

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MabThera 100 mg concentrato per soluzione per infusione

MabThera 500 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

MabThera 100 mg concentrato per soluzione per infusione

Ogni mL contiene 10 mg di rituximab.

Ogni flaconcino da 10 mL contiene 100 mg di rituximab.

MabThera 500 mg concentrato per soluzione per infusione

Ogni mL contiene 10 mg di rituximab.

Ogni flaconcino da 50 mL contiene 500 mg di rituximab.

Il rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico murino/umano ottenuto con tecniche di ingegneria genetica, costituito da una immunoglobulina glicosilata con le regioni costanti IgG1 di origine umana e con le sequenze della regione variabile della catena leggera e della catena pesante di origine murina. L'anticorpo viene prodotto utilizzando una coltura di cellule di mammifero in sospensione (ovariche di criceto cinese) e purificato con cromatografia affine e scambio ionico, incluse procedure specifiche di inattivazione e rimozione virale.

Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino da 10 mL contiene 2,3 mmol (52,6 mg) di sodio.

Ogni flaconcino da 50 mL contiene 11,5 mmol (263,2 mg) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Liquido limpido e incolore, con pH compreso tra 6,2 e 6,8 e osmolarità compresa tra 324 e 396 mOsmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Linfoma non-Hodgkin (LNH)

MabThera è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma follicolare in III-IV stadio precedentemente non trattati, in associazione a chemioterapia.

La terapia di mantenimento con MabThera è indicata per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare che rispondono a terapia di induzione.

MabThera in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare in III-IV stadio che sono chemioresistenti o sono in seconda o successiva ricaduta dopo chemioterapia.

MabThera è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma non-Hodgkin, CD20 positivo, diffuso a grandi cellule B, in associazione a chemioterapia CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisolone).

MabThera in associazione a chemioterapia è indicato per il trattamento di pazienti pediatrici (di età compresa tra 6 mesi e meno di 18 anni) con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) CD20 positivo, linfoma di Burkitt (BL)/leucemia di Burkitt (leucemia acuta a cellule B mature; BAL) o linfoma simil-Burkitt (BLL) in stadio avanzato precedentemente non trattato.

Leucemia linfatica cronica (LLC)

MabThera in associazione a chemioterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC) precedentemente non trattata e recidiva/refrattaria. Sono disponibili solo dati limitati sull'efficacia e la sicurezza per pazienti precedentemente trattati con anticorpi monoclonali, incluso MabThera, o per pazienti refrattari a un trattamento precedente con MabThera più chemioterapia.

Vedere paragrafo 5.1 per ulteriori informazioni.

Artrite reumatoide

MabThera in associazione a metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva di grado severo in pazienti adulti che hanno mostrato un'inadeguata risposta o un'intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD), comprendenti uno o più inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF).

MabThera ha mostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X e di migliorare le funzioni fisiche, quando somministrato in associazione a metotrexato.

Granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica

MabThera in associazione con glucocorticoidi è indicato per il trattamento di pazienti adulti con granulomatosi con poliangite (di Wegener) (GPA) e poliangite microscopica (MPA) attiva di grado severo.

MabThera in associazione con glucocorticoidi è indicato per l'induzione della remissione in pazienti pediatrici (di età compresa tra 2 e meno di 18 anni) con GPA (di Wegener) e MPA attiva di grado severo.

Pemfigo volgare

MabThera è indicato per il trattamento di pazienti adulti con pemfigo volgare (PV) da moderato a severo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

MabThera deve essere somministrato sotto lo stretto controllo di un operatore sanitario esperto e in un ambiente con immediata disponibilità di apparecchiature per la rianimazione (vedere paragrafo 4.4).

Premedicazione e trattamento profilattico

Tutte le indicazioni

La premedicazione con un farmaco antipiretico ed un antistaminico, ad esempio paracetamolo e difenidramina, deve sempre essere assunta prima di ogni somministrazione di MabThera.

Linfoma non-Hodgkin e leucemia linfocitica cronica

In pazienti adulti affetti da linfoma non-Hodgkin e leucemia linfatica cronica (LLC), la premedicazione con glucocorticoidi deve essere presa in considerazione se MabThera non è somministrato in associazione con chemioterapia contenente glucocorticoidi.

