija (10% kontra 4%, grad 3/4) kienu rrappurtati b'inċidenza oghla meta mqabbel ma' osservazzjoni. L-inċidenza ta' tromboċitopenija kienet baxxa (<1%, grad 3/4) u ma kinitx differenti bejn il-gruppi ta' trattament. Matul il-kors ta' trattament fi studji b'MabThera flimkien ma' kimoterapija, lewkopenija ta' grad 3/4 (R-CHOP 88% kontra CHOP 79%), newtopenija (R-CVP 24% kontra CVP 14%; R-CHOP 97% kontra CHOP 88%), ġeneralment kienu rrappurtati bi frekwenzi oghla meta mqabbel ma' kimoterapija biss. Madankollu, l-inċidenza oghla ta' newtopenija f'pazjenti ttrattati b'MabThera u kimoterapija ma kinitx assoċjata ma' inċidenza oghla ta' infezzjonijiet u infestazzjonijiet meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati b'kimoterapija biss. Ma kienx hemm differenzi rrappurtati fl-inċidenza ta' anemija. Kienu rrappurtati xi każijiet ta' newtopenija ttardjata li seħħew aktar minn erba' ġimgħat wara l-aħħar infużjoni ta' MabThera.

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

Reazzjonijiet kardjovaskulari avversi

Reazzjonijiet kardjovaskulari waqt provi kliniċi b'monoterapija ta' MabThera kienu rrappurtati fi 18.8% tal-pazjenti u l-aktar avvenimenti rrappurtati b'mod frekwenti kienu pressjoni baxxa u pressjoni għolja. Waqt l-infużjoni kienu rrappurtati każijiet ta' aritmija ta' grad 3 jew 4 (inkluż takikardija ventrikulari u supraventrikulari) u aġina pectoris. Waqt trattament ta' manteniment, l-inċidenza ta' disturbi kardijaċi ta' grad 3/4 kienet komparabbli bejn pazjenti ttrattati b'MabThera u l-osservazzjoni. Avvenimenti kardijaċi kienu rrappurtati bħala reazzjonijiet avversi serji (inkluż fibrillazzjoni atrijali, infart mijokardijaku, insuffiċjenza tal-ventrikl tax-xellug, iskemija mijokardijaka) fi 3% tal-pazjenti ttrattati b'MabThera meta mqabbla ma' <1% b'osservazzjoni. Fi studji li vvalutaw MabThera flimkien ma' kimoterapija, l-inċidenza ta' aritmiji kardijaċi ta' grad 3 u 4, l-aktar aritmiji supraventrikolari bħal takikardija u ritmu mhux normali/fibrillazzjoni atrijali, kienu oghla fil-grupp ta' R-CHOP (14-il pazjent, 6.9%) meta mqabbel mal-grupp ta' CHOP (3 pazjenti, 1.5%). Dawn l-aritmiji kollha seħħew fil-kuntast ta' infużjoni ta' MabThera jew kienu assoċjati ma' kondizzjonijiet li jippredisponu bħal deni, infezzjoni, infart mijokardijaku akut jew mard respiratorju u kardjovaskulari eżistenti minn qabel. Ma kienet osservata l-ebda differenza bejn il-grupp ta' R-CHOP u dak ta' CHOP fl-inċidenza ta' avvenimenti kardijaċi ohra ta' grad 3 u 4 inkluż insuffiċjenza tal-qalb, mard mijokardijaku u manifestazzjonijiet tal-marda tal-arterji koronarji.

Sistema respiratorja

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

Disturbi newroloġiċi

Waqf il-perjodu ta' trattament (fażi ta' trattament ta' induzzjoni li tinkludi R-CHOP għal mhux aktar minn tmien ċikli), erba' pazjenti (2%) ittrattati b'R-CHOP, kollha b'fatturi ta' riskju kardjovaskulari, kellhom inċidenti ċerebrovaskulari tromboemboliċi waqt l-ewwel ċiklu ta' trattament. Ma kienx hemm differenza bejn il-gruppi ta' trattament fl-inċidenza ta' avvenimenti tromboemboliċi oħra. B'kuntra, tliet pazjenti (1.5%) fil-grupp ta' CHOP kellhom avvenimenti ċerebrovaskulari li kollha seħħew waqt il-perjodu ta' segwitu.

Kienu rrapportati każijiet ta' sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*) / sindrome ta' lewkoenċefalopatija posterjuri reversibbli (RPLS - *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*). Sinjali u sintomi kienu jinkludu disturbi fil-vista, uġiġħ ta' ras, aċċessjonijiet u bidla fl-istat mentali, bi jew mingħajr pressjoni għolja assoċjata. Dijanjosi ta' PRES/RPLS teħtieġ konferma permezz ta' immaġini tal-moħħ. Il-każijiet irrapportati kellhom fatturi ta' riskju rikonoxxuti għal PRES/RPLS, inkluż il-marda sottostanti tal-pazjent, pressjoni għolja, terapija immunosoppressiva u/jew kimoterapija.

Disturbi gastrointestinali

Perforazzjoni gastrointestinali li f'xi każijiet wasslet għall-mewt kienet osservata f'pazjenti li rċewew MabThera għat-trattament ta' limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL - *Non-Hodgkin's lymphoma*). Fil-maġġoranza ta' dawn il-każijiet, MabThera nġhata flimkien ma' kimoterapija.

Livelli ta' IgG

Fil-prova klinika li vvalutat trattament ta' manteniment b'MabThera f'limfoma follikulari li reġġhet tfaċċat/reżistenti, livelli medjana ta' IgG kien taħt il-limitu ta' taħt tan-normal (LLN - *lower limit of normal*) (< 7 g/L) wara trattament ta' induzzjoni kemm fil-grupp ta' osservazzjoni kif ukoll f'dak ta' MabThera. Fil-grupp ta' osservazzjoni, il-livell medjan ta' IgG sussegwentement żdied sa 'l fuq mil-LLN, iżda baqa' kostanti fil-grupp ta' MabThera. Il-proporzjon ta' pazjenti b'livelli ta' IgG taħt l-LLN kien ta' madwar 60% fil-grupp ta' MabThera tul il-perjodu ta' trattament ta' sentejn, filwaqt li naqas fil-grupp ta' osservazzjoni (36% wara sentejn).

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

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

Sottopopolazzjonijiet ta' pazjenti - monoterapija ta' MabThera

Anzjani (65 sena u akbar):

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

Bulky disease:

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

Trattament mill-ġdid:

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

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-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Esperjenza limitata b'doži oghla mid-doża approvata tal-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' MabThera hija disponibbli minn provi kliniċi fuq il-bnedmin. L-oghla doża fil-vini ta' MabThera ttestjata fil-bnedmin s'issa hija ta' 5000 mg (2250 mg/m²), ittestjata f' studju b'żieda gradwali fid-doża f'pazjenti b'CLL. Ma kien identifikat l-ebda sinjal ieħor ta' sigurtà.

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

Tliet pazjenti fil-prova tal-formulazzjoni għall-ghoti taħt il-ġilda ta' MabThera SABRINA (BO22334), involontarjament ingħataw il-formulazzjoni għall-ghoti taħt il-ġilda permezz ta' għoti fil-vini sa doża massima ta' rituximab ta' 2780 mg bl-ebda effett mhux mixtieq.

Pazjenti li jkollhom esperjenza ta' doża eċċessiva jew żbalji fl-ghoti tal-medikazzjoni għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib.

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Il-formulazzjoni għall-ghoti taħt il-ġilda ta' MabThera fiha hyaluronidase rikombinanti uman (rHuPH20), enzima użata biex iżżid it-tixrid u l-assorbiment ta' sustanzi mogħtija flimkien meta jingħata taħt il-ġilda.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Rituximab jintrabat speċifikament mal-antigen trasmembraniku, CD20, fosfoproteina mhux glikosilata, li jinsab fuq limfoċiti pre-B u B maturi. L-antigen huwa espress fuq >95% tal-limfomi mhux ta' Hodgkin taċ-ċellula B.

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

Il-parti Fab ta' rituximab tintrabat mal-antigen CD20 fuq il-limfoċiti B u l-parti Fc tista' tirrekluta funzjonijiet ta' *effector* immuni biex timmedja lisi taċ-ċellula B. Il-mekkaniżmi possibbli tal-lisi taċ-ċelluli medjati minn *effector* jinkludu ċitotossicità dipendenti fuq il-komplement (CDC - *complement-dependent cytotoxicity*) li tirriżulta minn irbit ta' C1q, u ċitotossicità ċellulari dipendenti fuq l-antikorpi (ADCC - *antibody-dependent cellular cytotoxicity*) medjata minn riċettur Fcγ wiehed jew aktar li jinsabu fuq il-wiċċ ta' granuloċiti, makrofaġi u ċelluli NK. L-irbit ta' rituximab mal-antigen CD20 fuq il-limfoċiti B intwera wkoll li jwassal għall-mewt taċ-ċelluli permezz ta' apoptosi.

Effetti farmakodinamiċi

L-għadd ta' ċelluli B periferali niżel taħt in-normal wara t-tehid tal-ewwel doża kompluta ta' MabThera. F'pazjenti ttrattati għal tumuri ematoloġiċi malinni, l-irkupru taċ-ċelluli B beda f' żmien

6 xhur mit-trattament u ġeneralment reġa' lura għal-livelli normali fi żmien 12-il xahar wara li tlestiet it-terapija, għalkemm f'xi pazjenti dan jista' jidm aktar (sa żmien medjan ta' rkupru ta' 23 xahar wara terapija ta' induzzjoni). F'pazjenti li għandhom artrite reumatika, tnaqqis immedjat taċ-ċelluli B fid-demmi periferali kien osservat wara żewġ infużjonijiet ta' 1000 mg MabThera separati b'intervall ta' 14-il ġurnata. L-għadd ta' ċelluli B fid-demmi periferali jibda jiżdied mill-Ġimgħa 24 u evidenza ta' popolazzjoni mill-ġdid hija osservata fil-maġġoranza tal-pazjenti sal-Ġimgħa 40, kemm jekk MabThera ngħata bħala monoterapija kif ukoll jekk ingħata flimkien ma' methotrexate.

Effikaċja klinika u sigurtà

Effikaċja klinika u sigurtà tal-formulazzjoni għall-għoti taht il-ġilda ta' MabThera f'limfoma mhux ta' Hodgkin

L-effikaċja klinika u s-sigurtà tal-formulazzjoni għall-għoti taht il-ġilda ta' MabThera f'limfoma mhux ta' Hodgkin huma bbażati fuq *data* minn prova klinika ta' fażi III (SABRINA BO22334) f'pazjenti b'limfoma follikulari (FL - *follicular lymphoma*) u prova ta' fażi Ib ta' sejba tad-doża/konferma tad-doża (SparkThera BP22333) f'pazjenti b'FL. Ir-riżultati mill-prova BP22333 huma ppreżentati f'sezzjoni 5.2.

Prova BO22334 (SABRINA)

Saret prova ta' fażi III f'żewġ stadji, internazzjonali, b'aktar minn centru wieħed, randomised, ikkontrollata u open-label f'pazjenti b'limfoma follikulari mhux ittrattata minn qabel, biex tinvestiga n-nuqqas ta' inferjorità tal-profil farmakokinetiku, flimkien mal-effikaċja u s-sigurtà tal-formulazzjoni għall-għoti taht il-ġilda ta' MabThera flimkien ma' CHOP jew CVP kontra l-formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta' MabThera flimkien ma' CHOP jew CVP.

L-għan tal-ewwel stadju kien li jistabbilixxi d-doża għall-għoti taht il-ġilda ta' rituximab li rriżultat f'livelli C_{trough} fis-serum tal-formulazzjoni għall-għoti taht il-ġilda ta' MabThera komparabbli meta mqabbla mal-formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta' MabThera, meta mogħti bħala parti mit-trattament ta' induzzjoni kull 3 ġimgħat (ara sezzjoni 5.2). Fl-ewwel stadju ġew irreġistrati pazjenti li ma kinux ittrattati qabel ($n=127$) b'Limfoma Follikulari (FL - *Follicular Lymphoma*) pożittiva għal CD20 ta' Grad 1, 2 jew 3a.

L-għan tat-tieni stadju kien li tiġi pprovduta *data* addizzjonali dwar l-effikaċja u s-sigurtà għal rituximab mogħti taht il-ġilda meta mqabbel ma' rituximab fil-vini bl-użu tad-doża għall-għoti taht il-ġilda ta' 1400 mg stabbilita fl-ewwel stadju. Pazjenti li ma kinux ittrattati qabel b'Limfoma Follikulari pożittiva għal CD20 ta' Grad 1, 2 jew 3a ($n=283$) kienu rreġistrati fit-tieni stadju.

Id-disinn globali tal-prova kien identiku fost iż-żewġ stadji u l-pazjenti kienu randomised fiż-żewġ gruppi ta' trattament li ġejjin:

- Formulazzjoni għall-għoti taht il-ġilda ta' MabThera ($n=205$): l-ewwel ċiklu ta' formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta' MabThera u 7 ċikli ta' formulazzjoni għall-għoti taht il-ġilda ta' MabThera flimkien ma' sa 8 ċikli ta' kimoterapija CHOP jew CVP mogħtija kull 3 ġimgħat. Il-formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta' MabThera kienet użata fid-doża standard ta' 375 mg/m^2 tal-erja tas-superfiċe tal-ġisem. Il-formulazzjoni għall-għoti taht il-ġilda ta' MabThera ngħatat b'doża fissa ta' 1400 mg. Pazjenti li kisbu mill-inqas rispons parzjali (PR - *partial response*) tkomplew fuq terapija ta' manteniment bil-formulazzjoni għall-għoti taht il-ġilda ta' MabThera darba kull 8 ġimgħat għal 24 xahar.
- Formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta' MabThera ($n=205$): 8 ċikli ta' formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta' MabThera flimkien ma' sa 8 ċikli ta' kimoterapija CHOP jew CVP mogħtija kull 3 ġimgħat. Il-formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta' MabThera kienet użata fid-doża standard ta' 375 mg/m^2 . Pazjenti li kisbu mill-inqas PR tkomplew fuq terapija ta' manteniment bil-formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta' MabThera darba kull 8 ġimgħat għal 24 xahar.

Ir-riżultati ewlenin tal-effikaċja għall-analiżi miġbura ta' 410 pazjenti f' SABRINA stadji 1 u 2 huma murija fit-Tabella 2.

Tabella 2 Riżultati tal-effikaċja għal SABRINA (BO22334) (Popolazzjoni b'Intenzjoni li Tiġi Ttrattata)

		Stadji 1 & 2 miġbura f'daqqa N = 410	
		Formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' rituximab (n = 205)	Formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' rituximab (n = 205)
ORR^a	Stima f'punt ta' hin	84.9% (n = 174)	84.4% (n = 173)
	CI ta' 95%	[79.2%, 89.5%]	[78.7%, 89.1%]
CRR	Stima f'punt ta' hin	31.7% (n = 65)	32.2% (n = 66)
	CI ta' 95%	[25.4%, 38.6%]	[25.9%, 39.1%]
PFS^b	Proporzjon b'avveniment ta' PFS	34.6% (n = 71)	31.7% (n = 65)
	Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.90 [0.64%, 1.26%]	

ORR – Rata ta' Rispons Globali

CRR – Rata ta' Rispons Komplut

PFS – Sopravivenza Minghajr Progressjoni (proporzjon b'avveniment, progressjoni/irkadar tal-marda jew mewt minn kwalunkwe kawża)

^a – fi tmiem l-Induzzjoni

^b – fiż-żmien tal-analiżi finali (segwitu medjan ta' 58 xahar)

Analizi esploratorja wriet li rati ta' rispons fost sottogruppi ta' BSA, kimoterapija u sess ma kinux differenti b'mod notevoli mill-popolazzjoni ITT.

Immunogeniċità

Data mill-programm ta' żvilupp tal-formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' MabThera tindika li l-formazzjoni ta' antikorpi kontra rituximab wara għoti taht il-ġilda hija komparabbli ma' dik osservata wara għoti fil-vini. Fil-prova SABRINA (BO22334) l-inċidenza ta' antikorpi kontra rituximab indotti/imsaħħa mit-trattament kienet baxxa u simili fil-gruppi ta' għoti fil-vini u ta' għoti taht il-ġilda (1.9% kontra 2%, rispettivament). L-inċidenza ta' antikorpi kontra rHuPH20 indotti/imsaħħa mit-trattament kienet ta' 8% fil-grupp ta' għoti fil-vini meta mqabbla ma' 15% fil-grupp ta' għoti taht il-ġilda, u hadd mill-pazjenti li kienu pożittivi għal antikorpi kontra rHuPH20 ma kien pożittiv għal antikorpi li jinnewtralizzaw.

Il-proporzjon globali ta' pazjenti li nstab li għandhom antikorpi kontra rHuPH20 ġeneralment baqa' kostanti matul il-perjodu ta' segwitu fiż-żewġ koorti. Ir-rilevanza klinika tal-iżvilupp ta' antikorpi kontra rituximab jew ta' antikorpi kontra rHuPH20 wara trattament bil-formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' MabThera mhix magħrufa.

Ma kien hemm l-ebda impatt evidenti tal-preżenza ta' antikorpi kontra rituximab jew kontra rHuPH20 fuq is-sigurtà jew l-effikaċja.

Effikaċja klinika u sigurtà ta' MabThera konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni f'limfoma mhux ta' Hodgkin

Limfoma follikulari

Trattament tal-bidu flimkien ma' kimoterapija

Fi prova open-label u randomised, total ta' 322 pazjent b'limfoma follikulari li ma kinux ittrattati qabel kienu randomised biex jirċievu kimoterapija CVP (cyclophosphamide 750 mg/m², vincristine 1.4 mg/m² sa massimu ta' 2 mg fil-Jum 1, u prednisolone 40 mg/m²/jum fil-Jiem 1-5) kull 3 ġimgħat għal 8 ċikli jew MabThera 375 mg/m² flimkien ma' CVP (R-CVP). MabThera ngħata fl-ewwel jum ta' kull ċiklu ta' trattament. Total ta' 321 pazjent (162 R-CVP, 159 CVP) irċewew it-terapija u ġew analizzati għall-effikaċja. Is-segwitu medjan għall-pazjenti kien ta' 53 xahar. R-CVP wassal għal benefiċċju sinifikanti fuq CVP għall-punt finali primarju, iż-żmien sa 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 oghla b'mod sinifikanti ($p < 0.0001$ test Chi-Square) fil-grupp ta' R-CVP (80.9%) milli fil-grupp ta' CVP (57.2%). Trattament b'R-CVP tawwal b'mod sinifikanti ż-żmien sal-progressjoni tal-marda jew sal-mewt meta mqabbel ma' CVP, bi 33.6 xhur u 14.7 xhur, rispettivament ($p < 0.0001$, test log-rank). It-tul medjan ta' rispons kien ta' 37.7 xhur fil-grupp ta' R-CVP u ta' 13.5 xhur fil-grupp ta' CVP ($p < 0.0001$, test log-rank).

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

Riżultati minn tliet provi randomised oħra bl-użu ta' MabThera flimkien ma' kors ta' kimoterapija barra minn CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferon- α) ukoll urew titjib sinifikanti fir-rati ta' rispons, fil-parametri li huma dipendenti mill-hin kif ukoll fis-sopravivenza globali. Riżultati ewlenin mill-erba' provi kollha huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 3.

Tabella 3 Sommarju ta' riżultati ewlenin minn erba' provi randomised ta' fażi III li vvalutaw il-benefiċċju ta' MabThera ma' korsijiet differenti ta' kimoterapija f'limfoma follikulari

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

EFS – Sopravivenza Mingħajr Avveniment

TTP – Żmien sa progressjoni jew mewt

PFS – Sopravivenza Mingħajr Progressjoni

TTF – Żmien sal-Falliment tat-Trattament

Rati ta' OS – rati ta' sopravivenza fiż-żmien tal-analiżi

Terapija ta' manteniment

Limfoma follikulari mhux ittrattata minn qabel

Fi prova prospettiva, open-label, internazzjonali, b'aktar minn ċentru wieħed, ta' fażi III, 1193 pazjent b'limfoma follikulari avanzata mhux ittrattata minn qabel irċewew 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 kienu randomised għal terapija ta' manteniment b'MabThera (n=505) jew għal osservazzjoni (n=513). Iż-żewġ gruppi ta' trattament kienu bbilanċjati tajjeb rigward il-karatteristiċi u l-istat tal-marda fil-linja bażi. Trattament ta' manteniment b'MabThera kien jikkonsisti minn infużjoni waħda ta' MabThera ta' 375 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-gisem mogħtija kull xahrejn sal-progressjoni tal-marda jew għal perjodu massimu ta' sentejn.

L-analiżi primarja speċifikata minn qabel twettqet fi żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 25 xahar wara r-randomisation, f'pazjenti b'limfoma follikulari mhux ittrattata minn qabel, terapija ta' manteniment b'MabThera wasslet għal titjib klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti fil-punt finali primarju ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*) evalwata mill-investigatur meta mqabbla ma' osservazzjoni (Tabella 4).