Nei pazienti pediatrici affetti da linfoma non-Hodgkin deve essere somministrata una premedicazione con paracetamolo e antistaminico anti-H1 (= difenidramina o equivalente) 30-60 minuti prima dell'inizio dell'infusione di MabThera. Occorre inoltre somministrare prednisone come indicato nella tabella 1.

Per i pazienti con LLC si raccomanda la profilassi con adeguata idratazione e somministrazione di uricostatici iniziando 48 ore prima dell'inizio della terapia per ridurre il rischio di sindrome da lisi tumorale. Per i pazienti con LLC la cui conta dei linfociti è $> 25 \times 10^9/L$ si raccomanda di somministrare prednisone/prednisolone 100 mg per via endovenosa immediatamente prima dell'infusione di MabThera per diminuire la percentuale e la gravità delle reazioni acute da infusione e/o la sindrome da rilascio di citochine.

Artrite reumatoide, granulomatosi con poliangioite (GPA) e poliangioite microscopica (MPA), e pemfigo volgare

In pazienti affetti da artrite reumatoide, GPA o MPA o da pemfigo volgare, la premedicazione con 100 mg di metilprednisolone per via endovenosa deve essere completata 30 minuti prima di ogni infusione di MabThera, al fine di ridurre l'incidenza e la gravità delle reazioni correlate all'infusione (IRR).

In pazienti adulti affetti da GPA o MPA è raccomandata la somministrazione di metilprednisolone per via endovenosa alla dose di 1000 mg/die da 1 a 3 giorni prima della prima infusione di MabThera (l'ultima dose di metilprednisolone può essere somministrata nello stesso giorno della prima infusione di MabThera). Questa deve essere seguita da prednisone per via orale alla dose di 1 mg/kg/die (non si devono superare gli 80 mg/die e la riduzione a scalare della dose deve avvenire quanto più rapidamente possibile secondo la condizione clinica) durante e dopo la fase di induzione di 4 settimane del trattamento con MabThera.

Per i pazienti adulti e pediatrici con GPA o MPA e per i pazienti adulti con pemfigo volgare, durante e dopo il trattamento con MabThera, è raccomandata la profilassi per la polmonite da *Pneumocystis jiroveci* (PJP), come appropriato in accordo alle linee guida locali sulla pratica clinica.

In pazienti pediatrici affetti da GPA o MPA, prima della prima infusione endovenosa di MabThera, devono essere somministrate tre dosi giornaliere di metilprednisolone per via endovenosa da 30 mg/kg/die (non si deve superare 1 g/die) per trattare i sintomi severi di vasculite. Prima della prima infusione di MabThera possono essere somministrate fino a tre ulteriori dosi giornaliere di metilprednisolone per via endovenosa da 30 mg/kg.

Una volta completata la somministrazione di metilprednisolone per via endovenosa i pazienti pediatrici devono ricevere prednisone per via orale alla dose di 1 mg/kg/die (non si devono superare i 60 mg/die) e la riduzione a scalare della dose deve avvenire quanto più rapidamente possibile secondo la condizione clinica (vedere paragrafo 5.1).

Posologia

È importante controllare l'etichetta del medicinale al fine di garantire la somministrazione al paziente della formulazione appropriata (endovenosa o sottocutanea) come prescritto.

Adattamenti della dose durante il trattamento

Non sono raccomandate riduzioni della dose di MabThera. Quando MabThera è somministrato in combinazione con chemioterapia, si devono applicare le riduzioni posologiche standard per il medicinale chemioterapico.

Linfoma non-Hodgkin

Linfoma non-Hodgkin follicolare

Terapia di associazione

La dose raccomandata di MabThera in associazione a chemioterapia per il trattamento di induzione di pazienti con linfoma follicolare precedentemente non trattati o ricaduti/refrattari è di 375 mg/m² di superficie corporea per ciclo, fino a 8 cicli.

MabThera deve essere somministrato il Giorno 1 di ogni ciclo di chemioterapia, dopo somministrazione endovenosa della componente glucocorticoidea della chemioterapia, se applicabile.