Kien osservat ukoll benefiċċju sinifikanti minn trattament ta' manteniment b'MabThera għall-punti finali sekondarji ta' sopravivenza mingħajr avvenimenti (EFS - *event-free survival*), żmien sat-trattament li jmiss kontra l-limfoma (TNLT - *time to next anti-lymphoma treatment*), żmien sal-kimoterapija li jmiss (TNCT - *time to next chemotherapy*) u rata ta' rispons globali (ORR - *overall response rate*) fl-analiżi primarja (Tabella 4).

Data mis-segwitu estiż ta' pazjenti fl-istudju (segwitu medjan ta' 9 snin) ikkonfermat il-benefiċċju fit-tul ta' terapija ta' manteniment b'MabThera f'termini ta' PFS, EFS, TNLT u TNCT (Tabella 4).

Tabella 4 Sommarju tar-riżultati tal-effikaċja għal manteniment b'MabThera kontra osservazzjoni fl-analiżi primarja ddefinita mill-protokoll u wara segwitu medjan ta' 9 snin (analizi finali)

	Analizi primarja (FU medjan: 25 xahar)		Analizi finali (FU medjan: 9.0 snin)	
	Osservazzjoni N=513	MabThera N=505	Osservazzjoni N=513	MabThera N=505
Effikaċja primarja				
Sopravivenza mingħajr progressjoni (medjana)	NR	NR	4.06 snin	10.49 sena
valur p log-rank	<0.0001		<0.0001	
proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.50 (0.39, 0.64)		0.61 (0.52, 0.73)	
tnaqqis tar-riskju	50%		39%	
Effikaċja sekondarja				
Sopravivenza globali (medjana)	NR	NR	NR	NR
valur p log-rank	0.7246		0.7948	
proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.89 (0.45, 1.74)		1.04 (0.77, 1.40)	
tnaqqis tar-riskju	11%		-6%	
Sopravivenza mingħajr avveniment (medjana)	38 xahar	NR	4.04 snin	9.25 sena
valur p log-rank	<0.0001		<0.0001	
proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.54 (0.43, 0.69)		0.64 (0.54, 0.76)	
tnaqqis tar-riskju	46%		36%	
TNLT (medjan)	NR	NR	6.11-il sena	NR
valur p log-rank	0.0003		<0.0001	
proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.61 (0.46, 0.80)		0.66 (0.55, 0.78)	
tnaqqis tar-riskju	39%		34%	
TNCT (medjan)	NR	NR	9.32 sena	NR
valur p log-rank	0.0011		0.0004	
proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.60 (0.44, 0.82)		0.71 (0.59, 0.86)	
tnaqqis tar-riskju	40%		39%	
Rata ta' rispons globali*	55%	74%	61%	79%
valur p minn test chi-squared	<0.0001		<0.0001	
proporzjon ta' probabbiltà (CI ta' 95%)	2.33 (1.73, 3.15)		2.43 (1.84, 3.22)	
Rata ta' rispons komplut (CR/CRu)*	48%	67%	53%	72%
valur p minn test chi-squared	<0.0001		<0.0001	
proporzjon ta' probabbiltà (CI ta' 95%)	2.21 (1.65, 2.94)		2.34 (1.80, 3.03)	

* fl-aħħar tal-manteniment/osservazzjoni; riżultati tal-analiżi finali abbażi ta' segwitu medjan ta' 73 xahar.

FU: segwitu; NR: ma ntlahaqx fiż-żmien tal-waqfien kliniku, TNCT: żmien sat-trattament bil-kimoterapija li jmiss; TNLT: żmien sat-trattament li jmiss kontra l-linfoma.

Trattament ta' manteniment b'MabThera pprova benefiċċju konsistenti fis-sottogruppi kollha ttestjati li kienu ddefiniti minn qabel: sess (maskili, femminili), 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 ta' rispons għat-trattament ta' induzzjoni (CR/CRu jew PR). Analizi esploratorja tal-benefiċċju ta' trattament ta' manteniment uri et effett anqas evidenti f'pazjenti anzjani (> 70 sena), madankollu d-daqsijiet tal-kampjuni kienu żgħar.

Linfoma follikulari li reġġhet tfaċċat/reżistenti

Fi prova prospettiva, open-label, internazzjonali, b'aktar minn ċentru wieħed, ta' fażi III, 465 pazjent b'linfoma follikulari li reġġhet tfaċċat/reżistenti kienu randomised fl-ewwel stadju għal terapija ta' induzzjoni b'CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; n=231) jew b'MabThera flimkien ma' CHOP (R-CHOP, n=234). Iż-żewġ gruppi ta' trattament kienu bbilancjati tajjeb fir-rigward tal-karatteristiċi u l-istat tal-marda fil-linja bażi. Total ta' 334 pazjent li kisbu remissjoni kompluta jew parzjali wara terapija ta' induzzjoni ġew randomised fi stadju ieħor għal terapija ta' manteniment b'MabThera (n=167) jew osservazzjoni (n=167). It-trattament ta'

manteniment b'MabThera kien jikkonsisti minn infużjoni waħda ta' MabThera b'doża ta' 375 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-gisem mogħtija kull 3 xhur sal-progressjoni tal-marda jew għal perjodu massimu ta' sentejn.

L-analiżi finali tal-effikaċja kienet tinkludi l-pazjenti kollha randomised għaž-żewġ partijiet tal-prova. Wara perjodu medjan ta' osservazzjoni ta' 31 xahar għall-pazjenti randomised għall-fażi ta' induzzjoni, R-CHOP tejjeb b'mod sinifikanti r-risultati ta' pazjenti b'limfoma follikulari li reġgħet tfaċċat/reżistenti meta mqabbel ma' CHOP (ara Tabella 5).

Tabella 5 Fażi ta' induzzjoni: deskrizzjoni ġenerali tar-risultati tal-effikaċja għal CHOP kontra R-CHOP (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 31 xahar)

	CHOP	R-CHOP	Valur p	Tnaqqis tar-Riskju ¹⁾
Effikaċja primarja				
ORR ²⁾	74%	87%	0.0003	Na
CR ²⁾	16%	29%	0.0005	Na
PR ²⁾	58%	58%	0.9449	Na

1) L-istimi ġew ikkalkulati skont il-proporzjonijiet ta' periklu

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

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

Għall-pazjenti randomised għall-fażi ta' manteniment tal-prova, iż-żmien medjan ta' osservazzjoni kien ta' 28 xahar mir-randomisation għal manteniment. It-trattament ta' manteniment b'MabThera wassal għal titjib klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti fil-punt finali primarju, PFS, (żmien mir-randomisation għal manteniment sa rkadar, progressjoni tal-marda jew mewt) meta mqabbel ma' osservazzjoni waħedha ($p < 0.0001$ test log-rank). Il-PFS medjana kienet ta' 42.2 xhur fil-grupp ta' manteniment b'MabThera, meta mqabbla ma' 14.3 xhur fil-grupp ta' osservazzjoni. Bl-użu ta' analiżi tar-rigressjoni cox, ir-riskju ta' esperjenza ta' marda progressiva jew mewt tnaqqas b'61% permezz ta' trattament ta' manteniment b'MabThera meta mqabbel ma' osservazzjoni (CI ta' 95%; 45%-72%). Ir-rati mingħajr progressjoni stmati permezz ta' Kaplan-Meier wara 12-il xahar kienu ta' 78% fil-grupp ta' manteniment b'MabThera kontra 57% fil-grupp ta' osservazzjoni. Analizi tas-sopravivenza globali kkonfermat il-benefiċċju sinifikanti ta' manteniment b'MabThera fuq l-osservazzjoni ($p=0.0039$ test log-rank). It-trattament ta' manteniment b'MabThera naqqas ir-riskju ta' mewt b'56% (CI ta' 95%; 22%-75%).

Tabella 6 Fazi ta' manteniment: deskrizzjoni ġenerali tar-risultati tal-effikaċja ta' MabThera kontra osservazzjoni (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 28 xahar)

Parametru tal-Effikaċja	Stima Kaplan-Meier taż-Żmien Medjan sa Avveniment (Xhur)			Tnaqqis tar-Riskju
	Osservazzjoni (N = 167)	MabThera (N=167)	Valur p Log-Rank	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - <i>Progression-free survival</i>)	14.3	42.2	< 0.0001	61%
Sopravivenza globali	NR	NR	0.0039	56%
Żmien sa trattament ġdid kontra l-linfoma	20.1	38.8	< 0.0001	50%
Sopravivenza mingħajr marda ^a	16.5	53.7	0.0003	67%
Analizi tas-sottogruppi PFS				
CHOP	11.6	37.5	< 0.0001	71%
R-CHOP	22.1	51.9	0.0071	46%
CR	14.3	52.8	0.0008	64%
PR	14.3	37.8	< 0.0001	54%
OS				
CHOP	NR	NR	0.0348	55%
R-CHOP	NR	NR	0.0482	56%

NR: ma ntlahaqx; ^a: applika biss għall-pazjenti li kisbu CR

Il-benefiċċju ta' trattament ta' manteniment b'MabThera ġie kkonfermat fis-sottogruppi kollha analizzati, irrISPettivament mill-kors ta' induzzjoni (CHOP jew R-CHOP) jew il-kwalità tar-rispons għat-trattament ta' induzzjoni (CR jew PR) (Tabella 6). It-trattament ta' manteniment b'MabThera tawwal b'mod sinifikanti l-PFS medjana fil-pazjenti li rrispondew għat-terapija ta' induzzjoni CHOP (PFS medjana ta' 37.5 xhur kontra 11.6 xhur, $p < 0.0001$) kif ukoll f'dawk li rrispondew għall-induzzjoni b'R-CHOP (PFS medjana ta' 51.9 xhur kontra 22.1 xahar, $p = 0.0071$). Għalkemm is-sottogruppi kienu żgħar, it-trattament ta' manteniment b'MabThera pprova benefiċċju sinifikanti f'termini ta' sopravivenza globali kemm għall-pazjenti li rrispondew għal CHOP kif ukoll għall-pazjenti li rrispondew għal R-CHOP, għalkemm huwa meħtieġ segwitu itwal biex tiġi kkonfermata din l-osservazzjoni.

Limfoma mhux ta' Hodgkin taċ-ċellula B kbira mifruxa

Fi prova randomised, open-label, total ta' 399 pazjent anzjan li ma kinux ittrattati qabel (età minn 60 sa 80 sena) b'limfoma taċ-ċellula B kbira mifruxa ngħataw kimoterapija CHOP standard (cyclophosphamide 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², vincristine 1.4 mg/m² sa massimu ta' 2 mg fil-Jum 1, u prednisolone 40 mg/m²/jum fil-Jiem 1-5) kull 3 ġimgħat għal tmien ċikli, jew MabThera 375 mg/m² flimkien ma' CHOP (R-CHOP). MabThera ngħata fl-ewwel ġurnata taċ-ċiklu ta' trattament.

L-analizi finali tal-effikaċja kienet tinkludi l-pazjenti randomised kollha (197 CHOP, 202 R-CHOP), u kellha tul ta' segwitu medjan ta' madwar 31 xahar. Iż-żewġ gruppi ta' trattament kienu b'bilanċjati tajjeb rigward il-karatteristiċi tal-marda u l-istat tal-marda fil-linja bażi. L-analizi finali kkonfermat li t-trattament R-CHOP kien assoċjat ma' titjib klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti fit-tul ta' żmien ta' sopravivenza mingħajr avveniment (il-parametru primarju tal-effikaċja; fejn l-avvenimenti

kienu mewt, irkadjar jew progressjoni tal-limfoma, jew bidu ta' trattament ġdid kontra l-limfoma) ($p = 0.0001$). Stimi Kaplan Meier tat-tul medjan ta' sopravivenza mingħajr avveniment kienu ta' 35 xahar fil-grupp ta' R-CHOP meta mqabbla ma' 13-il xahar fil-grupp ta' CHOP, u dan jirrappreżenta tnaqqis fir-riskju ta' 41%. Wara 24 xahar, stimi ta' sopravivenza globali kienu ta' 68.2% fil-grupp ta' R-CHOP meta mqabbla ma' 57.4% fil-grupp ta' CHOP. Analizi sussegwenti tat-tul tas-sopravivenza globali, imwettqa b'tul ta' segwitu medjan ta' 60 xahar, ikkonfermat il-benefiċċju ta' trattament b'R-CHOP fuq dak b'CHOP ($p=0.0071$), u dan jirrappreżenta tnaqqis fir-riskju ta' 32%.

L-analizi tal-parametri sekondarji kollha (rati ta' rispons, sopravivenza mingħajr progressjoni, sopravivenza mingħajr marda, tul tar-rispons) ivverifikat l-effett tat-trattament ta' R-CHOP meta mqabbel ma' CHOP. Ir-rata ta' rispons komplut wara t-8 ċiklu kienet ta' 76.2% fil-grupp ta' R-CHOP u ta' 62.4% fil-grupp ta' CHOP ($p=0.0028$). Ir-riskju ta' progressjoni tal-marda kien imnaqqas b'46% u r-riskju li terġa' titfaċċa b'51%.

Fis-sottogruppi ta' pazjenti kollha (sess, età, IPI aġġustat għall-età, stadju ta' Ann Arbor, ECOG, mikroglobulina β_2 , LDH, albumina, sintomi B, *bulky disease*, siti ekstranodali, involviment tal-mudullun), il-proporzjonijiet tar-riskju ta' sopravivenza mingħajr avveniment u ta' sopravivenza globali (R-CHOP meta mqabbel ma' CHOP) kienu inqas minn 0.83 u 0.95 rispettivament. R-CHOP kien assoċjat ma' titjib fir-riżultat kemm f'pazjenti b'riskju għoli kif ukoll f'dawk b'riskju baxx skont l-IPI aġġustat skont l-età.

Sejbiet kliniċi tal-laboratorju

Minn 67 pazjent evalwati għal HAMA, ma kien innotat l-ebda rispons. Minn 356 pazjent evalwati għal ADA, 1.1% (4 pazjenti) kienu pożittivi.

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara għoti ta' doża waħda ta' MabThera 375 mg/m², 625 mg/m² u 800 mg/m² taħt il-ġilda, il-farmakokinetika ta' rituximab kienet imqabbla ma' MabThera 375 mg/m² fil-vini f'pazjenti b'FL. Wara għoti taħt il-ġilda, l-assorbiment ta' rituximab huwa bil-mod, u jilhaq konċentrazzjonijiet massimi madwar 3 ijiem wara l-għoti. Abbażi tal-analizi PK tal-popolazzjoni, kienet stmata bijodisponibilità assoluta ta' 71%. L-esponiment għal rituximab żdied b'mod proporzjonali mad-doża fil-firxa ta' doži ta' 375 mg/m² sa 800 mg/m² taħt il-ġilda. Parametri farmakokinetiċi bħal tneħħija, volum ta' distribuzzjoni, u *half-life* tal-eliminazzjoni kienu komparabbli għaž-żewġ formulazzjonijiet.

Prova BP22333 (SparkThera)

Prova ta' żewġ stadji ta' fażi Ib biex tinvestiga l-farmakokinetika, is-sigurtà u t-tollerabilità tal-formulazzjoni għall-għoti taħt il-ġilda ta' MabThera f'pazjenti b'limfoma follikulari (FL - *follicular lymphoma*) bħala parti minn trattament ta' manteniment.

Fl-istadju 2, il-formulazzjoni għall-għoti taħt il-ġilda ta' MabThera bħala doża fissa ta' 1400 mg ingħatat bħala injezzjoni taħt il-ġilda waqt trattament ta' manteniment, wara mill-inqas ċiklu wieħed tal-formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta' MabThera lill-pazjenti b'FL li qabel kienu rrispondew għall-formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta' MabThera waqt l-induzzjoni.

Il-paragun ta' *data* tas- C_{max} medjana mbassra għall-formulazzjoni għall-għoti taħt il-ġilda u għall-formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta' MabThera huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 7.

Tabella 7: Prova BP22333 (SparkThera): Assorbiment - Parametri farmakokinetiċi ta' MabThera SC imqabbla ma' MabThera IV

	MabThera taht il-ġilda	MabThera fil-vini
C_{max} medjana mbassra (q2m) $\mu\text{g/mL}$	201	209
C_{max} medjana mbassara (q3m) $\mu\text{g/mL}$	189	184

It- T_{max} medjan fil-formulazzjoni għall-ġhota taht il-ġilda ta' MabThera kien madwar 3 ijiem meta mqabbel mat- T_{max} li jsehh fi jew qrib tmiem l-infuzjoni tal-formulazzjoni għall-ġhota fil-vini.

Prova BO22334 (SABRINA)

Il-formulazzjoni għall-ġhota taht il-ġilda ta' MabThera bhala doża fissa ta' 1400 mg ingħatat għal 6 ċikli taht il-ġilda waqt l-induzzjoni f'intervalli ta' 3 ġimgħat, wara l-ewwel ċiklu tal-formulazzjoni għall-ġhota fil-vini ta' MabThera, f'pazjenti b'FL li ma kinux ittrattati qabel flimkien ma' kimoterapija. Is- C_{max} ta' rituximab fis-serum fiċ-ċiklu 7 kienet simili fiż-żewġ gruppi ta' trattament, b'valuri tal-medja ġeometrika (CV%) ta' 250.63 (19.01) $\mu\text{g/mL}$ u 236.82 (29.41) $\mu\text{g/mL}$ għall-formulazzjonijiet għall-ġhota fil-vini u taht il-ġilda rispettivament, b'riżultat tal-proporzjon tal-medja ġeometrika ($C_{max, SC}/C_{max, IV}$) ta' 0.941 (CI ta' 90%: 0.872, 1.015).

Distribuzzjoni/Eliminazzjoni

Il-medja ġeometrika ta' C_{trough} u l-medja ġeometrika tal-AUC τ mill-provi BP22333 u BO22334 huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 8.

Tabella 8: Distribuzzjoni/Eliminazzjoni - Parametri farmakokinetiċi ta' MabThera taht il-ġilda mqabbla ma' MabThera fil-vini

Prova BP22333 (SparkThera)				
	Medja ġeometrika ta' C_{trough} (q2m) $\mu\text{g/mL}$	Medja ġeometrika ta' C_{trough} (q3m) $\mu\text{g/mL}$	Medja ġeometrika tal-AUC τ ċiklu 2 (q2m) $\mu\text{g.jum/mL}$	Medja ġeometrika tal-AUC τ ċiklu 2 (q3m) $\mu\text{g.jum/mL}$
Formulazzjoni għall-għoti taht il-ġilda ta' MabThera	32.2	12.1	5430	5320
Formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta' MabThera	25.9	10.9	4012	3947
Prova BO22334 (SABRINA)				
	Medja ġeometrika tal-valuri ta' C_{trough} qabel id-doża ta' ċiklu 8 $\mu\text{g/mL}$		Medja ġeometrika tal-valuri tal-AUC f'ċiklu 7 $\mu\text{g.jum/mL}$	
Formulazzjoni għall-għoti taht il-ġilda ta' MabThera	134.6		3778	
Formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta' MabThera	83.1		2734	

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'403 pazjenti b'limfoma follikulari li rċewew MabThera taht il-ġilda u/jew fil-vini, infużjonijiet singoli jew multipli ta' MabThera bħala sustanza waħedha jew flimkien ma' kimoterapija, l-istimi tal-popolazzjoni ta' tneħħija mhux speċifika (CL_1), tneħħija speċifika inizjali (CL_2) li x'aktarx kienet kontributa minn ċelluli B jew mill-kobor tat-tumur, u volum ta' distribuzzjoni fil-kompartiment ċentrali (V_1) kienu ta' 0.194 L/jum, 0.535 L/jum, u 4.37 L/jum, rispettivament. Il-*half-life* tal-eliminazzjoni terminali medjana stmata għall-formulazzjoni għall-għoti taht il-ġilda ta' MabThera kienet ta' 29.7 ijiem (firxa, 9.9 sa 91.2 jiem). L-analizi tas-sett ta' *data* kien fiha 6 003 kampjuni li setgħu jiġu kkwantifikati minn 403 pazjenti li ngħataw rituximab SC u/jew IV fil-provi BP22333 (3 736 kampjun minn 277 pazjent) u BO22334 (2 267 kampjun minn 126 pazjent). Disgħa u għoxrin (0.48%) osservazzjoni wara d-doża (kollha mill-prova BP22333) kienu taht il-limitu ta' kwantifikazzjoni. Ma kien hemm l-ebda valur kovarjabbli nieqes minbarra l-għadd taċ-ċelluli B fil-linja bażi. Il-kobor tat-tumur fil-linja bażi kien disponibbli biss fil-prova BO22334.

Popolazzjonijiet speċjali

Fil-prova klinika BO22334, kien osservat effett bejn id-daqs tal-ġisem u l-proporzjonijiet ta' esponiment irrappurtati fiċ-ċiklu 7, bejn il-formulazzjoni għall-għoti taht il-ġilda ta' rituximab 1400 mg q3w u l-formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta' rituximab 375 mg/m² q3w bi proporzjonijiet ta' C_{trough} ta' 2.29, 1.31, u 1.41 f'pazjenti b'BSA baxxa, medja u għolja, rispettivament (BSA baxxa $\leq 1.70 \text{ m}^2$; $1.70 \text{ m}^2 < \text{BSA}$ medja $< 1.90 \text{ m}^2$; BSA għolja $\geq 1.90 \text{ m}^2$). Il-proporzjonijiet ta' AUC τ li jikkorrispondu kienu ta' 1.66, 1.17 u 1.32.

Ma kienx hemm evidenza ta' dipendenzi klinikament rilevanti tal-farmakokinetika ta' rituximab fuq l-età u s-sess.

Antikorpi kontra rituximab kienu osservati biss fi 13-il pazjent u ma wasslu għall-ebda zieda klinikament rilevanti fit-tnehhija fi stat fiss.

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

Rituximab wera li huwa speċifiku ħafna għall-antigen CD20 fuq iċ-ċelluli B. Studji dwar l-effett tossiku f'xadini cynomolgus ma wrew l-ebda effett ieħor għajr it-tnaqqis farmakoloġiku mistenni taċ-ċelluli B fid-demem periferali u fit-tessut tal-limfa.

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

Ma sarux testijiet standard biex jinvestigaw il-mutageniċità, peress li testijiet bħal dawn mhumix rilevanti għal din il-molekula. Ma sarux studji fit-tul fuq l-annimali biex jistabbilixxu r-riskju ta' kanċer ta' rituximab.

Ma sarux studji speċifiċi sabiex jiġu ddeterminati l-effetti ta' rituximab jew ta' rHuPH20 fuq il-fertilità. Fi studji dwar l-effett tossiku ġenerali f'xadini cynomolgus ma kinux osservati effetti ta' ħsara fuq l-organi riproduttivi fl-irġiel jew fin-nisa. Barra minn hekk, ma deher l-ebda effett ta' rHuPH20 fuq il-kwalità tas-semen.

Fi studji dwar l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fil-ġrieden, rHuPH20 ikkawża tnaqqis fil-piż tal-fetu u telf ta' impjantazzjonijiet b'esponimenti sistemiċi oġġla sew mill-esponiment terapewtiku fil-bniedem. M'hemm l-ebda evidenza ta' dismorfoġenesi (jiġifieri teratoġenesi) ikkawżata minn esponiment sistemiku għal rHuPH20.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Hyaluronidase rikombinanti uman (rHuPH20)
L-histidine
L-histidine hydrochloride monohydrate
 α,α -trehalose dihydrate
L-methionine
Polysorbate 80 (E433)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Ma kinux osservati inkompatibbiltajiet bejn il-formulazzjoni għall-għoti taħt il-ġilda ta' MabThera u l-materjal polypropylene jew polycarbonate tas-siringa jew labar magħmula minn *stainless steel* għat-trasferiment u għall-injezzjoni u tappijiet Luer cone tal-polyethylene.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ

3 snin

Wara l-ewwel ftuħ

Wara li tkun ittrasferita mill-kunnett għas-siringa, is-soluzzjoni tal-formulazzjoni għall-għoti taħt il-ġilda ta' MabThera tkun fiżikament u kimikament stabbli għal 48 siegħa f'temperatura ta' 2 °C - 8 °C u sussegwentement għal 8 sigħat f'temperatura ta' 30°C f'dawl il-jum imxerred.

Minn aspekk mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, it-tnejn għandha ssir f'kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati. Iz-żminijiet ta' hażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

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

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

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

Kunjett tal-ħġieġ tat-tip I bla kulur b'tapp tal-lasktu butyl b'sigill fuq kollox tal-aluminium u b'disk *flip-off* tal-plastik roża, li fih 1400 mg/11.7 mL ta' rituximab.

Kull kartuna fiha kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

MabThera huwa disponibbli f'kunjetti sterili, mingħajr preservattivi, mhux piroġeniċi, għall-użu ta' darba biss. Uża labra u siringa sterili biex tipprepara MabThera. Stiker li tista' titqaxxar li tispesifika l-qawwa, mnejn jingħata u l-indikazzjoni hija inkluża fuq il-kunjetti. Din l-istiker għandha titneħħa minn fuq il-kunjett u titwahhal fuq is-siringa qabel l-użu. Il-punti li ġejjin għandhom jiġu osservati bir-reqqa rigward l-użu u r-rimi ta' siringi u oġġetti li jaqtgħu mediċinali oħra:

- Labar u siringi qatt m'għandhom jerġgħu jintużaw
- Poġġi l-labar u s-siringi użati kollha f'kontenitur ta' oġġetti li jaqtgħu (kontenitur li jintrema u li ma jittaqqabx).

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

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

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

EU/1/98/067/003

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 2 ta' Ġunju 1998
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Mejju 2008

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

MabThera 1600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni taħt il-ġilda

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL fih 120 mg rituximab.

Kull kunjett fih 1600 mg/13.4 mL rituximab.

Rituximab huwa antikorp monoklonali kimeriku magħmul permezz ta' inġinerija ġenetika mill-ġurdien u l-bniedem li jirrappreżenta immunoglobulina glikosilata b'sekwenzi ta' reġjuni kostanti ta' IgG1 uman, u ta' reġjun varjabbli ta' katina ħafifa u katina tqila tal-ġurdien. L-antikorp huwa magħmul permezz ta' kultura ta' suspensjoni ta' ċelluli mammiferi (ovarju tal-ħamster Ċiniż) u ppurifikat bi kromatografija tal-affinità u skambju tal-jon, inklużi inattivazzjoni virali speċifika u proċeduri ta' tneħħija.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Likwidu ċar sa jkangì, bla kulur sa safrani b'pH ta' 5.2 – 5.8 u ożmolalità ta' 300 – 400 mOsmol/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

MabThera huwa indikat f'adulti flimkien ma' kimoterapija għat-trattament ta' pazjenti b'lewkimja limfoċitika kronika (CLL - *chronic lymphocytic leukaemia*) mhux ittrattata minn qabel jew li reġgħet tfaċċat/reżistenti. Hemm disponibbli *data* limitata biss dwar l-effikaċja u s-sigurtà għall-pazjenti ttrattati qabel b'antikorpi monoklonali inkluż MabThera jew pazjenti reżistenti għal trattament minn qabel b'MabThera flimkien ma' kimoterapija.

Ara sezzjoni 5.1 għal aktar informazzjoni.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

Għandha tiġi kkunsidrata medikazzjoni minn qabel bi glukokortikoidi jekk MabThera ma jingħatax flimkien ma' kimoterapija li fiha glukokortikoidi.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata tal-formulazzjoni għall-għoti taħt il-ġilda ta' MabThera użata għal pazjenti adulti hija injezzjoni taħt il-ġilda ta' doża fissa ta' 1600 mg irrispettivament mill-erja tas-superfiċje tal-ġisem tal-pazjent.

Qabel jinbdeu injezzjonijiet taht il-gilda ta' MabThera, il-pazjenti kollha għandhom dejjem jirċievu minn qabel, doża shiħa ta' MabThera permezz ta' infużjoni fil-vini, bl-użu tal-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' MabThera (ara sezzjoni 4.4).

Jekk il-pazjenti ma kinux kapaċi jirċievu doża waħda shiħa ta' infużjoni fil-vini ta' MabThera qabel il-bidla, għandhom ikompli ċ-ċikli sussegwenti bil-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' MabThera sakemm tingħata doża shiħa fil-vini b'suċċess.

Għalhekk, il-bidla għall-formulazzjoni għall-ghoti taht il-gilda ta' MabThera tista' sseħħ biss fit-tieni ċiklu jew f'ċikli sussegwenti ta' trattament.

Huwa importanti li tiċċekkja t-tikketti tal-prodott mediċinal biex jiġi żgurat li l-pazjent qed jingħata l-formulazzjoni (formulazzjoni fil-vini jew taht il-gilda) u l-qawwa x-xierqa, kif preskritt.

Il-formulazzjoni għall-ghoti taht il-gilda ta' MabThera mhijiex maħsuba għall-ghoti fil-vini u għandha tingħata permezz ta' injezzjoni taht il-gilda biss. Il-qawwa ta' 1600 mg hija maħsuba għall-użu taht il-gilda f'CLL biss.

Profilassi b'idratazzjoni adegwata u għoti ta' urikostatiki b'bidu 48 siegħa qabel ma tinbeda t-terapija hija rakkomandata għal pazjenti b'CLL biex jitnaqqas ir-riskju ta' sindrome tal-lisi tat-tumur.

Għall-pazjenti b'CLL li għandhom għadd ta' limfoċiti ta' $> 25 \times 10^9/L$ huwa rakkomandat li jingħata prednisone/prednisolone 100 mg fil-vini eżatt qabel l-ghoti ta' MabThera biex jitnaqqsu r-rata u s-severità ta' reazzjonijiet akuti għall-infużjoni u/jew is-sindrome tar-reħa ta' ċitokina.

Id-dożaġġ rakkomandat ta' MabThera flimkien ma' kimoterapija għall-pazjenti li ma kinux ittrattati qabel u pazjenti b'marda li reġgħet tfaċċat/reżistenti huwa ta': MabThera formulazzjoni għall-ghoti fil-vini 375 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħti fil-Jum 0 tal-ewwel ċiklu ta' trattament segwit minn MabThera formulazzjoni għall-ghoti taht il-gilda injettat b'doża fissa ta' 1600 mg kull ċiklu, fil-Jum 1 ta' kull ċiklu sussegwenti (b'kollox: 6 ċikli).

Il-kimoterapija għandha tingħata wara l-ghoti ta' MabThera.

Aġġustamenti fid-doża waqt it-trattament

Mhux rakkomandat tnaqqis fid-doża ta' MabThera. Meta MabThera jingħata flimkien ma' kimoterapija, għandu jsir tnaqqis fid-doża standard għall-prodotti mediċinali kimoterapewtiċi (ara sezzjoni 4.8).

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' MabThera fit-tfal b'età taht it-18-il sena ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani (b'età ta' 65 sena jew aktar).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Injezzjonijiet taht il-gilda

Il-formulazzjoni għall-ghoti taht il-gilda ta' MabThera 1600 mg għandha tingħata bħala injezzjoni taht il-gilda biss, fuq madwar 7 minuti. Il-labra ipodermika tal-injezzjoni għandha titwajjal mas-siringa immedjatament qabel l-ghoti biss biex jiġi evitat il-potenzjal li tinstadd il-labra.

Il-formulazzjoni għall-ghoti taht il-gilda ta' MabThera għandha tiġi injettata taht il-gilda fil-ħajt addominali u qatt f'żoni fejn il-gilda tkun hamra, imbenġla, tuġa', iebsa jew f'żoni fejn ikun hemm għads jew ċikatriċi.

M'hemmx *data* disponibbli dwar l-ghoti tal-injezzjoni f'siti oħra tal-ġisem, għalhekk l-injezzjonijiet għandhom ikunu ristretti għall-ħajt addominali.

Matul il-kors ta' trattament bil-formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' MabThera, prodotti mediċinali oħra għall-ghoti taht il-ġilda preferibbilment għandhom jingħataw f'siti differenti.

Jekk injezzjoni tkun interrotta din tista' titkompla fl-istess sit jew jista' jintuża post ieħor, jekk ikun xieraq.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Infezzjonijiet attivi, severi (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti fi stat immunokompromess hafna.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

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

L-informazzjoni pprovduta fis-sezzjoni 4.4 hija relatata mal-użu tal-formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' MabThera fl-indikazzjonijiet approvati *Trattament ta' limfoma mhux ta' Hodgkin* (qawwa ta' 1400 mg) u *Trattament ta' CLL* (qawwa ta' 1600 mg). Għall-informazzjoni relatata mal-indikazzjonijiet l-oħra, jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC tal-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' MabThera.

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva

L-użu ta' MabThera jista' jkun assoċjat ma' riskju akbar ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati f'intervalli regolari għal kwalunkwe sintomu jew sinjal newroloġiku ġdid jew li jkun qed jaggrava, li jista' jissuggerixxi PML. Jekk PML tkun issuspettata, aktar dożaġġ għandu jitwaqqaf sakemm PML tiġi eskluża. It-tabib għandu jivvaluta l-pazjent biex jiddetermina jekk is-sintomi humiex indikattivi ta' funzjoni newroloġika ħażina, u jekk ikun il-każ, jekk dawn is-sintomi humiex qed jissuggerixxu possibbiltà ta' PML. Konsultazzjoni ma' newrologu għandha tiġi kkunsidrata bħala klinikament indikata.

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

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

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

Wara rikostituzzjoni tas-sistema immuni f'pazjenti immunokompromessi b'PML, kienu osservati stabbilizzazzjoni jew titjib fir-riżultat. Għadu mhux magħruf jekk skoperta bikrija ta' PML u interruzzjoni ta' terapija b'MabThera jistgħux iwasslu għal stabbilizzazzjoni jew titjib simili fir-riżultat.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni/ghoti

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

Dan is-sett ta' reazzjonijiet li jinkludi sindrome tar-reħa ta' ċitokina, sindrome tal-lisi tat-tumur u reazzjonijiet anafilattiċi u ta' sensittività eċċessiva huma deskritti hawn taħt. Dawn mhumiex relatati speċifikament mar-rotta tal-ghoti ta' MabThera u jistgħu jiġu osservati biż-żewġ formulazzjonijiet.

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

Sindrome sever tar-reħa ta' ċitokina huwa kkaratterizzat minn qtugħ ta' nifs sever, ħafna drabi akkumpanjat minn bronkospazmu u ipoxja, flimkien ma' deni, dehxa ta' bard, roġħda, urtikarja, angjoedima. Dan is-sindrome jista' jiġi assoċjat ma' xi karatteristiċi tas-sindrome tal-lisi tat-tumur bħal iperuricimja, iperkalimja, ipokalcimja, iperfosfatimja, insuffiċjenza renali akuta, lactate dehydrogenase (LDH) elevat u jista' jkun assoċjat ma' insuffiċjenza respiratorja akuta u mewt. L-insuffiċjenza respiratorja akuta tista' tkun akkumpanjata minn avvenimenti bħal infiltrazzjoni fl-interstizju tal-pulmun jew edima, li jkunu jidhru fuq X-ray tas-sider. Is-sindrome spiss jidher fi żmien siegħa jew sagħtejn wara l-bidu tal-ewwel infużjoni. Pazjenti b'passat ta' insuffiċjenza pulmonari jew dawk b'infiltrazzjoni ta' tumur pulmonari jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' riżultat fqir u għandhom jiġu ttrattati b'aktar attenzjoni. Pazjenti li jiżviluppaw sindrome sever tar-reħa ta' ċitokina għandu jkollhom l-infużjoni tagħhom interrotta immedjatament (ara sezzjoni 4.2) u għandhom jingħataw trattament sintomatiku aggressiv. Peress li titjib inizjali tas-sintomi kliniċi jista' jkun segwit minn deterjorament, dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sakemm is-sindrome tal-lisi tat-tumur u l-infiltrazzjoni pulmonari jkunu għaddew jew ġew esklużi. Aktar trattament tal-pazjenti wara li s-sinjali u s-sintomi jkunu għaddew għalkollox rari rriżulta f'sindrome tar-reħa ta' ċitokina sever ripetut.

Pazjenti b'piz ta' tumur għoli jew b'numru għoli ($\geq 25 \times 10^9/L$) ta' ċelluli malinni fiċ-ċirkolazzjoni, bħal pazjenti b'CLL li jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' sindrome tar-reħa ta' ċitokina sever ħafna, għandhom jiġu ttrattati b'attenzjoni estrema. Dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib ħafna matul l-ewwel infużjoni. Għall-ewwel infużjoni f'dawn il-pazjenti għandu jiġi kkunsidrat l-użu ta' rata ta' infużjoni mnaqqsa jew dożaġġ maqsum fuq jumejn waqt l-ewwel ċiklu u f'kull ċiklu sussegwenti jekk l-ghadd ta' limfoċiti jkun għadu $> 25 \times 10^9/L$.

Wara l-ghoti fil-vini ta' proteini lill-pazjenti kienu rrapportati reazzjonijiet anafilattiċi u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva oħrajn. B'kuntrast mas-sindrome tar-reħa ta' ċitokina, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva veri tipikament isehħu f'temp ta' minuti wara l-bidu tal-infuzjoni. Għandhom ikunu disponibbli għall-użu immedjat prodotti mediċinali għat-trattament ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, eż., epinephrine (adrenaline), antistamini u glukokortikoidi, f'każ li jkun hemm reazzjoni allergika waqt l-ghoti ta' MabThera. Manifestazzjonijiet kliniċi ta' anafilassi jistgħu jidhru simili għal manifestazzjonijiet kliniċi tas-sindrome tar-reħa ta' ċitokina (deskritt aktar 'il fuq). Reazzjonijiet attribwiti għal sensittività eċċessiva kienu rrapportati inqas spiss minn dawk attribwiti għar-reħa ta' ċitokina.

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

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

Reazzjonijiet avversi ta' kull tip li għandhom x'jaqsmu mal-infużjoni kienu osservati f'77% tal-pazjenti ttrattati bil-formulazzjoni għall-ġhoti fil-vini ta' MabThera (inkluż is-sindrome tar-reġa ta' ċitokina flimkien ma' pressjoni baxxa u bronkospazmu f'10% tal-pazjenti) ara sezzjoni 4.8. Dawn is-sintomi huma ġeneralment reversibbli bl-interruzzjoni tal-infużjoni ta' MabThera u l-ġhoti ta' medikina kontra d-deni, antistamina, u xi kultant, ossiġnu, soluzzjoni ta' melħ fil-vini jew bronkodilaturi, u glukokortikoidi jekk meħtieġ. Jekk jogħġbok ara s-sindrome tar-reġa ta' ċitokina hawn fuq għal reazzjonijiet severi.

Reazzjonijiet relatati mal-ġhoti kienu osservati f'sa 50% tal-pazjenti ttrattati bil-formulazzjoni għall-ġhoti taħt il-ġilda ta' MabThera fil-provi kliniċi. Ir-reazzjonijiet li jseħħu fi żmien 24 siegħa wara l-injezzjoni taħt il-ġilda kkonsistew primarjament minn haġk b'eritema, raxx u reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjonijiet bħal uġiġħ, neġa u ħmura u ġeneralment kienu ta' natura ħafifa jew moderata (grad 1 jew 2) u temporanji (ara sezzjoni 4.8).

Reazzjonijiet lokali fil-ġilda kienu komuni ħafna f'pazjenti li jkunu qed jirċievu MabThera taħt il-ġilda fil-provi kliniċi. Sintomi jinkludu wġiġħ, neġa, ebusija, emorraġija, eritema, haġk u raxx (ara sezzjoni 4.8). Xi reazzjonijiet lokali fil-ġilda seħħew aktar minn 24 siegħa wara l-ġhoti taħt il-ġilda ta' MabThera. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet lokali fil-ġilda osservati wara l-ġhoti tal-formulazzjoni għall-ġhoti taħt il-ġilda ta' MabThera kienu ħfief jew moderati u għaddew mingħajr l-ebda trattament speċifiku.

Qabel jinbdew injezzjonijiet taħt il-ġilda ta' MabThera, il-pazjenti kollha għandhom dejjem jirċievu minn qabel, doża shiħa ta' MabThera permezz ta' infużjoni fil-vini, bl-użu tal-formulazzjoni għall-ġhoti fil-vini ta' MabThera. L-ogħla riskju li sseħħ reazzjoni relatata mal-ġhoti ġeneralment huwa osservat fl-ewwel ċiklu. Bidu tat-terapija b'infużjoni fil-vini ta' MabThera jippermetti mmanigġjar aħjar tar-reazzjonijiet relatati mal-ġhoti billi titnaqqas jew titwaqqaf l-infużjoni fil-vini.

Jekk il-pazjenti ma kinux kapaci jirċievu doża waħda shiħa ta' infużjoni fil-vini ta' MabThera qabel il-bidla, għandhom ikompli ċ-ċikli sussegwenti bil-formulazzjoni għall-ġhoti fil-vini ta' MabThera sakemm tingħata doża shiħa fil-vini b'suċċess. Għalhekk, il-bidla għall-formulazzjoni għall-ġhoti taħt il-ġilda ta' MabThera tista' sseħħ biss fit-tieni ċiklu jew f'ċikli sussegwenti ta' trattament.

Bħal bil-formulazzjoni għall-ġhoti fil-vini, il-formulazzjoni għall-ġhoti taħt il-ġilda ta' MabThera għandha tingħata f'ambjent fejn ikun hemm disponibbli b'mod immedjat faċilitajiet shah ta' risuxxitazzjoni u taħt superviżjoni mill-qrib ta' professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza. Medikazzjoni minn qabel li tikkonsisti minn medikina għall-uġiġħ/kontra d-deni u sustanza antistaminika, dejjem għandha tingħata qabel kull doża tal-formulazzjoni għall-ġhoti taħt il-ġilda ta' MabThera. Medikazzjoni minn qabel bi glukokortikoidi għandha tiġi kkunsidrata wkoll.