Terapia di mantenimento

- Linfoma follicolare precedentemente non trattato

La dose raccomandata di MabThera usata come trattamento di mantenimento per pazienti con linfoma follicolare precedentemente non trattati che hanno risposto al trattamento di induzione è di 375 mg/m² di superficie corporea una volta ogni due mesi (iniziando 2 mesi dopo l'ultima dose della terapia di induzione) fino alla progressione della malattia o per un periodo massimo di due anni (12 infusioni in totale).

- Linfoma follicolare ricaduto/refrattario

La dose raccomandata di MabThera usata come trattamento di mantenimento per pazienti con linfoma follicolare ricaduto/resistente che hanno risposto al trattamento di induzione è di 375 mg/m² di superficie corporea una volta ogni 3 mesi (iniziando 3 mesi dopo l'ultima dose della terapia di induzione) fino alla progressione della malattia o per un periodo massimo di due anni (8 infusioni totali).

Monoterapia

Linfoma follicolare ricaduto/refrattario

La dose raccomandata di MabThera in monoterapia usata come trattamento di induzione per pazienti adulti con linfoma follicolare allo stadio III-IV che sono chemioresistenti o che sono alla seconda o successiva ricaduta dopo chemioterapia è di 375 mg/m² di superficie corporea, somministrata come infusione e.v. una volta alla settimana per quattro settimane.

Per il ritrattamento con MabThera in monoterapia per pazienti che hanno risposto al precedente trattamento con MabThera in monoterapia per linfoma follicolare ricaduto/refrattario, la dose raccomandata è di 375 mg/m² di superficie corporea, somministrata come infusione endovenosa una volta alla settimana per quattro settimane (vedere paragrafo 5.1).

Linfoma non-Hodgkin diffuso a grandi cellule B in pazienti adulti

MabThera deve essere impiegato in associazione a chemioterapia CHOP. Il dosaggio raccomandato è di 375 mg/m² di superficie corporea, somministrato il Giorno 1 di ogni ciclo di chemioterapia per 8 cicli dopo infusione endovenosa della componente glucocorticoidea del CHOP. Non sono ancora state stabilite la sicurezza e l'efficacia di MabThera in associazione ad altre chemioterapie nel linfoma non-Hodgkin diffuso a grandi cellule B.

Leucemia linfatica cronica

Il dosaggio raccomandato di MabThera in associazione a chemioterapia in pazienti precedentemente non trattati e recidivi/refrattari è di 375 mg/m² di superficie corporea somministrato il Giorno 0 del primo ciclo di trattamento seguito da 500 mg/m² di superficie corporea somministrato il Giorno 1 di ogni ciclo successivo per 6 cicli totali. La chemioterapia deve essere somministrata dopo infusione di MabThera.

Artrite reumatoide

Ai pazienti in terapia con MabThera deve essere consegnata la scheda di allerta per il paziente ad ogni infusione.

Un ciclo di MabThera consiste di due infusioni endovenose da 1000 mg ciascuna. Il dosaggio raccomandato di MabThera è di 1000 mg per infusione endovenosa, seguita da una seconda infusione endovenosa di 1000 mg due settimane dopo.

La necessità di ulteriori trattamenti deve essere valutata 24 settimane dopo il ciclo precedente. Il ritrattamento deve essere effettuato in quel momento se l'attività residua della malattia rimane, altrimenti il ritrattamento deve essere ritardato fino a quando l'attività residua della malattia ricompare.

I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica di solito è raggiunta entro 16-24 settimane di un ciclo iniziale di trattamento. Nei pazienti nei quali non si evidenzia un beneficio terapeutico entro questo periodo di tempo, deve essere attentamente riconsiderato se continuare la terapia.

Granulomatosi con poliangioite (GPA) e poliangioite microscopica (MPA)

Ai pazienti trattati con MabThera deve essere consegnata la scheda di allerta per il paziente ad ogni infusione.

Induzione della remissione in pazienti adulti

Il dosaggio raccomandato di MabThera per la terapia d'induzione della remissione in pazienti adulti con GPA e MPA è di 375 mg/m² di superficie corporea, somministrato per infusione endovenosa una volta alla settimana per 4 settimane (4 infusioni totali).

Terapia di mantenimento in pazienti adulti

Dopo la fase d'induzione della remissione con MabThera, la terapia di mantenimento in pazienti adulti con GPA e MPA deve essere iniziata non prima che siano trascorse 16 settimane dall'ultima infusione di MabThera.

Dopo la fase d'induzione della remissione con altri immunosoppressori impiegati per il trattamento standard, la terapia di mantenimento con MabThera deve essere iniziata durante il periodo di 4 settimane successivo alla remissione della malattia.

La somministrazione di MabThera deve avvenire mediante due infusioni endovenose da 500 mg ciascuna, separate da un intervallo di due settimane, e seguite successivamente da un'infusione endovenosa da 500 mg ogni 6 mesi. Dopo l'ottenimento della remissione (assenza di segni e sintomi clinici) il trattamento dei pazienti con MabThera deve proseguire per almeno 24 mesi. Per i pazienti potenzialmente esposti a un rischio superiore di ricaduta i medici devono valutare un prolungamento della terapia di mantenimento con MabThera, fino a una durata massima di 5 anni.

Pemfigo volgare

Ai pazienti trattati con MabThera deve essere consegnata la scheda di allerta per il paziente ad ogni infusione.

Il dosaggio raccomandato di MabThera per il trattamento del pemfigo volgare è di 1000 mg per infusione endovenosa, seguita, due settimane dopo, da una seconda infusione endovenosa di 1000 mg in associazione a un ciclo di glucocorticoidi con riduzione a scalare della dose.

Terapia di mantenimento

Ai mesi 12 e 18 e, successivamente, ogni 6 mesi, se necessario, in base alla valutazione clinica deve essere somministrata per via endovenosa un'infusione di mantenimento di 500 mg.

Trattamento della ricaduta

In caso di ricaduta, i pazienti possono essere trattati con 1000 mg per via endovenosa. In base alla valutazione clinica l'operatore sanitario deve altresì prendere in considerazione la ripresa o l'incremento della dose di glucocorticoidi da somministrare al paziente.

La somministrazione delle infusioni successive può avvenire non prima che siano trascorse 16 settimane dall'infusione precedente.

Popolazioni particolari

Popolazione pediatrica

Linfoma non-Hodgkin

Nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e meno di 18 anni con DLBCL CD20 positivo/BL/BAL/BLL in stadio avanzato precedentemente non trattato, MabThera deve essere usato in associazione a chemioterapia sistemica "Lymphome Malin B" (LMB) (vedere tabelle 1 e 2). Il dosaggio raccomandato di MabThera è di 375 mg/m² di superficie corporea (BSA), somministrato per infusione endovenosa. Non sono necessari aggiustamenti della dose di MabThera diversi da quelli per BSA.

La sicurezza e l'efficacia di MabThera nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e meno di 18 anni non sono state ancora stabilite in indicazioni diverse dal DLBCL CD20 positivo/BL/BAL/BLL in stadio avanzato precedentemente non trattato. Per i pazienti di età inferiore a 3 anni sono disponibili soltanto dati limitati. Vedere paragrafo 5.1 per ulteriori informazioni.

MabThera non deve essere usato nei pazienti pediatrici con linfoma diffuso a grandi cellule B CD20 positivo dalla nascita a 6 mesi di vita (vedere paragrafo 5.1).

Tabella 1 Posologia della somministrazione di MabThera per i pazienti pediatrici con linfoma non-Hodgkin