Il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal mill-inqas 15-il minuta wara l-ġhoti ta' MabThera taħt il-ġilda. Perjodu itwal għnadu mnejn ikun xieraq f'pazjenti b'riskju akbar ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva.

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jikkuntattjaw lit-tabib li qed jittrattahom immedjatament jekk isehħu sintomi li jissuġġerixxu sensittività eċċessiva severa jew sindrome tar-reġa ta' ċitokina fi kwalunkwe ħin wara l-ġhoti tal-prodott medikinali.

Disturbi fil-qalb

Anġina pectoris, aritmiji kardijaċi bħal ritmu mhux normali u fibrillazzjoni atrijali, insuffiċjenza tal-qalb u/jew infart mijokardjaku seħħew f'pazjenti ttrattati b'MabThera. Għalhekk, pazjenti b'passat ta' mard tal-qalb u/jew kimoterapija kardjotossika għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib.

Tossiċitajiet ematoloġiċi

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

Waqт terapija b'MabThera għandu jsir għadd shih tad-demм b'mod regolari, inkluż l-għadd tan-newtrofili u tal-plejtlits.

Infezzjonijiet

Waqт terapija b'MabThera jistgħu jsehhu infezzjonijiet serji, inkluż fatalitajiet (ara sezzjoni 4.8). MabThera m'għandux jingħata lill-pazjenti b'infezzjoni attiva, severa (eż. tuberkułozi, sepsis u infezzjonijiet opportunistiċi, ara sezzjoni 4.3).

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

F'pazjenti li kienu qed jirċievu l-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' MabThera kienu rrapportati każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B, inkluż epatite fulminanti b'riżultat fatali. Il-maġġoranza ta' dawn il-pazjenti kienu esposti wkoll għal kimoterapija ċitotossika. Tagħrif limitat minn studju wiehed f'pazjenti b'CLL li reġġet tfaċċat/reżistenti jissuggerixxi li trattament b'MabThera wkoll jista' jaggrava r-riżultat ta' infezzjonijiet primarji ta' epatite B. Ittestjar għall-virus tal-epatite B (HBV - *Hepatitis B virus*) għandu jsir fil-pazjenti kollha qabel ma jinbeda t-trattament b'MabThera. Tal-inqas dan għandu jinkludi l-istat ta' HBsAg u l-istat ta' HBcAb. Dawn jistgħu jiġu kkumpliementati b'markaturi xierqa oħra skont il-linji gwida lokali. Pazjenti b'marda attiva tal-epatite B m'għandhomx jiġu ttrattati b'MabThera. Pazjenti b'serologija pożittiva għall-epatite B (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 tiġi evitata attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B.

Każijiet rari hafna ta' PML kienu rrapportati waqt l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq tal-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' MabThera f'CLL (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rċeview rituximab flimkien ma' kimoterapija jew bhala parti minn trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici.

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

Ittestjar seroloġiku negattiv falz ta' infezzjonijiet

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

Tilqim

Is-sigurtà ta' tilqim b'vaċċini virali haġġin, wara terapija b'MabThera ma ġietx studjata għall-pazjenti b'NHL u CLL u tilqim b'vaċċini virali haġġin mhuwiex rakkomandat. Pazjenti ttrattati b'MabThera jistgħu jirċievu tilqim mhux haġ; madankollu, ir-rati ta' rispons b'vaċċini mhux haġġin jistgħu jkunu mnaqqsa. Fi studju mhux randomised, pazjenti b'NHL ta' grad baxx li reġġet tfaċċat li rċeview il-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' MabThera bhala monoterapija meta mqabbel ma' kontrolli f'saħħithom mhux ittrattati kellhom rata aktar baxxa ta' rispons għal tilqim bl-antigen *recall* tat-tetnu (16% kontra 81%) u n-neoantigen ta' Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4% kontra 69% meta evalwati għal zieda ta' > darbtejn fit-titru tal-antikorpi). Għall-pazjenti b'CLL, wiehed jista' jassumi

riżultati simili meta jiġu kkunsidrati similaritajiet bejn iż-żewġ mardiet iżda dan ma ġiex investigat fi provi kliniċi.

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

Reazzjonijiet fil-ġilda

Kienu rrapportati reazzjonijiet severi fil-ġilda bħal Nekrolisi Tossika tal-Epidermide (Sindrome ta' Lyell) u sindrome ta' Stevens-Johnson, uħud b'riżultat fatali (ara sezzjoni 4.8). F'każ ta' avveniment bħal dan, issuspettat li huwa relatat ma' MabThera, it-trattament għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

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

Attwalment, hemm *data* limitata dwar interazzjonijiet possibbli ta' mediċini oħra ma' MabThera.

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

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

Tqala

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

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

Treddigh

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

Fertilità

Studji fuq l-annimali ma żvelaw l-ebda effett ta' ħsara ta' rituximab jew ta' hyaluronidase rikombinanti uman (rHuPH20) fuq l-organi riproduttivi.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-informazzjoni pprovduta f'din is-sezzjoni tappartjeni għall-użu ta' MabThera fl-onkoloġija. Għall-informazzjoni relatata mal-indikazzjonijiet awtoimmuni, jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC tal-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' MabThera.

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Matul il-programm ta' żvilupp, il-profil tas-sigurtà tal-formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' MabThera kien komparabbli ma' dak tal-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini bl-eċċezzjoni ta' reazzjonijiet lokali fil-ġilda. Reazzjonijiet lokali fil-ġilda, inkluż reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni, kienu komuni hafna f'pazjenti li jkunu qed jirċievu l-formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' MabThera. Fil-prova ta' fażi 3 dwar NHL SABRINA (BO22334), reazzjonijiet lokali fil-ġilda kienu rrappurtati f'sa 20% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu MabThera taht il-ġilda. L-aktar reazzjonijiet lokali fil-ġilda komuni fil-grupp ta' MabThera moghti taht il-ġilda kienu eritema fis-sit tal-injezzjoni (13%), uġigh fis-sit tal-injezzjoni (7%), u edima fis-sit tal-injezzjoni (4%). Avvenimenti osservati wara għoti taht il-ġilda kienu hfief jew moderati, minbarra pazjent wiehed li rrapporta reazzjoni lokali fil-ġilda ta' intensità ta' Grad 3 (raxx fis-sit tal-injezzjoni) wara l-ewwel għoti ta' MabThera taht il-ġilda (Ċiklu 2). Reazzjonijiet lokali fil-ġilda ta' kwalunkwe grad fil-grupp ta' MabThera moghti taht il-ġilda kienu l-aktar komuni matul l-ewwel ċiklu ta' għoti taht il-ġilda (Ċiklu 2), segwit mit-tieni, u l-incidenza naqset b'injezzjonijiet sussegwenti. Avvenimenti simili kienu osservati fil-prova dwar CLL SAWYER (BO25341) u kienu rrappurtati f'sa 42% tal-pazjenti fil-grupp ta' MabThera taht il-ġilda. Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet lokali fil-ġilda komuni kienu eritema fis-sit tal-injezzjoni (26%), uġigh fis-sit tal-injezzjoni (16%), u nefha fis-sit tal-injezzjoni (5%). Żewġ pazjenti fil-prova SAWYER kellhom reazzjonijiet lokali fil-ġilda ta' Grad 3 (eritema fis-sit tal-injezzjoni, uġigh fis-sit tal-injezzjoni u nefha fis-sit tal-injezzjoni).

Reazzjonijiet avversi rrappurtati bl-użu tal-formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' MabThera

Ir-riskju ta' reazzjonijiet akuti relatati mal-ghoti assoċjati mal-formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' MabThera ġie evalwat fi tliet provi kliniċi: SparkThera u SABRINA (iż-żewġ provi dwar NHL) u SAWYER il-prova ta' CLL.

Fil-prova SABRINA, reazzjonijiet severi relatati mal-ghoti (grad ≥ 3) kienu rrappurtati f'żewġ pazjenti (2%) wara l-ghoti tal-formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' MabThera. Dawn l-avvenimenti kienu raxx fis-sit tal-injezzjoni u ħalq xott ta' Grad 3.

Fil-prova SparkThera, ma kienet irrappurtata l-ebda reazzjoni severa relatata mal-ghoti.

F'SAWYER (BO25341), reazzjonijiet severi relatati mal-ghoti (Grad ≥ 3) kienu rrappurtati f'erba' pazjenti (5%) wara għoti ta' MabThera taht il-ġilda. Dawn l-avvenimenti kienu tromboċitopenija ta' Grad 4 u ansjetà, eritema fis-sit tal-injezzjoni u urtikarja ta' Grad 3.

Reazzjonijiet avversi rrappurtati bl-użu tal-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' MabThera

Esperjenza minn limfoma mhux ta' Hodgkin u lewkimja limfocitika kronika

Il-profil ta' sigurtà globali ta' MabThera 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 kienu ttrattati b'MabThera bħala monoterapija (bħala trattament ta' induzzjoni jew trattament ta' manteniment wara trattament ta' induzzjoni) jew flimkien ma' kimoterapija.

L-aktar reazzjonijiet avversi osservati b'mod frekwenti f'pazjenti li kienu qed jirċievu MabThera kienu reazzjonijiet relatati mal-infużjoni li waqt l-ewwel infużjoni sehhew fil-maġġoranza tal-pazjenti. L-inċidenza ta' sintomi relatati mal-infużjoni naqset b'mod sostanzjali waqt l-infużjonijiet ta' wara u kienet inqas minn 1% wara tmien doġi ta' MabThera.

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

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

- Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (inkluż sindrome tar-reġa ta' ċitokina, sindrome tal-lisi tat-tumur), ara sezzjoni 4.4.
- Infezzjonijiet, ara sezzjoni 4.4.
- Disturbi kardjovaskulari, ara sezzjoni 4.4.

Reazzjonijiet avversi serji ohra rrapportati jinkludu attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B u PML (ara sezzjoni 4.4.)

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi rrapportati b'MabThera waħdu jew flimkien ma' kimoterapija huma migbura fil-qosor fit-Tabella 1. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala komuni ħafna (< 1/10), komuni ($\geq 1/100$ sa < 1/10), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa < 1/100), rari ($\geq 1/10\,000$ sa < 1/1\,000), rari ħafna (< 1/10\,000) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji mnizzla l-ewwel.

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi rrapportati fil-provi kliniċi jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq f'pazjenti li għandhom il-marda NHL u CLL ittrattati b'MabThera bħala monoterapija/manteniment jew flimkien ma' kimoterapija

Klassi tas-Sistemi u tal-Organ MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux magħrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	infezzjonijiet ikkawżati minn batterja, infezzjonijiet ikkawżati minn virus, *bronkite	sepsis, *pnewmonja, *infezzjoni bid-deni, *herpes zoster, *infezzjoni fl-apparat respiratorju, infezzjoni kkawżata minn fungus, infezzjonijiet b'etjoloġija mhux magħrufa, *bronkite akuta, *sinožite, epatite B ¹		infezzjoni serja kkawżata minn virus ²		meningoencefalit e enterovirali ^{2, 3}

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux maghrufa
Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika	newtropenija, lewkopenija, +newtropenija bid-deni, +tromboċitopenija	anemija, +panċitopenija, +granuloċitopenija	disturbi fil-koagulazzjoni, anemija aplastika, anemija emolitika, limfadenopati		żieda temporanja fil-livelli ta' IgM fis-serum ⁴	newtropenija ttardjata ⁴
Disturbi fis-sistema immuni	reazzjonijiet relatati mal-infuzjonij ⁵ , angjoedima	sensittività eċċessiva		anafilassi	sindrome tal-lisitat-tumur, sindrome tar-reġa ta' ċitokina ⁵ , marda tas-serum	tromboċitopenija akuta riversibbli relatata mal-infuzjonij ⁵
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		ipergliċemija, tnaqqis fil-piż, edima periferali, edima fil-wiċċ, żieda fl-LDH, ipokalcimja				
Disturbi psikjatriċi			depressjoni, nervi			
Disturbi fis-sistema nervuża		parestesija, ipoestesija, aġitazzjoni, nuqqas ta' rqaq, vażodilatazzjoni, sturdament, ansjetà	disġewsja		newropatija periferali, paralisi tan-nerv tal-wiċċ ⁶	newropatija fil-kranju, telf ta' sensi oħra ⁶
Disturbi fl-ghajnejn		disturb fid-dmugh, konguntivite			telf sever tal-vista ⁶	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		żanżin fil-widnejn, uġigh fil-widnejn				telf tas-smigh ⁶
Disturbi fil-qalb		+infart mijokardijaku ^{5, 7} , aritmija, +fibrillazzjoni atrijali, takikardija, +disturb fil-qalb	+insuffiċjenza tal-ventriklutax-xellug, +takikardija supraventrikulari, +takikardija ventrikulari, +angina, +iskemija mijokardijaka, bradikardija	disturbi kardijaċi severi ^{5, 7}	insuffiċjenza tal-qalb ^{5, 7}	
Disturbi vaskulari		pressjoni għolja, pressjoni ortostatika baxxa, pressjoni baxxa			vaskulite (primarjament fil-ġilda), vaskulite lewkoċitoklastika	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		bronkospazmu ⁵ , marda respiratorja, uġigh fis-sider, qtugħ ta' nifs, żieda fis-sogħla, rinite	ażżma, bronkolite obliterans, disturb fil-pulmun, ipoxja	marda tal-interstizju tal-pulmun ⁸	insuffiċjenza respiratorja ⁵	infiltazzjoni fil-pulmun

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna	Mhux maghrufa
Disturbi gastrointestin ali	tqalligh	rimettar, dijarea, uġigh addominali, disfagġja, stomatite, stitikezza, dispepsja, anoressija, irritazzjoni fil-griżmejn	tkabbir tal-addome		perforazzjoni gastrointestin ali ⁸	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	hakk, raxx, ⁺ alopecġja	urtikarja, għaraq, għaraq billejl, ⁺ disturb fil-ġilda			reazzjonijiet bl-imsiemer severi fil-ġilda, Sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi tossika tal-epidermide (Sindrome ta' Lyell) ⁸	
Disturbi muskuluskelet riċi u tat-tessuti konnettivi		ipertonija, mijalgġja, artralġja, uġigh fid-dahar, uġigh fl-ghonq, uġigh				
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja					insuffiċjenza tal-kliewi ⁵	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	deni, dehxa ta' bard, astenja, uġigh ta' ras	uġigh tat-tumur, fwawar, thossok ma tiflahx, sindrome ta' rih, ⁺ gheja, ⁺ rogħda, ⁺ insuffiċjenza ta' hafna organi ⁵	uġigh fis-sit tal-infużjoni			
Investigazzjonijiet	livelli mnaqqsa ta' IgG					

Għal kull terminu, l-għadd tal-frekwenza kien ibbażat fuq reazzjonijiet ta' kull grad (minn hfief sa severi), hfief għat-termini mmarrati b'“+” fejn l-għadd tal-frekwenza kien ibbażat biss fuq reazzjonijiet severi (kriterji komuni tat-tossicità ta' NCI ta' ≥ grad 3). Hija rrapportata biss l-ogħla frekwenza osservata fil-provi

¹ tinkludi attivazzjoni mill-ġdid u infezzjonijiet primarji; frekwenza bbażata fuq kors ta' R-FC f'CLL li reġġet tfaċċat/reżistenti

² ara wkoll is-sezzjoni infezzjoni hawn taht

³ osservata waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suk

⁴ ara wkoll is-sezzjoni reazzjonijiet ematoloġiċi avversi hawn taht

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

⁶ sinjali u sintomi ta' newropatija fil-kranju. Sehew fi żminijiet differenti sa diversi xhur wara t-tmiem ta' terapija b'MabThera

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

⁸ inkludż każijiet fatali

It-termini li ġejjin kienu rrapportati bħala reazzjonijiet avversi waqt provi kliniċi, iżda kienu rrapportati b'incidenza simili jew aktar baxxa fil-gruppi b'MabThera meta mqabbla mal-gruppi ta' kontroll: ematotossicità, infezzjoni newtopenika, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, disturb fis-sensi, deni.

Sinjali u sintomi li jissuġġerixxu reazzjoni relatata mal-infużjoni kienu rrapportati f'aktar minn 50% tal-pazjenti fi provi kliniċi li jinvolvu l-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' MabThera, u fil-bicċa

l-kbira kienu osservati waqt l-ewwel infużjoni, ġeneralment fl-ewwel siegħa sa sagħtejn. Dawn is-sintomi fil-biċċa l-kbira kienu jinkludu deni, dehxa ta' bard u tertir. Sintomi oħra kienu jinkludu fwawar, anġjoedima, bronkospażmu, rimettar, tqalligħ, urtikarja/raxx, għeja, uġigħ ta' ras, irritazzjoni fil-grizmejn, rinite, ħakk, uġigħ, takikardija, pressjoni għolja, pressjoni baxxa, qtugħ ta' nifs, dispepsja, astenja u karatteristiċi tas-sindrome tal-lisi tat-tumur. Reazzjonijiet severi relatati mal-infużjoni (bħal bronkospażmu, pressjoni baxxa) sehhew f'mhux aktar minn 12% tal-każijiet. Reazzjonijiet oħra rrapportati f'xi każijiet kienu infart mijokardijaku, fibrillazzjoni atriġali, edima pulmonari u tromboċitopenija reversibbli akuta. Aggravar ta' kondizzjonijiet tal-qalb eżistenti minn qabel bħal anġina pectoris jew insuffiċjenza kongestiva tal-qalb jew disturbi kardijaċi severi (insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardijaku, fibrillazzjoni atriġali), edima pulmonari, insuffiċjenza ta' ħafna organi, sindrome tal-lisi tat-tumur, sindrome tar-reħa ta' ċitokina, insuffiċjenza tal-kliewi, u insuffiċjenza respiratorja kienu rrapportati bi frekwenza aktar baxxa jew bi frekwenza mhux magħrufa. L-inċidenza ta' sintomi relatati mal-infużjoni naqset b'mod sostanzjali b'infużjonijiet fil-vini ta' wara u sehhew f'<1% tal-pazjenti mat-tmien ċiklu ta' trattament bi (li fih) MabThera.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Infezzjonijiet

MabThera jikkaguna tnaqqis taċ-ċellula B f'madwar 70-80% tal-pazjenti, iżda kien assoċjat ma' tnaqqis fl-immunoglobulini fis-serum f'minoranza ta' pazjenti biss.

Infezzjonijiet lokalizzati kkawżati minn kandida kif ukoll Herpes zoster kienu rrapportati f'inċidenza oghla fil-grupp tal-istudji randomised li kien fih MabThera. Infezzjonijiet severi kienu rrapportati f'madwar 4% tal-pazjenti ttrattati b'MabThera bħala monoterapija. Frekwenzi globalment oghla ta' infezzjonijiet, inkluż infezzjonijiet ta' grad 3 jew 4, kienu osservati waqt trattament ta' manteniment b'MabThera sa sentejn meta mqabbel ma' osservazzjoni. Ma kienx hemm tossiċità kumulattiva f'termini ta' infezzjonijiet irrapportati matul perjodu ta' trattament ta' sentejn. Barra dan, infezzjonijiet virali serji oħra, ġodda, b'attivazzjoni mill-ġdid jew b'aggravar, li wħud minnhom kienu fatali, kienu rrapportati bi trattament b'MabThera. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rċewew MabThera flimkien ma' kimoterapija jew bħala parti minn trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici. Eżempji ta' dawn l-infezzjonijiet virali serji huma infezzjonijiet ikkawżati mill-virus tal-herpes (Cytomegalovirus, Virus tal-Varicella Zoster u Virus tal-Herpes Simplex), virus JC (PML), enterovirus (meningoencefalite) u virus tal-epatite C (ara sezzjoni 4.4). Fi provi kliniċi kienu rrapportati wkoll każijiet ta' PML fatali li sehhew wara l-progressjoni tal-marda u trattament mill-ġdid. Kienu rrapportati każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B, li l-maġġoranza tagħhom sehhew f'pazjenti li rċewew MabThera flimkien ma' kimoterapija ċitotossika. F'pazjenti b'CLL li reġgħet tfaċċat/reżistenti, l-inċidenza ta' infezzjoni tal-epatite B ta' grad 3/4 (attivazzjoni mill-ġdid u infezzjoni primarja) kienet ta' 2% f'R-FC kontra 0% f'FC. Progressjoni ta' sarkoma ta' Kaposi kienet osservata f'pazjenti esposti għal MabThera b'sarkoma ta' Kaposi eżistenti minn qabel. Dawn il-każijiet sehhew f'indikazzjonijiet mhux approvati u l-maġġoranza tal-pazjenti kienu pożittivi għall-HIV.