Ciclo	Giorno di trattamento	Dettagli relativi alla somministrazione
Prefase (COP)	Nessuna somministrazione di MabThera	-
Ciclo di induzione 1 (COPADM1)	Giorno -2 (corrispondente al Giorno 6 della prefase) 1 ^a infusione di MabThera	Durante il 1° ciclo di induzione, prednisone viene somministrato nell'ambito del regime chemioterapico e deve essere somministrato prima di MabThera.
	Giorno 1 2 ^a infusione di MabThera	MabThera verrà somministrato 48 ore dopo la prima infusione di MabThera.
Ciclo di induzione 2 (COPADM2)	Giorno -2 3 ^a infusione di MabThera	Nel 2° ciclo di induzione, prednisone non viene somministrato contestualmente alla somministrazione di MabThera.
	Giorno 1 4 ^a infusione di MabThera	MabThera verrà somministrato 48 ore dopo la terza infusione di MabThera.
Ciclo di consolidamento 1 (CYM/CYVE)	Giorno 1 5 ^a infusione di MabThera	Prednisone non viene somministrato contestualmente alla somministrazione di MabThera.
Ciclo di consolidamento 2 (CYM/CYVE)	Giorno 1 6 ^a infusione di MabThera	Prednisone non viene somministrato contestualmente alla somministrazione di MabThera.
Ciclo di mantenimento 1 (M1)	Giorni 25-28 del ciclo di consolidamento 2 (CYVE) Nessuna somministrazione di MabThera	Ha inizio una volta ripristinata la conta delle cellule periferiche dal ciclo di consolidamento 2 (CYVE), con ANC > 1,0 x 10 ⁹ /L e piastrine > 100 x 10 ⁹ /L.
Ciclo di mantenimento 2 (M2)	Giorno 28 del ciclo di mantenimento 1 (M1) Nessuna somministrazione di MabThera	-
ANC = conta assoluta dei neutrofili; COP = ciclofosfamide, vincristina, prednisone; COPADM = ciclofosfamide, vincristina, prednisolone, doxorubicina, metotrexato; CYM = citarabina (Aracytin, Ara-C), metotrexato; CYVE = citarabina (Aracytin, Ara-C), etoposide (VP16)		

Tabella 2 Piano terapeutico per i pazienti pediatrici con linfoma non-Hodgkin: chemioterapia concomitante con MabThera

Piano terapeutico	Stadiazione del paziente	Dettagli relativi alla somministrazione
Gruppo B	Stadio III con alti livelli di LDH (> N x 2), stadio IV con SNC negativo	Prefase seguita da 4 cicli: 2 cicli di induzione (COPADM) con HDMTX 3 g/m ² e 2 cicli di consolidamento (CYM)
Gruppo C	Gruppo C1: BAL con SNC negativo, stadio IV e BAL con SNC positivo e CSF negativo	Prefase seguita da 6 cicli: 2 cicli di induzione (COPADM) con HDMTX 8 g/m ² , 2 cicli di consolidamento (CYVE) e 2 cicli di mantenimento (M1 e M2)
	Gruppo C3: BAL con CSF positivo, stadio IV con CSF positivo	
I cicli consecutivi devono essere somministrati non appena consentito dal ripristino della conta delle cellule ematiche e dalla condizione del paziente, eccetto per i cicli di mantenimento che vengono somministrati a intervalli di 28 giorni.		
BAL = leucemia di Burkitt (leucemia acuta a cellule B mature); CSF = liquido cefalorachidiano; HDMTX = metotrexato ad alte dosi; LDH = lattato deidrogenasi; SNC = sistema nervoso centrale		

Granulomatosi con poliangioite (GPA) e poliangioite microscopica (MPA)

Induzione della remissione

Il dosaggio raccomandato di MabThera per la terapia d'induzione della remissione in pazienti pediatrici con GPA o MPA attiva di grado severo è di 375 mg/m² di superficie corporea, somministrato per infusione endovenosa una volta alla settimana per 4 settimane.

La sicurezza e l'efficacia di MabThera in pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e meno di 18 anni non sono ancora state stabilite per indicazioni diverse dalla GPA o MPA attiva di grado severo. MabThera non deve essere usato in pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni affetti da GPA o MPA attiva di grado severo poiché esiste la possibilità di una risposta immunitaria inadeguata verso le vaccinazioni pediatriche contro malattie infantili comuni e prevenibili da vaccino (ad es. morbillo, parotite, rosolia e poliomielite) (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti anziani

Non è necessaria la modifica del dosaggio in pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

Modo di somministrazione

Tutte le indicazioni

La soluzione di MabThera preparata deve essere somministrata per infusione endovenosa tramite deflussore dedicato. Non deve essere somministrata come push o bolus endovenoso.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per l'insorgenza della sindrome da rilascio di citochine (vedere paragrafo 4.4). Ai pazienti che sviluppano reazioni severe, soprattutto dispnea severa, broncospasmo o ipossia, deve essere immediatamente interrotta l'infusione. I pazienti con linfoma non-Hodgkin devono poi essere valutati per la presenza di sindrome da lisi tumorale tramite l'effettuazione di idonei esami di laboratorio e per la presenza di infiltrazione polmonare tramite radiografia del torace. In tutti i pazienti, l'infusione non deve essere ripresa fino alla completa risoluzione di tutti i sintomi e alla normalizzazione dei valori di laboratorio e della radiografia del torace. Soltanto a questo punto l'infusione può essere ripresa a una velocità iniziale ridotta della metà rispetto a quella precedentemente adottata. Qualora dovessero di nuovo verificarsi le stesse reazioni

avverse severe, la decisione di interrompere il trattamento deve essere attentamente considerata caso per caso.

Le reazioni, lievi o moderate, correlate all'infusione (IRR) (vedere paragrafo 4.8) generalmente rispondono alla riduzione della velocità di infusione. Quando i sintomi migliorano, la velocità di infusione può essere aumentata.

Linfoma non-Hodgkin, leucemia linfocitica cronica, artrite reumatoide e pemfigo volgare nei pazienti adulti, e granulomatosi con poliangioite (GPA) e poliangioite microscopica (MPA) nei pazienti adulti e pediatrici

Prima infusione

La velocità di infusione iniziale raccomandata è 50 mg/h; dopo i primi 30 minuti, può essere aumentata con incrementi di 50 mg/h ogni 30 minuti, fino a un massimo di 400 mg/h.

Successive infusioni

Le successive dosi di MabThera possono essere somministrate con una velocità di infusione iniziale di 100 mg/h e aumentate di 100 mg/h ad intervalli di 30 minuti, fino a un massimo di 400 mg/h.

Linfoma non-Hodgkin – pazienti pediatrici

Prima infusione

La velocità di infusione iniziale raccomandata è 0,5 mg/kg/h (massimo 50 mg/h); in assenza di ipersensibilità o reazioni correlate all'infusione, tale velocità può essere incrementata progressivamente di 0,5 mg/kg/h ogni 30 minuti fino a un massimo di 400 mg/h.

Successive infusioni

Le successive dosi di MabThera possono essere somministrate con una velocità di infusione iniziale di 1 mg/kg/h (massimo 50 mg/h), che può essere aumentata di 1 mg/kg/h ogni 30 minuti fino a un massimo di 400 mg/h.

Artrite reumatoide

Schema alternativo per la somministrazione più rapida delle infusioni successive

Se con la prima o le successive infusioni somministrate alla dose di 1000 mg di MabThera secondo lo schema infusionale standard i pazienti non hanno manifestato una reazione grave correlata all'infusione, la seconda infusione e quelle successive possono essere somministrate a una velocità maggiore, alla stessa concentrazione delle infusioni precedenti (4 mg/mL per un volume di 250 mL). Iniziare l'infusione a una velocità di 250 mg/h per i primi 30 minuti e in seguito di 600 mg/h per i successivi 90 minuti. Se l'infusione più rapida risulta ben tollerata, è possibile impiegare il medesimo schema infusionale per la somministrazione delle infusioni successive.

L'infusione più rapida non deve essere somministrata a pazienti affetti da malattie cardiovascolari clinicamente significative, aritmie comprese, o che in passato hanno manifestato gravi reazioni correlate all'infusione di rituximab o di una qualsiasi terapia biologica precedente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, alle proteine di origine murina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezioni attive, severe (vedere paragrafo 4.4).
Pazienti in uno stato di immunocompromissione severa.

Insufficienza cardiaca severa (classe IV New York Heart Association) o cardiopatia severa e non controllata solo per l'uso nell'artrite reumatoide, nella granulomatosi con poliangioite, nella poliangioite microscopica e nel pemfigo volgare (vedere paragrafo 4.4 per altri disordini cardiaci).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva

A tutti i pazienti in terapia con MabThera per l'artrite reumatoide, la GPA, la MPA o il pemfigo volgare deve essere consegnata la scheda di allerta per il paziente ad ogni infusione. La scheda di allerta contiene importanti informazioni di sicurezza per i pazienti riguardo il rischio potenzialmente maggiore di infezioni, compresa la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML).