Reazzjonijiet ematoloġiċi avversi

Fi provi kliniċi b'monoterapija ta' MabThera mogħtija għal 4 ġimgħat, anormalitajiet ematoloġiċi sehhew f'minoranza ta' pazjenti u ġeneralment kienu ħfief u reversibbli. Newtropenija severa (grad 3/4) kienet irrapportata f'4.2%, anemija f'1.1% u tromboċitopenija f'1.7% tal-pazjenti. Matul trattament ta' manteniment b'MabThera għal perjodu sa sentejn, lewkopenija (5% kontra 2%, grad 3/4) u newtropenija (10% kontra 4%, grad 3/4) kienu rrapportati b'inċidenza oghla meta mqabbel ma' osservazzjoni. L-inċidenza ta' tromboċitopenija kienet baxxa (< 1%, grad 3/4) u ma kinitx differenti bejn il-gruppi ta' trattament. Matul il-kors ta' trattament fi studji b'MabThera flimkien ma' kimoterapija, lewkopenija ta' grad 3/4 (R-CHOP 88% kontra CHOP 79%, R-FC 23% kontra FC 12%), newtropenija ta' grad 3/4 (R-CVP 24% kontra CVP 14%; R-CHOP 97% kontra CHOP 88%, R-FC 30% kontra FC 19% f'CLL mhux ittrattata minn qabel), panċitopenija ta' grad 3/4 (R-FC 3% kontra FC 1% f'CLL mhux ittrattata minn qabel), ġeneralment kienu rrapportati bi frekwenzi oghla meta mqabbel ma' kimoterapija biss. Madankollu, l-inċidenza oghla ta' newtropenija f'pazjenti ttrattati b'MabThera u kimoterapija ma kinitx assoċjata ma' inċidenza oghla ta' infezzjonijiet u infestazzjonijiet meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati b'kimoterapija biss. Studji bil-formulazzjoni

għall-għoti fil-vini ta' MabThera, dwar CLL mhux ittrattata minn qabel jew li reġgħet tfaċċat/reżistenti stabbilixxew li f'sa 25% tal-pazjenti ttrattati b'R-FC, newtopenija kienet imtawla (iddefinita bħala għadd ta' newtrofili li baqa' taħt $1 \times 10^9/L$ bejn il-Jum 24 u l-Jum 42 wara l-aħħar doża) jew seħħet b'bidu ttardjat (iddefinita bħala għadd ta' newtrofili taħt $1 \times 10^9/L$ aktar tard minn 42 jum wara l-aħħar doża f'pazjenti bl-ebda newtopenija mtawla minn qabel jew li rkupraw qabel il-Jum 42) wara trattament b'MabThera flimkien ma' FC. Ma kienx hemm differenzi rrappurtati fl-inċidenza ta' anemija. Kienu rrappurtati xi każijiet ta' newtopenija ttardjata li seħħew aktar minn erba' ġimgħat wara l-aħħar infużjoni ta' MabThera. Fl-istudju primarju dwar CLL, pazjenti fi stadju Binet C kellhom aktar avvenimenti avversi fl-grupp ta' R-FC meta mqabbel mal-grupp ta' FC (R-FC 83% kontra FC 71%). Fl-istudju dwar CLL li reġgħet tfaċċat/reżistenti, kienet irrappurtata tromboċitopenija ta' grad 3/4 fi 11% tal-pazjenti fil-grupp ta' R-FC meta mqabbla ma' 9% tal-pazjenti fil-grupp ta' FC.

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

Reazzjonijiet kardjovaskulari avversi

Reazzjonijiet kardjovaskulari waqt provi kliniċi b'monoterapija ta' MabThera kienu rrappurtati fi 18.8% tal-pazjenti u l-aktar avvenimenti rrappurtati b'mod frekwenti kienu pressjoni baxxa u pressjoni għolja. Waqt l-infużjoni kienu rrappurtati każijiet ta' aritmija ta' grad 3 jew 4 (inkluż takikardija ventrikulari u supraventrikulari) u aġina pectoris. Waqt trattament ta' manteniment, l-inċidenza ta' disturbi kardijaċi ta' grad 3/4 kienet komparabbli bejn pazjenti ttrattati b'MabThera u l-osservazzjoni. Avvenimenti kardijaċi kienu rrappurtati bħala reazzjonijiet avversi serji (inkluż fibrillazzjoni atrijali, infart mijokardijaku, insuffiċjenza tal-ventrikl tax-xellug, iskemija mijokardijaka) fi 3% tal-pazjenti ttrattati b'MabThera meta mqabbla ma' <1% b'osservazzjoni. Fi studji li vvalutaw MabThera flimkien ma' kimoterapija, l-inċidenza ta' aritmiji kardijaċi ta' grad 3 u 4, l-aktar aritmiji supraventrikolari bħal takikardija u ritmu mhux normali/fibrillazzjoni atrijali, kienu oġġla fil-grupp ta' R-CHOP (14-il pazjent, 6.9%) meta mqabbel mal-grupp ta' CHOP (3 pazjenti, 1.5%). Dawn l-aritmiji kollha seħħew fil-kuntest ta' infużjoni ta' MabThera jew kienu assoċjati ma' kondizzjonijiet li jippredisponu bħal deni, infezzjoni, infart mijokardijaku akut jew mard respiratorju u kardjovaskulari eżistenti minn qabel. Ma kienet osservata l-ebda differenza bejn il-grupp ta' R-CHOP u CHOP fl-inċidenza ta' avvenimenti kardijaċi oħra ta' grad 3 u 4 inkluż insuffiċjenza tal-qalb, mard mijokardijaku u manifestazzjonijiet tal-marda tal-arterji koronarji. F'CLL, l-inċidenza globali ta' disturbi tal-qalb ta' grad 3 jew 4 kienet baxxa kemm fl-istudju primarju (4% R-FC, 3% FC) kif ukoll fl-istudju dwar CLL li reġgħet tfaċċat/reżistenti (4% R-FC, 4% FC).

Sistema respiratorja

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

Disturbi newroloġiċi

Waqt il-perjodu ta' trattament (fażi ta' trattament ta' induzzjoni li tinkludi R-CHOP għal mhux aktar minn tmien ċikli), erba' pazjenti (2%) ittrattati b'R-CHOP, kollha b'fatturi ta' riskju kardjovaskulari, kellhom incidenti ċerebrovaskulari tromboemboliċi waqt l-ewwel ċiklu ta' trattament. Ma kienx hemm differenza bejn il-gruppi ta' trattament fl-inċidenza ta' avvenimenti tromboemboliċi oħra. B'kuntrast, tliet pazjenti (1.5%) fil-grupp ta' CHOP kellhom avvenimenti ċerebrovaskulari li kollha seħħew waqt il-perjodu ta' segwitu. F'CLL, l-inċidenza globali ta' disturbi fis-sistema nervuża ta' grad 3 jew 4 kienet baxxa kemm fl-istudju primarju (4% R-FC, 4% FC) kif ukoll fl-istudju dwar CLL li reġgħet tfaċċat/reżistenti (3% R-FC, 3% FC).

Kienu rrappurtati każijiet ta' sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*) / sindrome ta' lewkoenċefalopatija posterjuri reversibbli (RPLS - *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*). Sinjali u sintomi kienu jinkludu disturbi fil-vista, uġiħ ta' ras, aċċessjonijiet u bidla fl-istat mentali, bi jew mingħajr pressjoni għolja assoċjata. Dijanjosi ta' PRES/RPLS tehtieg konferma permezz ta' immagini tal-moħħ. Il-każijiet irrappurtati kellhom fatturi ta' riskju rikonoxxuti għal PRES/RPLS, inkluż il-marda sottostanti tal-pazjent, pressjoni għolja, terapija immunosoppressiva u/jew kimoterapija.

Disturbi gastrointestinali

Perforazzjoni gastrointestinali li f'xi każijiet wasslet għall-mewt kienet osservata f'pazjenti li rċevew MabThera għat-trattament ta' limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL - *non-Hodgkin's lymphoma*). Fil-maġġoranza ta' dawn il-każijiet, MabThera ngħata flimkien ma' kimoterapija.

Livelli ta' IgG

Fil-prova klinika li vvalutat trattament ta' manteniment b'MabThera f'limfoma follikulari li reġġet tfaċċat/rezistenti, livelli medjana ta' IgG kienu taħt il-limitu ta' taħt tan-normal (LLN - *lower limit of normal*) (< 7 g/L) wara trattament ta' induzzjoni kemm fil-grupp ta' osservazzjoni kif ukoll f'dak ta' MabThera. Fil-grupp ta' osservazzjoni, il-livell medjan ta' IgG sussegwentement żdied sa 'l fuq mil-LLN, iżda baqa' kostanti fil-grupp ta' MabThera. Il-proporzjon ta' pazjenti b'livelli ta' IgG taħt l-LLN kien ta' madwar 60% fil-grupp ta' MabThera tul il-perjodu ta' trattament ta' sentejn, filwaqt li naqas fil-grupp ta' osservazzjoni (36% wara sentejn).

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

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

Sottopopolazzjonijiet ta' pazjenti - monoterapija ta' MabThera

Anzjani (65 sena u akbar):

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

Bulky disease:

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

Trattament mill-ġdid:

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

Sottopopolazzjonijiet ta' pazjenti - MabThera bħala terapija kkombinata

Anzjani (65 sena u akbar):

L-inċidenza ta' avvenimenti avversi tad-demmi u tal-limfa ta' grad 3/4 kienet oġġla f'pazjenti anzjani meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar (inqas minn 65 sena) b'CLL mhux ittrattata minn qabel jew li reġġet tfaċċat/rezistenti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Esperjenza limitata b'doži oġġla mid-doża approvata tal-formulazzjoni għall-ġotti fil-vini ta' MabThera hija disponibbli minn provi kliniċi fuq il-bnedmin. L-oġġla doża fil-vini ta' MabThera ttestjata fil-bnedmin s'issa hija ta' 5000 mg (2250 mg/m²), ittestjata f' studju b'żieda gradwali fid-doża f'pazjenti b'CLL. Ma kien identifikat l-eċċess sinjal ieħor ta' sigurtà. Pazjenti li jingħataw doża eċċessiva għandu jkollhom interruzzjoni immedjata tal-infużjoni tagħhom u għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib.

Tliet pazjenti fil-prova dwar NHL bil-formulazzjoni għall-ġhoti taht il-ġilda ta' MabThera SABRINA (BO22334), involontarjament ingħataw il-formulazzjoni għall-ġhoti taht il-ġilda permezz ta' ġhoti fil-vini sa doża massima ta' rituximab ta' 2780 mg bl-ebda effett mhux mixtieq. Pazjenti li jkollhom esperjenza ta' doża eċċessiva jew żbalji fl-ġhoti tal-medikazzjoni b'MabThera għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib.

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Il-formulazzjoni għall-ġhoti taht il-ġilda ta' MabThera fiha hyaluronidase rikombinanti uman (rHuPH20), enzima użata biex iżżid it-tixrid u l-assorbiment ta' sustanzi mogħtija flimkien meta jingħata taht il-ġilda.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

CD20 jinsab kemm fuq ċelluli B normali kif ukoll fuq daww malinni, iżda mhux fuq ċelluli staminali ematopojetici, ċelluli pro-B, ċelluli normali tal-plażma jew tessuti normali oħrajn. Dan l-antigen ma jiġix inkorporat wara l-irbit tal-antikorp u ma jintrehiex mill-wiċċ taċ-ċellula. CD20 ma jiċċirkolax fil-plażma bħala antigen liberu u, għalhekk, ma jikkompetix għall-irbit tal-antikorp.

Il-parti Fab ta' rituximab tintrabat mal-antigen CD20 fuq il-limfoċiti B u l-parti Fc tista' tirrekluta funzjonijiet ta' *effector* immuni biex timmedja lisi taċ-ċellula B. Il-mekkaniżmi possibbli tal-lisi taċ-ċelluli medjati minn *effector* jinkludu ċitotossicità dipendenti fuq il-kompliment (CDC - *complement-dependent cytotoxicity*) li tirriżulta minn irbit ta' C1q, u ċitotossicità ċellulari dipendenti fuq l-antikorpi (ADCC - *antibody-dependent cellular cytotoxicity*) medjata minn riċettur Fcγ wiehed jew aktar li jinsabu fuq il-wiċċ ta' granuloċiti, makrofaġi u ċelluli NK. L-irbit ta' rituximab mal-antigen CD20 fuq il-limfoċiti B intwera wkoll li jwassal għall-mewt taċ-ċelluli permezz ta' apoptosi.

Effetti farmakodinamiċi

L-ghadd ta' ċelluli B periferali niżel taht in-normal wara t-tehid tal-ewwel doża kompluta ta' MabThera. F'pazjenti trattati għal tumuri ematoloġiċi malinni, l-irkupru taċ-ċelluli B beda fi żmien 6 xhur mit-trattament u ġeneralment reġa' lura għal-livelli normali fi żmien 12-il xahar wara li tlestiet it-terapija, għalkemm f'xi pazjenti dan jista' jdum aktar (sa żmien medjan ta' rkupru ta' 23 xahar wara terapija ta' induzzjoni). F'pazjenti li għandhom artrite reumatika, tnaqqis immedjat taċ-ċelluli B fid-demmi periferali kien osservat wara żewġ infużjonijiet ta' 1000 mg MabThera separati b'intervall ta' 14-il ġurnata. L-ghadd ta' ċelluli B fid-demmi periferali jibda jiżdied mill-Ġimgħa 24 u evidenza ta' popolazzjoni mill-ġdid hija osservata fil-magġoranza tal-pazjenti sal-Ġimgħa 40, kemm jekk MabThera ngħata bħala monoterapija kif ukoll jekk ingħata flimkien ma' methotrexate.

Effikaċja klinika u sigurtà

Effikaċja klinika u sigurtà tal-formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' MabThera f'lewkimja limfoċitika kronika

Saret prova ta' fażi Ib f'żewġ partijiet, b'aktar minn ċentru wieħed, randomised, open-label, bi grupp parallel (SAWYER BO25341) f'pazjenti b'CLL mhux ittrattata minn qabel, biex tinvestiga n-nuqqas ta' inferjorità tal-profil farmakokinetiku, flimkien mal-effikaċja u s-sigurtà tal-formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' MabThera flimkien ma' kimoterapija.

L-għan tal-Parti 1 kien li tiġi magħżula doża tal-formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' MabThera li twassal għal livelli ta' C_{trough} fis-serum ta' MabThera komparabbli mal-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' MabThera. Total ta' 64 pazjent b'CLL kienu rreġistrati fi kwalunkwe punt qabel iċ-ċiklu 5 matul it-trattament tagħhom bil-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' MabThera flimkien ma' kimoterapija. Id-doża ta' 1600 mg tal-formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' MabThera kienet magħżula għall-Parti 2 tal-istudju.

L-għan tal-Parti 2 kien li jiġi stabbilit nuqqas ta' inferjorità fil-livelli ta' C_{trough} osservati bejn id-doża magħżula ta' MabThera taht il-ġilda u d-doża ta' referenza ta' MabThera fil-vini.

Total ta' 176 pazjent b'CLL kienu randomised fiż-żewġ gruppi ta' trattament li ġejjin:

- MabThera taht il-ġilda (n= 88); l-ewwel ċiklu ta' MabThera 375 mg/m² fil-vini flimkien ma' kimoterapija u ċikli sussegwenti (2-6) ta' MabThera 1600 mg taht il-ġilda flimkien ma' kimoterapija.
 - MabThera fil-vini (n= 88); l-ewwel ċiklu ta' MabThera 375 mg/m² fil-vini flimkien ma' kimoterapija segwit b'sa 5 ċikli ta' MabThera 500 mg/m² fil-vini flimkien ma' kimoterapija.
- Ir rati ta' rispons għall-analiżi ta' 176 pazjent fil-Parti 2 ta' SAWYER huma murija fit-Tabella 2.

Tabella 2 Riżultati tal-effikaċja għal SAWYER (BO25341) (Popolazzjoni b'Intenzjoni li Tiġi Ttrattata)

		Parti 2 N = 176	
		Formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' rituximab (n = 88)	Formulazzjoni għall-ghoti taht il-ġilda ta' rituximab (n = 88)
ORR ^a	Stima f'punt ta' hin	80.7% (n = 71)	85.2% (n = 75)
	CI ta' 95%	[70.9%, 88.3%]	[76.1%, 91.9%]
CRR ^a	Stima f'punt ta' hin	31.8% (n = 28)	27.3% (n = 24)
	CI ta' 95%	[22.3%, 42.6%]	[18.3%, 37.8%]
PFS ^b	Proporzjon b'avveniment ta' PFS	42.0% (n = 37)	34.1% (n = 30)
	CI ta' 95%	0.76 [0.47%, 1.23%]	

ORR – Rata ta' Rispons Globali (*Overall Response Rate*)

CRR – Rata ta' Rispons Komplet (*Complete Response Rate*)

PFS – Sopravivenza Minghajr Progressjoni (*Progression-Free Survival*) (proporzjon b'avveniment, progressjoni/irkadar tal-marda jew mewt minn kwalunkwe kawża)

^a – fiż-żjara ta' segwitu wara 3 xhur (Parti 2)

^b – fiż-żmien tal-analiżi finali (segwitu medjan ta' 53 xahar)

B'mod globali r-rizultati kkonfermaw li l-formulazzjoni għall-ghoti taht il-gilda ta' MabThera 1600 mg għandha profil ta' benefiċċju/riskju komparabbli ma' dak tal-formulazzjoni għall-ghoti fil-vini ta' MabThera 500 mg/m².

Immunogeniċità

Data mill-programm ta' żvilupp tal-formulazzjoni għall-ghoti taht il-gilda ta' MabThera tindika li l-formazzjoni ta' antikorpi kontra rituximab wara għoti taht il-gilda hija komparabbli ma' dik osservata wara għoti fil-vini. Fil-prova SAWYER (BO25341) l-inċidenza ta' antikorpi kontra rituximab indotti/imsaħha mit-trattament kienet simili fiż-żewġ gruppi ta' trattament; 15% għoti fil-vini kontra 12% għoti taht il-gilda. L-inċidenza ta' antikorpi kontra rHuPH20 indotti/imsaħha mit-trattament, tkejjlet biss f'pazjenti fil-grupp ta' taht il-gilda u kienet ta' 12%. L-ebda wieħed mill-pazjenti li ttestjaw pożittivi għall-antikorpi kontra rHuPH20 ma kien pożittiv għall-antikorpi li jinnewtralizzaw.

Ir-rilevanza klinika tal-iżvilupp ta' antikorpi kontra rituximab jew kontra rHuPH20 wara trattament bil-formulazzjoni għall-ghoti taht il-gilda ta' MabThera mhix magħrufa. Ma kien hemm l-ebda impatt tal-preżenza ta' antikorpi kontra rituximab jew kontra rHuPH20 fuq is-sigurtà, l-effikaċja jew il-PK ta' MabThera.

Effikaċja klinika u sigurtà ta' MabThera konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni f'CLL

F'żewġ provi open-label u randomised, total ta' 817-il pazjent li ma kinux ittrattati minn qabel u 552 pazjent b'CLL li reġgħet tfaċċat/reżistenti kienu randomised biex jirċievu kimoterapija ta' FC (fludarabine 25 mg/m², cyclophosphamide 250 mg/m², fil-Jiem 1-3) kull 4 ġimgħat għal 6 ċikli jew MabThera flimkien ma' FC (R-FC). MabThera kien mogħti f'dożaġġ ta' 375 mg/m² waqt l-ewwel ċiklu ġurnata qabel il-kimoterapija u f'dożaġġ ta' 500 mg/m² fil-Jum 1 ta' kull ċiklu ta' trattament sussegwenti. Il-pazjenti ma thallewx jidhlu fl-istudju dwar CLL li reġgħet tfaċċat/reżistenti jekk kienu ġew ittrattati minn qabel b'antikorpi monoklonali jew jekk kienu reżistenti (iddefinita bħala falliment li tinkiseb remissjoni parzjali għal mill-inqas 6 xhur) bi fludarabine jew xi analugu ta' nucleoside. Total ta' 810 pazjenti (403 R-FC, 407 FC) għall-istudju primarju (Tabella 2a u Tabella 2b) u 552 pazjent (276 R-FC, 276 FC) għall-istudju dwar CLL li reġgħet tfaċċat/reżistenti (Tabella 3) kienu analizzati għall-effikaċja.

Fl-istudju primarju, wara żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 48.1 xhur, il-PFS medjana kienet ta' 55 xahar fil-grupp ta' R-FC u ta' 33 xahar fil-grupp ta' FC ($p < 0.0001$, test log-rank). L-analiżi tas-sopravivenza globali wriet benefiċċju sinifikanti ta' trattament b'R-FC fuq kimoterapija b'FC wahdu ($p = 0.0319$, test log-rank) (Tabella 2a). Il-benefiċċju f'termini ta' PFS kien osservat b'mod konsistenti fil-biċċa l-kbira tas-sottogruppi ta' pazjenti analizzati skont ir-riskju tal-marda fil-linja bażi (jiġifieri stadji Binet A-Ċ) (Tabella 2b).

Tabella 2a Trattament primarju ta' lewkimja limfoċitika kronika
Sommarju tar-rizultati tal-effikaċja għal MabThera flimkien ma' FC kontra FC
wahdu - żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 48.1 xahar

Parametru tal-Effikaċja	Stima Kaplan-Meier taż-Żmien Medjan sa Avveniment (Xhur)			Tnaqqis tar-Riskju
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Valur p Log-Rank	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - <i>Progression free survival</i>)	32.8	55.3	<0.0001	45%
Sopravivenza globali	NR	NR	0.0319	27%
Sopravivenza mingħajr avveniment	31.3	51.8	<0.0001	44%
Rata ta' rispons (CR, nPR, jew PR)	72.6%	85.8%	<0.0001	n.a.
Rati ta' CR	16.9%	36.0%	<0.0001	n.a.