Casi fatali molto rari di PML sono stati riportati in seguito all'utilizzo di MabThera per il trattamento dell'artrite reumatoide e delle malattie autoimmuni [incluso il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e la vasculite] e durante l'uso successivo all'immissione in commercio di MabThera nell'LNH e nella LLC (laddove la maggior parte dei pazienti aveva ricevuto MabThera in combinazione con la chemioterapia o nel contesto del trapianto di cellule staminali ematopoietiche). I pazienti devono essere monitorati ad intervalli regolari per ogni sintomo neurologico nuovo o in peggioramento o per segni suggestivi di PML. In caso di sospetta PML, le ulteriori somministrazioni devono essere sospese fino a quando la diagnosi di PML sia stata esclusa. Il medico deve valutare il paziente per determinare se i sintomi sono indicativi di disfunzione neurologica e, se così fosse, se questi sintomi sono possibilmente suggestivi di PML. Deve essere richiesta una consulenza neurologica se clinicamente indicata.

In caso di dubbio, deve essere presa in considerazione un'ulteriore valutazione, che includa esami quali la RMN preferibilmente con contrasto, il test del liquido cerebrospinale (CSF) per valutare il DNA del virus JC e ripetute valutazioni neurologiche.

Il medico deve essere particolarmente attento ai sintomi suggestivi di PML che il paziente può non notare (ad esempio sintomi cognitivi, neurologici o psichiatrici). Occorre inoltre consigliare al paziente di informare il proprio partner o chi si prende cura di lui riguardo il trattamento, poiché essi possono notare sintomi dei quali il paziente non è a conoscenza.

Se un paziente sviluppa PML, la somministrazione di MabThera deve essere definitivamente interrotta. A seguito di ricostituzione del sistema immunitario nei pazienti immunocompromessi con PML, si sono notati stabilizzazione o miglioramento. Non è noto se la diagnosi precoce di PML e la sospensione della terapia con MabThera possano portare ad una stabilizzazione o ad un miglioramento simili.

Patologie cardiache

Nei pazienti trattati con MabThera si sono manifestati casi di angina pectoris, aritmie cardiache, quali flutter atriale e fibrillazione, insufficienza cardiaca e/o infarto miocardico. Pertanto, i pazienti con anamnesi di cardiopatia e/o chemioterapia cardiотossica, devono essere strettamente monitorati (vedere di seguito "Reazioni correlate a infusione").

Infezioni

Sulla base del meccanismo d'azione di MabThera e della conoscenza dell'importante ruolo giocato dalle cellule B nel mantenimento della normale risposta immunitaria, a seguito della terapia con MabThera, i pazienti presentano un aumentato rischio di infezione (vedere paragrafo 5.1). Durante la terapia con MabThera possono manifestarsi infezioni gravi, anche fatali (vedere paragrafo 4.8). MabThera non deve essere somministrato ai pazienti con infezione attiva severa (ad es., tubercolosi, sepsi e infezioni opportunistiche; vedere paragrafo 4.3) o ai pazienti gravemente immunocompromessi (ad es., laddove i livelli di CD4 o CD8 siano molto bassi). I medici devono prestare attenzione nel considerare l'impiego di MabThera nei pazienti con anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche o con condizioni di salute basali che possono ulteriormente predisporre i pazienti verso gravi infezioni, ad es., ipogammaglobulinemia (vedere paragrafo 4.8). Prima dell'inizio del trattamento con MabThera, si raccomanda la determinazione dei livelli di immunoglobuline.

I pazienti che, in seguito alla terapia con MabThera, segnalano segni e sintomi di infezione, devono essere prontamente valutati e adeguatamente trattati. Prima di iniziare un successivo ciclo di trattamento con MabThera, i pazienti devono essere rivalutati per qualsiasi rischio potenziale di infezioni.

Per informazioni sulla leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), vedere la sezione PML, riportata in precedenza.

A seguito dell'impiego di rituximab, sono stati segnalati casi di meningoencefalite enterovirale, anche fatali.

Infezioni da epatite B

Nei pazienti trattati con MabThera, sono stati segnalati casi di riattivazione dell'epatite B, anche ad esito fatale. La maggior parte di questi pazienti è stata anche esposta a chemioterapia citotossica. Informazioni limitate ottenute da uno studio su pazienti con LLC recidiva/refrattaria suggeriscono che il trattamento con MabThera può anche peggiorare l'esito delle infezioni da epatite B primaria.