Parametru tal-Effikaċja	Stima Kaplan-Meier taż-Żmien Medjan sa Avveniment (Xhur)			Tnaqqis tar-Riskju
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Valur p Log-Rank	
Tul tar-rispons*	36.2	57.3	<0.0001	44%
Sopravivenza mingħajr marda (DFS - <i>Disease free survival</i>)**	48.9	60.3	0.0520	31%
Żmien sa trattament ġdid	47.2	69.7	<0.0001	42%

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

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

**: jghodd biss għall-pazjenti li laħqu CR

Tabella 2b Trattament primarju ta' lewkimja limfoċitika kronika
Proporzjonijiet ta' periklu ta' sopravivenza mingħajr progressjoni skont l-istadju Binet (ITT) - żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 48.1 xahar

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

CI: Intervall ta' Kunfidenza

Fl-istudju dwar CLL li reggħet tfaċċat/reżistenti, is-sopravivenza mingħajr progressjoni medjana (punt finali primarju) kienet ta' 30.6 xhur fil-grupp ta' R-FC u 20.6 xhur fil-grupp ta' FC ($p=0.0002$, test log-rank). Il-benefiċċju f'termini ta' PFS kien osservat kważi fis-sottogruppi kollha ta' pazjenti analizzati skont ir-riskju tal-marda fil-linja bażi. Kien irrappurtat titjib ħafif iżda mhux sinifikanti fis-sopravivenza globali fil-grupp ta' R-FC meta mqabbel ma' dak ta' FC. M'hemm l-ebda *data* PK/klinika disponibbli f'pazjenti b'marda reżistenti jew li reggħet tfaċċat.

Tabella 3 Trattament ta' lewkimja limfoċitika kronika li reġghet tfaċċat/reżistenti – sommarju tar-riżultati tal-effikaċja għal MabThera flimkien ma' FC kontra FC wahdu (żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 25.3 xhur)

Parametru tal-Effikaċja	Stima Kaplan-Meier ta' Żmien Medjan sa Avveniment (Xhur)			Tnaqqis ta' Riskju
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Valur p Log-Rank	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - <i>Progression-free survival</i>)	20.6	30.6	0.0002	35%
Sopravivenza globali	51.9	NR	0.2874	17%
Sopravivenza mingħajr avveniment	19.3	28.7	0.0002	36%
Rata ta' rispons (CR, nPR, jew PR)	58.0%	69.9%	0.0034	n.a.
Rati ta' CR	13.0%	24.3%	0.0007	n.a.
Tul tar-rispons *	27.6	39.6	0.0252	31%
Sopravivenza mingħajr marda (DFS - <i>Disease-free survival</i>)**	42.2	39.6	0.8842	-6%
Żmien sa trattament ġdid għal CLL	34.2	NR	0.0024	35%

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

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

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

Riżultati minn studji oħra ta' appoġġ bl-użu ta' MabThera flimkien ma' korsijiet oħra ta' kimoterapija (inkluż CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustine u cladribine) għat-trattament ta' pazjenti b'CLL mhux ittrattata minn qabel u/jew li reġghet tfaċċat/reżistenti wkoll urew rati ta' rispons globali għolja b'benefiċċju f'termini ta' rati ta' PFS, għalkemm b'tossicità kemxejn oghla (speċjalment majelotossicità). Dawn l-istudji jsostnu l-użu ta' MabThera ma' kull kimoterapija.

Data minn madwar 180 pazjent ittrattati minn qabel b'MabThera wriet benefiċċju kliniku (inkluż CR) u tappoġġja trattament mill-ġdid b'MabThera.

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

MabThera bħala doża fissa ta' 1600 mg ingħata għal 5 ċikli taht il-ġilda f'intervalli ta' 4 ġimghat, wara l-ewwel ċiklu tal-formulazzjoni għall-ġhoti fil-vini ta' MabThera, f'pazjenti b'CLL mhux ittrattati minn qabel flimkien ma' kimoterapija (fludarabine u cyclophosphamide (FC). Is- C_{max} ta' MabThera fis-serum fiċ-Ċiklu 6 kienet aktar baxxa fil-grupp ta' għoti taht il-ġilda milli f'dak ta' għoti fil-vini, b'valuri tal-medja ġeometrika (CV%) ta' 202 (36.1) $\mu\text{g/mL}$ u 280 (24.6) $\mu\text{g/mL}$ b'riżultat tal-proporzjon tal-medja ġeometrika ($C_{max, SC}/C_{max, IV}$) ta' 0.719 (CI ta' 90%: 0.653, 0.792). Il-medja ġeometrika ta' t_{max} fil-grupp ta' għoti taht il-ġilda ta' MabThera kienet ta' madwar 3 ijiem meta mqabbla ma' t_{max} li jsehh fit-tmiem jew qrib it-tmiem tal-infużjoni għall-grupp ta' għoti fil-vini ta' MabThera. Il-valuri tal-medja ġeometrika ta' C_{trough} (CV%) fiċ-Ċiklu 5 (qabel id-doża taċ-Ċiklu 6) kienu oghla fil-grupp ta' għoti taht il-ġilda ta' MabThera milli fil-grupp ta' għoti fil-vini ta' MabThera; 97.5 $\mu\text{g/mL}$ (42.6) kontra 61.5 $\mu\text{g/mL}$ (63.9) rispettivament b'riżultat tal-proporzjon

aġġustat tal-medja ġeometrika [CI ta' 90%] ta' 1.53 [1.27-1.85]. B'mod simili, valuri tal-medja ġeometrika tal-AUC (CV%) fiċ-Ċiklu 6 kienu oġhla fil-grupp ta' għoti taht il-ġilda milli fil-grupp ta' għoti fil-vini; 4088 $\mu\text{g}\cdot\text{jum/mL}$ (34.2) kontra 3630 $\mu\text{g}\cdot\text{jum/mL}$ (32.8) rispettivament) b'riżultat tal-proporzjon aġġustat tal-medja ġeometrika [CI ta' 90%] ta' 1.10 [0.98-1.24]. Abbażi ta' analiżi PK tal-popolazzjoni ta' studju BO25341 (SAWYER) ġiet stmata bijodisponibilità assoluta ta' 68.4%.

Distribuzzjoni/Eliminazzjoni

Il-*half-life* stmata tal-formulazzjoni għall-għoti taht il-ġilda ta' MabThera 1600 mg hija ta' 30 ġurnata, it-tnehhija stmata hija ta' 0.22 L/jum u l-volum ta' distribuzzjoni tal-kompartiment ċentrali huwa ta' 4.65 L.

Popolazzjonijiet speċjali

Kif inhu tipiku għall-antikorpi monoklonali, parametri PK ta' rituximab kienu jiddependu mill-kejl tad-daqs tal-ġisem. Il-parametri kollha tat-tnehhija u l-volum żdiedu mal-BSA. Barra minn hekk, il-volum ċentrali kien kemxejn (9%) inqas fin-nisa meta mqabbla mal-irġiel. Parametri tal-assorbiment tal-formulazzjoni għall-għoti taht il-ġilda, naqsu b'żieda fil-BMI. Simulazzjonijiet kondizzjonali li taw sommarju tal-impatt ta' dak kollu li jiddependi mid-daqs tal-ġisem fuq l-esponiment għal rituximab urew li, filwaqt li dożaġġ fiss taht il-ġilda jwassal għal differenzi kbar fl-esponiment (C_{trough} u AUC_{τ}) bejn individwi b'daqsijiet tal-ġisem baxxi u għolja meta mqabbel ma' dożaġġ fil-vini aġġustat għall-piż tal-ġisem, dan jippermetti li jinżammu valuri ta' C_{trough} u AUC_{τ} għall-gruppi kollha tad-daqs tal-ġisem f'livelli li ma jkunux inqas mil-livelli miksuba b'dożaġġ fil-vini, u b'hekk tinkiseb mill-inqas l-istess saturazzjoni mmirata bħal dik ta' dożaġġ fil-vini. Għal individwi li jiżnu > 90 kg, il-valuri tas- C_{trough} kienu l-istess għall-korsijiet fil-vini u taht il-ġilda. Għal individwi li jiżnu 60-90 kg u < 60 kg, il-valuri medji tas- C_{trough} wara dożaġġ fil-vini kienu ta' madwar 16% u 34% inqas meta mqabbla mal-kors ta' taht il-ġilda, rispettivament. B'mod simili, għal individwi fit-terz l-għoli tal-BSA, il-valuri tas- C_{trough} kienu l-istess għall-korsijiet fil-vini u daww taht il-ġilda. Għall-individwi fit-terz il-medju u f'dak baxx tal-BSA, il-valuri medji tas- C_{trough} wara dożaġġ fil-vini kienu ta' madwar 12% u 26% inqas meta mqabbel mal-kors ta' taht il-ġilda.

Minbarra d-dipendenza fuq id-daqs tal-ġisem, it-tnehhija dipendenti mill-ħin kienet oġhla f'individwi b'daqs tat-tumur fil-linja bażi akbar, li huwa konsistenti ma' eliminazzjoni medjata mill-mira. Tnehhija dipendenti mill-ħin oġhla f'individwi b'piż tal-marda oġhla jwassal għal esponiment inizjali aktar baxx u l-ħtieġa ta' ħin itwal biex jintlaħaq l-istess esponiment bħal f'individwi b'piż tal-marda aktar baxx.

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

Rituximab wera li huwa speċifiku ħafna għall-antigen CD20 fuq iċ-ċelluli B. Studji dwar l-effett tossiku f'xadini cynomolgus ma wrew l-ebda effett ieħor għajr it-tnaqqis farmakoloġiku mistenni taċ-ċelluli B fid-demmi periferali u fit-tessut tal-limfa.

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

Ma sarux testijiet standard biex jinvestigaw il-mutageniċità, peress li testijiet bħal dawn mhumix rilevanti għal din il-molekula. Ma sarux studji fit-tul fuq l-annimali biex jistabbilixxu r-riskju ta' kanċer ta' rituximab.

Ma sarux studji speċifiċi sabiex jiġu ddeterminati l-effetti ta' rituximab jew ta' rHuPH20 fuq il-fertilità. Fi studji dwar l-effett tossiku ġenerali f'xadini cynomolgus ma kinux osservati effetti ta'

hsara fuq l-organi riproduttivi fl-irġiel jew fin-nisa. Barra minn hekk, ma deher l-ebda effett ta' rHuPH20 fuq il-kwalità tas-semen.

Fi studji dwar l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fil-ġrieden, rHuPH20 ikkawża tnaqqis fil-piż tal-fetu u telf ta' impjantazzjonijiet b'esponimenti sistemiċi oġġla sew mill-esponiment terapewtiku. M'hemm l-ebda evidenza ta' dismorfoġenesi (jiġifieri teratoġenesi) ikkawżata minn esponiment sistemiku għal rHuPH20.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Hyaluronidase rikombinanti uman (rHuPH20)

L-histidine

L-histidine hydrochloride monohydrate

α,α -trehalose dihydrate

L-methionine

Polysorbate 80 (E433)

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Ma kinux osservati inkompatibbiltajiet bejn il-formulazzjoni għall-ġhoti taħt il-ġilda ta' MabThera u l-materjal polypropylene jew polycarbonate tas-siringa jew labar magħmula minn *stainless steel* għat-trasferiment u għall-injezzjoni u tappijiet Luer cone tal-polyethylene.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin

Wara l-ewwel ftuħ

Wara li tkun ittrasferita mill-kunjett għas-siringa, is-soluzzjoni tal-formulazzjoni għall-ġhoti taħt il-ġilda ta' MabThera tkun fizikament u kimikament stabbli għal 48 siegħa f'temperatura ta' 2 °C - 8 °C u sussegwentement għal 8 sigħat f'temperatura ta' 30°C f'dawl il-jum imxerred.

Minn aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, it-tnejn għandha ssir f'kondizzjonijiet asemi kkontrollati u vvalidati. Iż-żminijiet ta' hażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

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

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

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

Kunjett tal-ħġieġ tat-tip I bla kulur b'tapp tal-lasktu butyl b'sigill fuq kollox tal-aluminium u b'disk *flip-off* tal-plastik blu, li fih 1600 mg/13.4 mL ta' rituximab.

Kull kartuna fiha kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

MabThera huwa disponibbli f'kunjetti sterili, mingħajr preservattivi, mhux piroġeniċi, għall-użu ta' darba biss. Uża labra u siringa sterili biex tipprepara MabThera. Stiker li tista' titqaxxar li tispesifika l-qawwa, mnejn jingħata u l-indikazzjoni hija inkluża fuq il-kunjetti. Din l-istiker għandha titneħħa minn fuq il-kunjett u titwahhal fuq is-siringa qabel l-użu. Il-punti li ġejjin għandhom jiġu osservati bir-reqqa rigward l-użu u r-rimi ta' siringi u oġġetti li jaqtgħu mediċinali oħra:

- Labar u siringi qatt m'għandhom jerġgħu jintużaw
- Poġġi l-labar u s-siringi użati kollha f'Kontenitur ta' oġġetti li jaqtgħu (kontenitur li jintrema u li ma jittaqqabx).

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

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

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

EU/1/98/067/004

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 2 ta' Ġunju 1998
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Mejju 2008

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Ismijiet u indirizzi tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
L-ISTATI UNITI TAL-AMERKA

Genentech, Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA 92056 5802
L-ISTATI UNITI TAL-AMERKA

Samsung BioLogics
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon 21987,
Il-Korea

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

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

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

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

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- **Meta l-Aġenzija Ewropea għall-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).

Jekk **id-dati tal**-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Indikazzjonijiet mhux onkoloġiċi:

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

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

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

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

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

MabThera 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

rituximab

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

Kunnett wiehed fih 10 mg/mL rituximab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sodium citrate, polysorbate 80, sodium chloride, sodium hydroxide, hydrochloric acid, ilma għall-injezzjonijiet.

Aqra l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

100 mg / 10 mL

2 kunjetti ta' 10 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ġol-vina wara dilwizzjoni

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

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

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friża. Żomm il-kunnett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

10. PREKAWZZJONIJET 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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

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

EU/1/98/067/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

MabThera 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

rituximab

IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Għall-użu fil-vini wara dilwizzjoni

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

Kunjett ta' 10 mL (10 mg/mL)

100 mg / 10 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

MabThera 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

rituximab

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

Kunnett wiehed fih 10 mg/mL ta' rituximab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sodium citrate, polysorbate 80, sodium chloride, sodium hydroxide, hydrochloric acid, ilma għall-injezzjonijiet.

Aqra l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

500 mg / 50 mL

Kunnett wiehed ta' 50 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ġol-vina wara dilwizzjoni

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

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

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friża. Żomm il-kunnett 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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

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

EU/1/98/067/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

MabThera 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

rituximab

IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Għall-użu ġol-vina wara dilwizzjoni

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

Kunjett ta' 50 mL (10 mg/mL)

500 mg / 50 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

MabThera 1400 mg soluzzjoni għall-injezzjoni taħt il-ġilda

rituximab

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

Kunnett wiehed fih 1400 mg/11.7 mL ta' rituximab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Hyaluronidase rikombinanti uman (rHuPH20)

L-histidine

L-histidine hydrochloride monohydrate

α,α -trehalose dihydrate

L-methionine

Polysorbate 80

Ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

1,400 mg/11.7 mL

Kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu taħt il-ġilda biss.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

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

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.
Żomm il-kunjett 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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

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

EU/1/98/067/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

MabThera 1400 mg soluzzjoni għall-injezzjoni taħt il-ġilda

rituximab

taħt il-ġilda

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Għall-użu taħt il-ġilda biss

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

1,400 mg/11.7 mL

6. OHRAJN

Taghrif li għandu jidher fuq l-Istiker li titqaxxar

Lot

MabThera 1400 mg

rituximab

1,400 mg/11.7 mL

SC għal Limfoma mhux ta' Hodgkin

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

MabThera 1600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni taħt il-ġilda

rituximab

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

Kunnett wiehed fih 1600 mg/13.4 mL ta' rituximab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Hyaluronidase rikombinanti uman (rHuPH20)

L-histidine

L-histidine hydrochloride monohydrate

α,α -trehalose dihydrate

L-methionine

Polysorbate 80

Ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

1,600 mg/13.4 mL

Kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu taħt il-ġilda biss.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

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

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.
Żomm il-kunjett 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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

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

EU/1/98/067/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

MabThera 1600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni taħt il-ġilda

rituximab

taħt il-ġilda

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Għall-użu taħt il-ġilda biss

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

1,600 mg/13.4 mL

6. OHRAJN

Taghrif li għandu jidher fuq l-Istiker li titqaxxar

Lot

MabThera 1600 mg

rituximab

1,600 mg/13.4 mL

SC għal Lewkimja Limfoċitika Kronika

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

Kartuna ta' Twissija ta' MabThera għall-pazjenti b'mard mhux tal-kanċer

Għaliex ingħatajt din il-kartuna?

Din il-medicina tista' tagħmlek aktar suxxettibbli għal infezzjonijiet. Din il-kartuna tgħidlek:

- X'għandek bżonn tkun taf qabel tiehu MabThera
- Liema huma s-sinjali ta' infezzjoni
- X'għandek tagħmel jekk taħseb li se taqbddek infezzjoni.

Tinkludi wkoll ismek u l-isem u n-numru tat-telefon tat-tabib fuq in-naħa ta' wara.

X'għandi nagħmel b'din il-kartuna?

- Żomm din il-kartuna miegħek il-ħin kollu - fil-kartiera jew fil-portmoni tiegħek.
- Uri din il-kartuna lil kull tabib, infermier jew dentist li tara - mhux biss lill-ispeċjalista li jippreskrivilek MabThera.

Żomm din il-kartuna miegħek għal sentejn wara l-aħħar doża tiegħek ta' MabThera. Dan għaliex l-effetti sekondarji jistgħu jiżviluppaw diversi xhur wara li tkun ħadt it-trattament.

Meta m'għandix niehu MabThera?

Tiħux MabThera jekk ikollok infezzjoni attiva jew problema serja bis-sistema immuni tiegħek.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu jew ħadt medicini li jistgħu jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek inkluż kimoterapija.

X'inhuma s-sinjali li se taqbddek infezzjoni?

Oqgħod attent/a għas-sinjali possibbli ta' infezzjoni li ġejjin:

- Deni jew sogħla l-ħin kollu
- Telf ta' piż
- Ugiġh bla ma tkun wegġajt
- Thossok b'mod ġenerali ma tiflaħx jew mitluq/a.

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn, għid lil tabib jew infermier minnufih. Għandek tgħidilhom ukoll dwar it-trattament tiegħek b'MabThera.

X'għandi nkun naf aktar?

B'mod rari MabThera jista' jikkawża infezzjoni serja fil-moħħ, imsejha "Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva" jew PML. Din tista' tkun fatali.

● Sinjali ta' PML jinkludu:

- Konfużjoni, telf tal-memorja jew problemi biex taħseb
- Telf tal-bilanċ jew bidla fil-mod kif timxi jew titkellem
- Nuqqas ta' saħħa jew dgħufija fuq naħa waħda tal-ġisem tiegħek
- Vista mċajpra jew telf tal-vista.

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn, għid lil tabib jew infermier minnufih. Għandek tgħidilhom ukoll dwar it-trattament tiegħek b'MabThera.

Fejn nista' nikseb aktar informazzjoni?

Ara l-fuljett ta' tagħrif ta' MabThera għal aktar informazzjoni.

Data tal-bidu tat-trattament u dettalji ta' kuntatt

Data tal-aktar infużjoni reċenti:

Data tal-ewwel infużjoni:

Isem il-Pazjent: _____

Isem it-Tabib: _____

Dettalji ta' kuntatt

tat-Tabib: _____

Kun ċert/a li jkollok lista tal-medicini kollha tiegħek meta tara professjonist tal-kura tas-saħħa.

Jekk jogħġbok kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet dwar l-informazzjoni f'din il-kartuna.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

MabThera 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

MabThera 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

rituximab

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum MabThera u għalxiex jintuża

X'inhum MabThera

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

Għalxiex jintuża MabThera

MabThera jista' jintuża għat-trattament ta' diversi kondizzjonijiet differenti fl-adulti u fit-tfal. It-tabib tiegħek jista' jordna MabThera għat-trattament ta':

a) Limfoma Mhux ta' Hodgkin

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

Fl-adulti, MabThera jista' jingħata waħdu jew flimkien ma' mediċini oħra msejja "kimoterapija". F'pazjenti adulti fejn it-trattament ikun qed jaħdem, MabThera jista' jintuża bħala trattament ta' manteniment għal sentejn wara li jintemm it-trattament inizjali.

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

b) Lewkimja limfoċitika kronika

Lewkimja limfoċitika kronika (CLL - *Chronic lymphocytic leukaemia*) hija l-aktar forma komuni ta' lewkimja fl-adulti. CLL taffettwa limfoċit partikolari, iċ-ċellula B, li toriġina mill-mudullun u tiżviluppa fil-glandoli tal-limfa. Pazjenti b'CLL għandhom limfoċiti mhux normali żejda, li jakkumulaw fil-biċċa l-kbira fil-mudullun u fid-demm. Il-proliferazzjoni ta' dawn il-limfoċiti B mhux normali hija l-kawża tas-sintomi li jista' jkollok. MabThera flimkien ma' kimoterapija jkisser dawn iċ-ċelluli li jitnehhew b'mod gradwali mill-ġisem permezz ta' proċessi bijoloġiċi.

ċ) Artrite reumatika

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

MabThera jnaqqas il-progressjoni tal-ħsara fil-ġogi tiegħek ikkawżata minn artrite rewmatika u jtejjeb il-hila tiegħek li twettaq l-attivitajiet normali ta' kuljum.

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

d) Granulomatosi b'poliangite jew poliangite mikroskopika

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

Granulomatosi b'poliangite u poliangite mikroskopika huma żewġ forom ta' infjammazzjoni tal-kanali tad-demmm li fil-biċċa l-kbira jaffettwaw il-pulmun u l-kliwi, iżda jistgħu jaffettwaw organi oħrajn ukoll. Limfoċiti B huma involuti fil-kawża ta' dawn il-kondizzjonijiet.

e) Pemphigus vulgaris

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata MabThera

Tihux MabThera jekk:

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

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

Twissijiet u prekawżjonijiet

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

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

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

Kellem ukoll lit-tabib tiegħek jekk taħseb li jista' jkollok bżonn xi tilqim fil-futur qrib, fosthom tilqim meħtieġ biex tivvjaġġa lejn pajjiżi oħra. Xi vaċċini m'għandhomx jingħataw fl-istess żmien ma' MabThera jew fix-xhur wara li tirċievi MabThera. It-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk għandekx tieħu xi vaċċini qabel ma tirċievi MabThera.

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

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

Tfal u adolexxenti

Limfoma mhux ta' Hodgkin

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

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

Granulomatosi b'poliangite jew poliangite mikroskopika

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

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

Medicini oħra u MabThera

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

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek:

- jekk qed tiehu medicini għall-pressjoni għolja. Għandek mnejn tintalab biex ma tihux dawn il-medicini l-oħra 12-il siegħa qabel ma tingħata MabThera. Dan għaliex xi persuni jkollhom tnaqqis fil-pressjoni tagħhom waqt li jkun qad jingħataw MabThera.
- jekk qatt ħadt medicini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek – bħal kimoterapija jew medicini immunosoppressivi.

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

Tqala u treddigh

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

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

MabThera fih is-sodium

Din il-medicina fiha 52.6 mg ta' sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull kunjett ta' 10 mL u 263.2 mg f'kull kunjett ta' 50 mL.

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

3. Kif jingħata MabThera

Kif jingħata

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

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

Mediċini mogħtija qabel kull għoti ta' MabThera

Qabel ma tingħata MabThera, inti se tingħata mediċini oħra (medikazzjoni ta' qabel) sabiex jiġu evitati jew titnaqqas il-possibbiltà ta' effetti sekondarji.

Kemm u kemm ta' spiss se tirċievi t-trattament tiegħek

a) Jekk qed tiġi ttrattat/a għal limfoma mhux ta' Hodgkin

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

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

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

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

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

d) Jekk qed tiġi ttrattat għal granulomatosi b'polianġite jew polianġite mikroskopika

Trattament b'MabThera juża erba' infużjonijiet separati mogħtija f'intervalli ta' ġimgħa. Kortikosteroidi normalment jingħataw permezz ta' injezzjoni qabel il-bidu tat-trattament b'MabThera. Kortikosteroidi mogħtija mill-ħalq jistgħu jinbdew fi kwalunkwe żmien mit-tabib tiegħek biex jittratta l-kondizzjoni tiegħek.

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

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

Kull kors ta' trattament huwa magħmul minn żewġ infużjonijiet separati li jingħataw ġimagħtejn bogħod minn xulxin. Jekk tirrispondi sew għat-trattament, għandek mnejn tingħata MabThera bħala trattament ta' manteniment. Dan se jingħata sena u 18-il xahar wara t-trattament inizjali u mbagħad kull 6 xhur skont il-bżonn jew it-tabib tiegħek jista' jibdel dan, skont kif tirrispondi għall-medicina.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

Reazzjonijiet għall-infużjoni

Waq t jew sa l-ewwel 24 siegħa mill-infużjoni inti tista' tiżviluppa deni, tertir u rogħda. B'mod anqas frekwenti, xi pazjenti jistgħu jesperjenzaw uġiġ fis-sit tal-infużjoni, infafet, ħakk, taqligħ (dardir), għeja, uġiġ ta' ras, diffikultajiet tan-nifs, żieda fil-pressjoni, tharhir, skumdità fil-gerżuma, nefħa fl-ilsien jew fil-gerżuma, imnieher iqattar jew jieklok, rimettar, fwawar jew palpitazzjonijiet, attakk ta' qalb jew għadd baxx ta' plejtlits. Jekk għandek mard tal-qalb jew anġina, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jmorru għall-agħar. **Għid immedjatament lill-persuna li tkun qiegħda tagħtik l-infużjoni** jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tiżviluppaw xi wieħed minn dawn is-sintomi, billi l-infużjoni għandu mnejn ikollha bżonn tingħata aktar bil-mod jew titwaqqaf. Inti jista' jkollok bżonn ta' trattament addizzjonali bħal antistamina jew paracetamol. Meta dawn is-sintomi jmorru jew jitjiebu, l-infużjoni tkun tista' titkompla. Dawn ir-reazzjonijiet huma anqas probabbli li jseħħu wara t-tieni infużjoni. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament tiegħek b'MabThera jekk dawn ir-reazzjonijiet ikunu serji.

Infezzjonijiet

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

- deni, sogħla, uġiġ fil-griżmejn, ħruq meta tgħaddi l-awrina jew thossok dgħajjed jew ma tiflaħx b'mod generali,
- telf ta' memorja, problemi biex taħseb, diffikultà fil-mixi jew telf tal-vista - dawn jistgħu jkunu minhabba infezzjoni serja u rari ħafna fil-moħħ, li ġieli kienet fatali (Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva jew PML),
- deni, uġiġ ta' ras u għonq iebes, nuqqas ta' koordinazzjoni (atassja), bidla fil-personalità, allucinazzjonijiet, bidla fl-istat konxju, aċċessjonijiet jew koma – dawn jistgħu jkunu minhabba infezzjoni serja fil-moħħ (meningoencefalite enterovirali), li tista' tkun fatali.

Għandu mnejn jaqbdur infezzjonijiet b'mod aktar faċli waqt it-trattament tiegħek b'MabThera. Ħafna drabi dawn ikunu rjiħat, iżda kien hemm każijiet ta' pnemonja, infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina u infezzjonijiet serji kkawżati minn virus. Dawn huma mnizzla hawn isfel taħt "Effetti sekondarji oħra".

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

Reazzjonijiet fil-Ġilda

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

Effetti sekundarji ohra jinkludu:

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

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

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

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

- infezzjonijiet fid-demm (sepsis), pnemonja, ħruq ta' Sant' Antnin, riħ, infezzjonijiet fit-tubi tal-bronki, infezzjonijiet ikkawżati minn fungus, infezzjonijiet ta' orijini mhux magħrufa, infjammazzjoni tas-sinus, epatite B,
- għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm (anemija), għadd baxx ta' ċelluli kollha tad-demm,
- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva),
- livell għoli ta' zokkor fid-demm, telf ta' piż, nefha fil-wiċċ u fil-ġisem, livelli għolja tal-enzima "LDH" fid-demm, livelli baxxi ta' calcium fid-demm,
- sensazzjonijiet mhux tas-soltu fil-ġilda – bħal tnefnim, tingiż, qris, ħruq, thoss bħal dud miexi fuq il-ġilda, sensazzjoni għall-mess imnaqqsa,
- thossok bla sabar, problemi biex torqod,
- wiċċek u partijiet ohra tal-ġilda jihmaru hafna bħala konsegwenza ta' dilatazzjoni tal-kanali tad-demm,
- thossok sturdut jew ansjuż,
- tipproduċi aktar dmugħ, problemi fil-kanali tad-dmugħ, għajn infjammata (konguntivite),
- żanzin fil-widnejn, uġiġħ fil-widnejn,
- problemi tal-qalb – bħal attakk ta' qalb, rata tal-qalb irregolari jew mghaġġla,
- pressjoni għolja jew baxxa (pressjoni baxxa speċjalment meta bilwieqfa),
- issikkar tal-muskoli fil-passaġġi tal-arja li jikkawża tharħir (bronkospazmu), infjammazzjoni, irritazzjoni fil-pulmuni, fil-griżmejn jew fis-sinusis, qtugħ ta' nifs, imnieher iqattar,
- rimettar, dijarea, uġiġħ fl-istonku, irritazzjoni jew ulċeri fil-griżmejn u fil-halq, problemi biex tibra', stitikezza, indigestjoni,
- disturbi fit-tehid tal-ikel, ma ticolx biżżejjed, li jwasslu għal telf ta' piż,
- ħorriqija, zieda fl-għaraq, għaraq billejl,
- problemi fil-muskoli – bħal muskoli ibsin, uġiġħ fil-ġogi jew fil-muskoli, uġiġħ fid-dahar jew fl-għonq,
- uġiġħ ikkawżat mit-tumur,
- skonfort ġenerali jew thossok disturbat jew għajjen, roġħda, sinjali tal-influwenza,
- insufficjenza ta' hafna organi.

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

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

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

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

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

- tnaqqis fiċ-ċelluli bojod tad-demmm li ma jseħhx minnufih,
- tnaqqis fin-numru ta' plejtlits eżatt wara l-infużjoni – dan jista' jitreġġa' lura, iżda f'każijiet rari jista' jkun fatali,
- telf ta' smiġħ, telf ta' sensi oħra,
- infezzjoni/infjammazzjoni fil-moħħ u fil-meningi (meningoencefalite enterovirali).

Tfal u adolexxenti b'limfoma mhux ta' Hodgkin:

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

b) Jekk qed tiġi ttrattat/a għall-artrite rewmatika**Effetti sekondarji komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10):**

- infezzjonijiet bħal pnemonja (ikkawżati minn batterja),
- uġiġħ biex tgħaddi l-awrina (infezzjoni fl-apparat tal-awrina),
- reazzjonijiet allergiċi li x'aktarx isehħu waqt infużjoni, iżda jistgħu jseħħu sa 24 siegħa wara infużjoni,
- bidliet fil-pressjoni tad-demmm, tqalligħ, raxx, deni, ħakk, imnieher iqattar jew imblokkat u għatis, roġħda, qalb tħabbat b'rata mgħaġġla, u għeja,
- uġiġħ ta' ras,
- bidliet fit-testijiet tal-laboratorju mwettqa mit-tabib tiegħek. Dawn jinkludu tnaqqis fl-ammont ta' xi proteini speċifiċi fid-demmm (immunoglobulini) li jgħinu biex jipproteġu kontra l-infezzjonijiet.

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

- infezzjonijiet bħal infjammazzjoni tat-tubu tal-bronki (bronkite),
- sensazzjoni ta' tagħfis jew uġiġħ itektek wara l-imnieher, il-ħaddejn u l-għajnejn (sinožite), uġiġħ fl-addome, rimettar u dijarea, problemi biex tieħu n-nifs,
- infezzjoni kkawżata minn fungus fis-saqajn (*athlete's foot*),
- livelli ta' kolesterol għolja fid-demmm,
- sensazzjonijiet mhux normali fil-ġilda, bħal partijiet imtarrxin, tmemnim, tingiż jew ħruq, xjatika, emigranja, sturdament,
- telf ta' xagħar,
- ansjetà, depressjoni,
- indigestjoni, dijarea, rifluss tal-aċidu, irritazzjoni u/jew ulċeri fil-griżmejn u fil-ħalq,
- uġiġħ fiż-żaqq, fid-dahar, fil-muskoli u/jew fil-ġogi.

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

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

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

- kumpless ta' sintomi li jseħħu fi żmien ftit ġimghat minn infużjoni ta' MabThera inkluż reazzjonijiet li jixbhu allergija bħal raxx, ħakk, uġiġħ fil-ġogi, nefha fil-glandoli tal-limfa u deni,
- kondizzjonijiet severi tal-ġilda bi nfafet li jistghu jkunu ta' periklu għall-hajja. Hmura, ħafna drabi assoċjata ma' nfafet, tista' tidher fuq il-ġilda jew fuq membrani mukużi, bħal ġewwa l-ħalq, partijiet ġenitali jew tebqet il-ġhajn, u jista' jkun preżenti d-deni.

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

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

Effetti sekondarji oħra rrappurtati b'mod rari kkawżati minn MabThera jinkludu numru mnaqqas ta' ċelluli bojod fid-demm (newtrofili) li jgħinu biex jiġġieldu kontra l-infezzjonijiet. Xi infezzjonijiet jistghu jkunu severi (jekk jogħġbok ara l-informazzjoni dwar **Infezzjonijiet** f'din is-sezzjoni).

è) Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qed tiġu ttrattati għal granulomatosi b'poliangite jew poliangite mikroskopika

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

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

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

- indigestjoni,
- stitikezza,
- raxx fil-ġilda, inkluż akne jew ponot,
- fwawar jew hmura fil-ġilda,
- deni,
- imnieher miżdud jew iqattar,
- muskoli ibsin jew juġġħu,
- uġiġħ fil-muskoli jew fl-idejn jew is-saqajn,
- numru baxx ta' ċelluli homor tad-demm (anemija),
- numru baxx ta' plejtlits fid-demm,
- żieda fl-ammont ta' potassium fid-demm,
- bidliet fir-ritmu tal-qalb, jew il-qalb tħabbat b'mod aktar mghaġġel min-normal.

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

- kondizzjonijiet severi tal-ġilda bi nfafet li jistghu jkunu ta' periklu għall-hajja. Hmura, hafna drabi assoċjata ma' nfafet, tista' tidher fuq il-ġilda jew fuq membrani mukużi, bħal ġewwa l-halq, partijiet ġenitali jew tebqet il-ġhajn, u jista' jkun preżenti d-deni,
- infezzjoni tal-Epatite B terġa' titfaċċa.

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

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

Tfal u adolexxenti bi granulomatosi b'poliangite jew poliangite mikroskopika

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

d) Jekk qed tiġi ttrattat/a għal pemphigus vulgaris

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

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

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

- infezzjonijiet bħal riħ komuni, infezzjonijiet tal-herpes, infezzjoni fl-ġhajnejn, infezzjoni kkawżata mill-moffa osservata bħala tbajja' bojod fil-halq u infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (uġiġħ meta tgħaddi l-awrina),
- disturbi fil-burdata bħal irritabilità u depressjoni,
- disturbi fil-ġilda bħal ħakk, horriqija, u għoqiedi beninni,
- thossok għajjen jew sturdut,
- deni,
- uġiġħ fil-ġogi jew fid-dahar,
- uġiġħ fiż-żaqq,
- uġiġħ fil-muskoli,
- il-qalb thabbat b'mod 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).

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

Jekk qed tiehu MabThera flimkien ma' mediċini oħra, xi whud mill-effetti sekondarji li jista' jkollok jistghu jkunu minħabba l-mediċini l-oħra.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif tahzen MabThera

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih MabThera

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

Kif jidher MabThera u l-kontenut tal-pakkett

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

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

Kunjett ta' 50 mL – Pakkett ta' kunjett wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Manifattur

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

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

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(Ara Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 – 6 7 039831

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

MabThera 1400 mg soluzzjoni għall-injezzjoni taht il-ġilda rituximab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu MabThera u għalxiex jintuża

X'inhu MabThera

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

MabThera huwa disponibbli bħala medicina li tinghata bħala dripp (imsejha MabThera 100 mg jew MabThera 500 mg, konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni) u bħala medicina għall-injezzjoni taht il-ġilda (imsejha MabThera 1400 mg jew MabThera 1600 mg, soluzzjoni għall-injezzjoni taht il-ġilda).

Għalxiex jintuża MabThera

MabThera 1400 mg jintuża biex jittratta limfoma mhux ta' Hodgkin fl-adulti.

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

MabThera 1400 mg jista' jinghata wahdu jew flimkien ma' medicini oħra msejha "kimoterapija".

Fil-bidu tat-trattament tiegħek dejjem se tinghata MabThera bħala dripp (infuzjoni fil-vini).

Wara dan, inti se tinghata MabThera bħala injezzjoni taht il-ġilda. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tibda l-injezzjonijiet ta' MabThera.

F'pazjenti fejn it-trattament ikun qed jaħdem, MabThera jista' jintuża bħala trattament ta' manteniment għal sentejn wara li jintemm it-trattament inizjali.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata MabThera

Tihux MabThera jekk:

- inti allergiku għal rituximab, għal proteini oħrajn li huma simili għal rituximab, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6)
- inti allergiku għal hyaluronidase (enzima li tgħin biex iżżid l-assorbiment tas-sustanza attiva injettata)
- bħalissa għandek infezzjoni attiva severa
- għandek sistema immuni dgħajfa.

Tihux MabThera jekk xi wahda minn dawn ta' fuq tghodd ghalik. Jekk m'intix cert, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tieghek qabel ma tinghata MabThera.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tieghek qabel ma tinghata MabThera jekk:

- qatt kellek jew jista' jkun li ghandek infezzjoni tal-epatite. Dan huwa minhabba li fi ftit kazijiet, MabThera jista' jgieghel lill-epatite B terga' ssir attiva, li tista' tkun fatali f'kazijiet rari hafna. Pazjenti li xi darba kellhom infezzjoni tal-epatite B se jigu ccekjkati bir-reqqa mit-tabib taghhom ghal sinjali ta' din l-infezzjoni.
- qatt kellek problemi tal-qalb (bhal angina, palpitazzjonijiet jew insufficjenza tal-qalb) jew problemi biex tiehu n-nifs.

Jekk xi wahda minn dawn ta' fuq tghodd ghalik (jew jekk m'intix cert), kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tieghek qabel ma tinghata MabThera. It-tabib tieghek ghandu mnejn ikollu bzonn joqghod attent hafna ghalik waqt it-trattament tieghek b'MabThera.

Kellem ukoll lit-tabib tieghek jekk tahseb li jista' jkollok bzonn xi tilqim fil-futur qrib, fosthom tilqim mehtieg biex tivvjaġġa lejn pajjiżi ohra. Xi vaccini m'ghandhomx jinghataw fl-istess zmien ma' MabThera jew fix-xhur wara li tircievi MabThera. It-tabib tieghek se jiccekjkja jekk ghandekx tiehu xi vaccini qabel ma tircievi MabThera.

Tfal u adolexxenti

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tieghek qabel ma tinghata din il-medicina, jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek ghandkom inqas minn 18-il sena. Dan ghaliex m'hemmx hafna taghrif dwar l-użu ta' MabThera fi tfal u adolexxenti.

Medicini ohra u MabThera

Ghid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tieghek jekk qed tiehu, hadt dan l-ahhar jew tista' tiehu xi medicini ohra. Dan jinkludi medicini minghajr ricetta u medicini mill-hxejjex. Dan huwa peress li MabThera jista' jaffettwa l-mod kif jahdmu xi medicini ohra. Barra minn hekk xi medicini ohra jistghu jaffettwaw il-mod kif jahdem MabThera.

B'mod partikolari, ghid lit-tabib tieghek:

- jekk qed tiehu medicini ghall-pressjoni gholja. Ghandek mnejn tintalab biex ma tihux dawn il-medicini l-ohra 12-il siegha qabel ma tinghata MabThera. Dan ghaliex xi persuni jkollihom tnaqqis fil-pressjoni taghhom waqt li jkunu qed jinghataw MabThera
- jekk qatt hadt medicini li jaffettwaw is-sistema immuni tieghek - bhal kimoterapija jew medicini immunosoppressivi.

Jekk xi wiehed minn ta' fuq japplika ghalik (jew jekk m'intix cert), kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tieghek qabel ma tinghata MabThera.

Tqala u treddigh

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

Jekk tista' tohroġ tqila, inti u s-sieheb tieghek ghandkom tużaw metodu effettiv ta' kontraçezzjoni waqt li tkun qed tuża MabThera. Ghandek taghmel dan ukoll ghal 12-il xahar wara l-ahhar trattament tieghek b'MabThera.

MabThera jghaddi fil-halib tas-sider f'ammonti zgħar hafna. Peress li l-effetti fit-tul fuq it-trabi mreddgha mhumix maghrufa, ghal ragunijiet ta' prekawzjoni, it-treddigh mhuwiex rakkomandat matul it-trattament b'MabThera u ghal 6 xhur wara t-trattament.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhux maghruf jekk MabThera ghandux effett fuq il-hila tieghek biex issuq jew thaddem ghodda jew magni.

MabThera fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett ta' 11.7 mL, jigiifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif jinghata MabThera

Kif jinghata

MabThera se jinghatalek minn tabib jew infermier li għandhom esperjenza fl-użu ta' dan it-trattament. Huma se josservaw mill-viċin waqt li tkun qed tinghata din il-medicina. Dan huwa f'każ li jkolllok xi effetti sekondarji.

Inti dejjem se tinghata MabThera bħala dripp (infużjoni fil-vini) fil-bidu tat-trattament tiegħek.

Wara dan, inti se tinghata MabThera bħala injezzjoni taħt il-ġilda fuq medda ta' madwar 5 minuti. Hemm stiker li titqaxxar fuq il-kunjett tal-ħġieġ li tispeċifika l-medikazzjoni.

It-tabib jew l-infermier tiegħek se jpoġġu l-istiker fuq is-siringa qabel l-injezzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tibda l-injezzjonijiet ta' MabThera.

Meta jiġi injettat taħt il-ġilda, dan se jinghata fil-parti taż-żaqq, mhux f'postijiet oħra tal-ġisem, u mhux f'partijiet taż-żaqq fejn il-ġilda tkun ħamra, imbenġla, tuġa', iebsa jew fejn hemm għats jew ċikatriċi.

Mediċini mogħtija qabel kull għoti ta' MabThera

Qabel ma tinghata MabThera, inti se tinghata mediċini oħra (medikazzjoni ta' qabel) sabiex jiġu evitati jew titnaqqas il-possibbiltà ta' effetti sekondarji.

Kemm u kemm ta' spiss se tirċievi t-trattament tiegħek

- MabThera se jinghatalek fl-istess jum tal-kimoterapija tiegħek. Din normalment tinghata kull 3 ġimgħat sa 8 darbiet.
- Jekk tirrispondi sew għat-trattament, għandek mnejn tinghata MabThera bħala trattament ta' manteniment kull xahrejn jew 3 xhur għal sentejn.

It-tabib tiegħek jista' jibdel dan, skont kif inti tirrispondi għall-medicina.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Il-biċċa l-kbira tal-effetti sekondarji huma ħfief sa moderati iżda xi wħud jistgħu jkunu serji u jkollhom bżonn trattament. Rarament, xi wħud minn dawn l-effetti sekondarji kienu fatali.

Reazzjonijiet fil-post fejn tiġi injettata l-medicina

Ħafna pazjenti jkollhom xi effetti sekondarji lokali fejn jiġi injettat MabThera. Dawn jinkludu: uġiġ, nefħa, tbengil, fsada, ħmura fil-ġilda, ħakk u raxx.

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament tiegħek b'MabThera jekk dawn ir-reazzjonijiet ikunu serji.

Infezzjonijiet

Ghid lit-tabib tieghek immedjatament jekk ikollok sinjali ta' infezzjoni li jinkludu:

- deni, sogħla, uġiħ fil-grizmejn, ħruq meta tgħaddi l-awrina jew thossok dgħajef jew ma tiflaħx b'mod ġenerali,
- telf ta' memorja, problemi biex taħseb, diffikultà fil-mixi jew telf tal-vista - dawn jistgħu jkunu minħabba infezzjoni serja u rari ħafna fil-moħħ, li ġieli kienet fatali (Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva jew PML),
- deni, uġiħ 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.

Għandu mnejn jaqbdur infezzjonijiet b'mod aktar faċli waqt it-trattament tieghek b'MabThera. Ħafna drabi dawn ikunu rjiħat, iżda kien hemm każijiet ta' pnemonja jew infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina. Dawn huma mnizzla hawn isfel taħt "Effetti sekondarji oħra".

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

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

- infezzjonijiet ikkawżati minn batterja jew minn virusis, bronkite,
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmi flimkien ma' deni jew mingħajr deni jew ċelluli tad-demmi msejja "plejtlits",
- thossok imdardar (tqalligħ),
- żoni bla xagħar fil-qurriegħa, deħxa ta' bard, uġiħ ta' ras,
- immunità aktar baxxa – minħabba livelli aktar baxxi ta' antikorpi msejja "immunoglobulini" (IgG - *immunoglobulins*) fid-demmi li jgħinu jipproteġu kontra l-infezzjoni.

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

- infezzjonijiet fid-demmi (sepsis), pnemonja, ħruq ta' Sant'Antnin, riħ, infezzjonijiet fit-tubi tal-bronki, infezzjonijiet ikkawżati minn fungus, infezzjonijiet ta' origini mhux magħrufa, infjammazzjoni tas-sinus, epatite B,
- għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmi (anemija), għadd baxx ta' ċelluli kollha tad-demmi,
- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva),
- livell għoli ta' zokkor fid-demmi, telf ta' piż, nefħa fil-wieċ u fil-ġisem, livelli għolja tal-enzima "LDH" fid-demmi, livelli baxxi ta' calcium fid-demmi,
- sensazzjonijiet mhux tas-soltu fil-ġilda – bħal tneħħim, tingiż, qris, ħruq, thoss bħal dud miexi fuq il-ġilda, sensazzjoni għall-mess imnaqqsa,
- thossok bla sabar, problemi biex torqod,
- wieċek u partijiet oħra tal-ġilda jgħamaru ħafna bħala konsegwenza ta' dilatazzjoni tal-kanali tad-demmi,
- thossok sturdut jew ansjuż,
- tipproduċi aktar dmugħ, problemi fil-kanali tad-dmugħ, għajn infjammata (konguntivite),
- żanzin fil-widnejn, uġiħ fil-widnejn,
- problemi tal-qalb - bħal attakk ta' qalb, rata tal-qalb irregolari jew mgħaġġla,
- pressjoni għolja jew baxxa (pressjoni baxxa speċjalment meta bilwieqfa),
- issikkar tal-muskoli fil-passaġġi tal-arja li jikkawża tharħir (bronkospazmu), infjammazzjoni, irritazzjoni fil-pulmuni, fil-grizmejn jew fis-sinusis, qtugħ ta' nifs, imnieher iqattar,
- rimettar, dijarea, uġiħ fl-istonku, irritazzjoni jew ulċeri fil-grizmejn u fil-ħalq, problemi biex tibra', stitikezza, indigestjoni,
- disturbi fit-teħid tal-ikel, ma tikolx biżżejjed, li jwasslu għal telf ta' piż,
- ħorriqja, zieda fl-għaraq, għaraq billejl,
- problemi fil-muskoli - bħal muskoli ibsin, uġiħ fil-ġogi jew fil-muskoli, uġiħ fid-dahar jew fl-għonq,
- uġiħ tat-tumur,
- skonfort ġenerali jew thossok disturbat jew għajjen, roġħda, sinjali tal-influenza,
- insuffiċjenza ta' ħafna organi.

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

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

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

- zieda għal żmien qasir fl-ammont ta' xi tipi ta' antikorpi fid-demmm (imsejha immunoglobulini - IgM), disturbi kimiċi fid-demmm ikkawżati mit-tifrik ta' ċelluli tal-kanċer li qed imutu,
- ħsara fin-nervaturi fid-dirgħajn u fir-riglejn, paralisi fil-wiċċ,
- insuffiċjenza tal-qalb,
- infjammazzjoni tal-kanali tad-demmm inkluż dawk li jwasslu għal sintomi fil-ġilda,
- insuffiċjenza respiratorja,
- ħsara fil-ħajt tal-musrana (perforazzjoni),
- problemi severi fil-ġilda li jikkawżaw infafet li jistghu jkunu ta' periklu għall-ħajja,
- insuffiċjenza tal-kliewi,
- telf sever tal-vista (sinjal ta' ħsara fin-nervaturi tal-moħħ).

Mhux maghrufa (il-frekwenza ta' dawn l-effetti sekundarji mhix maghrufa):

- tnaqqis fiċ-ċelluli bojod tad-demmm li ma jseħhx minnufih,
- tnaqqis fin-numru ta' plejtlits eżatt wara l-infużjoni - dan jista' jitreġġa' lura, iżda f'każijiet rari jista' jkun fatali,
- telf ta' smiġħ, telf ta' sensi oħra,
- infezzjoni/infjammazzjoni fil-moħħ u fil-meningi (meningoencefalite enterovirali).

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

Jekk qed tiehu MabThera flimkien ma' mediċini oħra, xi whud mill-effetti sekundarji li jista' jkollok jistghu jkunu minhabba l-mediċini l-oħra.

Rappurtar tal-effetti sekundarji

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

5. Kif taħzen MabThera

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih MabThera 1400 mg soluzzjoni għall-injezzjoni taħt il-ġilda

- Is-sustanza attiva hi rituximab. Kull kunjett fih 1400 mg/11.7 mL ta' rituximab. Kull mL fih 120 mg ta' rituximab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma hyaluronidase rikombinanti uman (rHuPH20), L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, α, α -trehalose dihydrate, L-methionine, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet. Ara sezzjoni 2 "MabThera fih is-sodium".

Kif jidher MabThera 1400 mg soluzzjoni għall-injezzjoni taħt il-ġilda u l-kontenut tal-pakkett

MabThera huwa likwidu ċar sa jkangi, bla kulur sa fl-isfar, lest għall-użu, disponibbli bħala soluzzjoni għall-injezzjoni taħt il-ġilda f'kunjett tal-ħġieġ bla kulur b'tapp tal-lasktu butyl b'sigill fuq kollox tal-aluminium u disk *flip-off* tal-plastik roża.

Kull kunjett fih 1400 mg/11.7 mL ta' rituximab. Kull kartuna fiha kunjett wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Manifattur

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

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

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(Ara Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

MabThera 1600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni taht il-ġilda rituximab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu MabThera u għalxiex jintuża

X'inhu MabThera

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

MabThera huwa disponibbli bħala medicina li tinghata bħala dripp (imsejha MabThera 100 mg jew MabThera 500 mg, konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni) u bħala medicina għall-injezzjoni taht il-ġilda: imsejha MabThera 1400 mg jew MabThera 1600 mg, soluzzjoni għall-injezzjoni taht il-ġilda.

Għalxiex jintuża MabThera

MabThera 1600 mg jintuża biex jittratta lewkimja limfoċitika kronika fl-adulti.

- Lewkimja limfoċitika kronika (CLL - *chronic lymphocytic leukaemia*) hija l-aktar forma komuni ta' lewkimja fl-adulti. CLL taffettwa tip ta' ċelluli bojod tad-demm imsejha limfoċiti B, li joriġinaw mill-mudullun u jiżviluppaw fil-glandoli tal-limfa. Pazjenti b'CLL għandhom limfoċiti mhux normali żejda, li jakkumulaw fil-biċċa l-kbira fil-mudullun u fid-demm. Il-proliferazzjoni ta' dawn il-limfoċiti B mhux normali hija l-kawża tas-sintomi li jista' jkollok.

MabThera flimkien ma' kimoterapija jkisser dawn iċ-ċelluli li jitneħħew b'mod gradwali mill-ġisem permezz ta' proċessi bijoloġiċi.

Inti se tinghata MabThera 1600 mg flimkien ma' medicini oħra msejha "kimoterapija".

Fil-bidu tat-trattament tiegħek dejjem se tinghata MabThera bħala dripp (infużjoni fil-vini).

Wara dan, inti se tinghata MabThera bħala injezzjoni taht il-ġilda. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tibda l-injezzjonijiet ta' MabThera.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata MabThera

Tihux MabThera jekk:

- inti allergiku għal rituximab, għal proteini oħrajn li huma simili għal rituximab, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6)
- inti allergiku għal hyaluronidase (enzima li tghin biex iżżid l-assorbiment tas-sustanza attiva injettata)
- bħalissa għandek infezzjoni attiva severa

- għandek sistema immuni dgħajfa.

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

Jekk xi wahda minn dawn ta' fuq tghodd għalik (jew jekk m'intix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata MabThera. It-tabib tiegħek għandu mnejn ikollu bżonn joqgħod attent hafna għalik waqt it-trattament tiegħek b'MabThera.

Kellem ukoll lit-tabib tiegħek jekk taħseb li jista' jkollok bżonn xi tilqim fil-futur qrib, fosthom tilqim mehtieg biex tivvjaġġa lejn pajjiżi oħra. Xi vaċċini m'għandhomx jingħataw fl-istess żmien ma' MabThera jew fix-xhur wara li tirċievi MabThera. It-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk għandekx tiegħu xi vaċċini qabel ma tirċievi MabThera.

Tfal u adolexxenti

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. Dan għaliex m'hemmx hafna tagħrif dwar l-użu ta' MabThera fi tfal u adolexxenti.

Mediċini oħra u MabThera

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

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek:

- jekk qed tiegħu mediċini għall-pressjoni għolja. Għandek mnejn tintalab biex ma tihux dawn il-mediċini l-oħra 12-il siegħa qabel ma tingħata MabThera. Dan għaliex xi persuni jkollhom tnaqqis fil-pressjoni tagħhom waqt li jkun qad jingħataw MabThera
- jekk qatt haadt mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek - bħal kimoterapija jew mediċini immunosoppressivi.

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

Tqala u treddigh

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

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhux maghruf jekk MabThera għandux effett fuq il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem għodda jew magni.

MabThera fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett ta' 13.4 mL, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif jinghata MabThera

Kif jinghata

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

Inti dejjem se tinghata MabThera b'hala dripp (infużjoni fil-vini) fil-bidu tat-trattament tiegħek.

Wara dan, inti se tinghata MabThera b'hala injezzjoni taht il-ġilda fuq medda ta' madwar 7 minuti. Hemm stiker li titqaxxar fuq il-kunjett tal-ħġieġ li tispēcifika l-medikazzjoni.

It-tabib jew l-infermier tiegħek se jpoġġu l-istiker fuq is-siringa qabel l-injezzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tibda l-injezzjonijiet ta' MabThera.

Meta jiġi injettat taht il-ġilda, dan se jinghata fil-parti taż-żaqq, mhux f'postijiet oħra tal-ġisem, u mhux f'partijiet taż-żaqq fejn il-ġilda tkun ħamra, imbengla, tuġa', iebsa jew fejn hemm għats jew ċikatriċi.

Mediċini mogħtija qabel kull għoti ta' MabThera

Qabel ma tinghata MabThera, inti se tinghata mediċini oħra (medikazzjoni ta' qabel) sabiex jiġu evitati jew titnaqqas il-possibbiltà ta' effetti sekondarji.

Kemm u kemm ta' spiss se tirċievi t-trattament tiegħek

Meta tkun qed tiġi ttrattat b'MabThera flimkien ma' kimoterapija, inti se tirċievi infużjoni ta' MabThera fil-Jum 0 taċ-ċiklu 1, u wara injezzjonijiet taht il-ġilda fil-Jum 1 ta' kull ċiklu sussegwenti. In-numru totali ta' ċikli huwa 6. Kull ċiklu għandu tul ta' 28 ġurnata. Il-kimoterapija għandha tinghata wara l-għoti ta' MabThera.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tirċievi terapija ta' appoġġ fl-istess waqt.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Il-biċċa l-kbira tal-effetti sekondarji huma ħfief sa moderati iżda xi wħud jistgħu jkunu serji u jkollhom bżonn trattament. Rarament, xi wħud minn dawn l-effetti sekondarji kienu fatali.

Reazzjonijiet fil-post fejn tiġi injettata l-medicina

Ħafna pazjenti jkollhom xi effetti sekondarji lokali fejn jiġi injettat MabThera. Dawn jinkludu: uġigh, nefħa, tbengil, fsada, ħmura fil-ġilda, ħakk u raxx.

It-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament tieghek b'MabThera jekk dawn ir-reazzjonijiet ikunu serji.

Infezzjonijiet

Ghid lit-tabib tieghek immedjatament jekk ikollok sinjali ta' infezzjoni li jinkludu:

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

Għandu mnejn jaqbdur infezzjonijiet b'mod aktar faċli waqt it-trattament tieghek b'MabThera. Ħafna drabi dawn ikunu rjiħat, iżda kien hemm każijiet ta' pnemonja jew infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina. Dawn huma mnizzla hawn isfel taħt "Effetti sekondarji oħra".

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

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

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

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

- infezzjonijiet fid-demm (sepsis), pnemonja, hruq ta' Sant'Antnin, riħ, infezzjonijiet fit-tubi tal-bronki, infezzjonijiet ikkawżati minn fungus, infezzjonijiet ta' oriġini mhux magħrufa, infjammazzjoni tas-sinus, epatite B,
- għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm (anemija), għadd baxx ta' ċelluli kollha tad-demm,
- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva),
- livell għoli ta' zokkor fid-demm, telf ta' piż, nefha fil-wiċċ u fil-ġisem, livelli għolja tal-enzima "LDH" fid-demm, livelli baxxi ta' calcium fid-demm,
- sensazzjonijiet mhux tas-soltu fil-ġilda – bħal tneħħim, tingiż, qris, hruq, thoss bħal dud miexi fuq il-ġilda, sensazzjoni għall-mess imnaqqsa,
- thossok bla sabar, problemi biex torqod,
- wiċċek u partijiet oħra tal-ġilda jgħidli ħafna bħala konsegwenza ta' dilatazzjoni tal-kanali tad-demm,
- thossok sturdut jew ansjuż,
- tipproduċi aktar dmugħ, problemi fil-kanali tad-dmugħ, għajn infjammata (konguntivite),
- żanżin fil-widnejn, uġigh fil-widnejn,
- problemi tal-qalb - bħal attakk ta' qalb, rata tal-qalb irregolari jew mgħaġġla,
- pressjoni għolja jew baxxa (pressjoni baxxa speċjalment meta bilwieqfa),
- issikkar tal-muskoli fil-passaġġi tal-arja li jikkawża tħarhir (bronkospazmu), infjammazzjoni, irritazzjoni fil-pulmuni, fil-grizmejn jew fis-sinusis, qtugħ ta' nifs, imnieher iqattar,
- rimettar, dijarea, uġigh fl-istonku, irritazzjoni jew ulċeri fil-grizmejn u fil-ħalq, problemi biex tibra', stitikezza, indigestjoni,
- disturbi fit-teħid tal-ikel, ma tikolx biżżejjed, li jwasslu għal telf ta' piż,
- ħorriqija, zieda fl-għaraq, għaraq billejl,
- problemi fil-muskoli - bħal muskoli ibsin, uġigh fil-ġogi jew fil-muskoli, uġigh fid-dahar jew fl-għonq,

- uġiġh tat-tumur,
- skonfort ġenerali jew thossok disturbat jew għajjen, roġhda, sinjali tal-influenza,
- insuffiċjenza ta' ħafna organi.

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

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

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

- żieda għal żmien qasir fl-ammont ta' xi tipi ta' antikorpi fid-demem (imsejha immunoglobulini - IgM), disturbi kimiċi fid-demem ikkawżati mit-tifrik ta' ċelluli tal-kanċer li qed imutu,
- ħsara fin-nervaturi fid-dirgħajn u fir-riġlejn, paralisi fil-wieċ,
- insuffiċjenza tal-qalb,
- infjammazzjoni tal-kanali tad-demem inkluz dawk li jwasslu għal sintomi fil-ġilda,
- insuffiċjenza respiratorja,
- ħsara fil-ħajt tal-musrana (perforazzjoni),
- problemi severi fil-ġilda li jikkawżaw infafet li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja,
- insuffiċjenza tal-kliwi,
- telf sever tal-vista (sinjal ta' ħsara fin-nervaturi tal-moħħ).

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

- tnaqqis fiċ-ċelluli bojod tad-demem li ma jseħx minnufih,
- tnaqqis fin-numru ta' plejtlits eżatt wara l-infuzjoni - dan jista' jitreġġa' lura, iżda f'każijiet rari jista' jkun fatali,
- telf ta' smiġh, telf ta' sensi oħra,
- infezzjoni/infjammazzjoni fil-moħħ u fil-meningi (meningoencefalite enterovirali).

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

Jekk qed tieħu MabThera flimkien ma' mediċini oħra, xi wħud mill-effetti sekondarji li jista' jkolluk jistgħu jkunu minhabba l-mediċini l-oħra.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikolluk 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. 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-mediċina.

5. Kif taħzen MabThera

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ (2 °C sa 8 °C). Tagħmlux fil-friza. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih MabThera 1600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni taħt il-ġilda

- Is-sustanza attiva hi rituximab. Kull kunjett fih 1600 mg/13.4 mL ta' rituximab. Kull mL fih 120 mg ta' rituximab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma hyaluronidase rikombinanti uman (rHuPH20), L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, α,α -trehalose dihydrate, L-methionine, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet. Ara sezzjoni 2 "MabThera fih is-sodium".

Kif jidher MabThera 1600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni taħt il-ġilda u l-kontenut tal-pakkett

MabThera huwa likwidu ċar sa jkangi, bla kulur sa fl-isfar, lest għall-użu, disponibbli bħala soluzzjoni għall-injezzjoni taħt il-ġilda f'kunjett tal-ħġieġ bla kulur b'tapp tal-lasktu butyl b'sigill fuq kollox tal-aluminium u disk *flip-off* tal-plastik blu.

Kull kunjett fih 1600 mg/13.4 mL ta' rituximab. Kull kartuna fiha kunjett wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Manifattur

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

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

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(Ara Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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.