Prima di iniziare il trattamento con MabThera, in tutti i pazienti deve essere effettuato lo screening per il virus dell'epatite B (HBV) e deve includere, almeno, la valutazione di HBsAg e HBcAb. Questi tests possono poi essere integrati con altri marcatori appropriati secondo le linee guida locali. I pazienti con epatite B attiva non devono essere trattati con MabThera. I pazienti con sierologia positiva per epatite B (HBsAg o HBcAb) devono essere valutati da clinici epatologi prima di iniziare il trattamento e devono essere monitorati e gestiti secondo gli standard clinici locali per prevenire la riattivazione dell'epatite B.

Test sierologici per le infezioni falsi negativi

A causa del rischio di test sierologici per le infezioni falsi negativi, per i pazienti che presentano sintomi indicativi di malattie infettive rare, ad es., virus West Nile e neuroborreliosi, devono essere considerati strumenti diagnostici alternativi, .

Reazioni cutanee

Sono state segnalate reazioni cutanee severe, quali la necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell) e la sindrome di Stevens-Johnson, alcune ad esito fatale (vedere paragrafo 4.8). In caso di tali eventi, con sospetta correlazione con MabThera, il trattamento deve essere interrotto definitivamente.

Linfoma non-Hodgkin e leucemia linfatica cronica

Reazioni correlate all'infusione

MabThera è associato a reazioni correlate all'infusione, a loro volta potenzialmente associate al rilascio di citochine e/o altri mediatori chimici. La sindrome da rilascio di citochine può risultare clinicamente indistinguibile dalle reazioni acute di ipersensibilità.

Questo insieme di reazioni, che include sindrome da rilascio di citochine, sindrome da lisi tumorale e reazioni anafilattiche e di ipersensibilità, è descritto di seguito.

Durante l'uso successivo alla commercializzazione di MabThera in formulazione endovenosa sono state segnalate reazioni correlate all'infusione severe e con esito fatale, la cui insorgenza si è verificata in un intervallo di tempo compreso tra 30 minuti e 2 ore dopo l'inizio della prima infusione endovenosa di MabThera. Tali reazioni sono state caratterizzate da eventi polmonari e in alcuni casi hanno compreso rapida lisi tumorale e sintomi della sindrome da lisi tumorale oltre a febbre, brividi, tremito, ipotensione, orticaria, angioedema e altri sintomi (vedere paragrafo 4.8).

La sindrome severa da rilascio di citochine è caratterizzata da dispnea severa, spesso accompagnata da broncospasmo e ipossia, oltre a febbre, brividi, tremito, orticaria e angioedema. Questa sindrome può essere associata ad alcune caratteristiche della sindrome da lisi tumorale come iperuricemia, iperkaliemia, ipocalcemia, iperfosfatemia, insufficienza renale acuta, concentrazione elevata di lattato deidrogenasi (LDH) e può essere associata ad insufficienza respiratoria acuta e morte. L'insufficienza respiratoria acuta può essere accompagnata da eventi quali l'infiltrazione interstiziale polmonare o l'edema polmonare, visibili alla radiografia del torace. La sindrome si manifesta frequentemente entro una o due ore dall'inizio della prima infusione. I pazienti con anamnesi di insufficienza polmonare o con infiltrazione tumorale del polmone possono essere esposti a un rischio superiore di scarsi risultati e devono essere trattati con maggiore cautela.

Ai pazienti che sviluppano sindrome severa da rilascio di citochine deve essere immediatamente sospesa l'infusione (vedere paragrafo 4.2) e deve essere somministrato un trattamento sintomatico aggressivo. Poiché il miglioramento iniziale dei sintomi clinici può essere seguito da un peggioramento, questi pazienti devono essere monitorati attentamente fino alla risoluzione o all'esclusione della sindrome da lisi tumorale e dell'infiltrazione polmonare. L'ulteriore trattamento dei pazienti dopo la completa risoluzione di sintomi e segni ha raramente portato al ripetersi della sindrome severa da rilascio di citochine.

I pazienti con elevata massa tumorale o con elevato numero ($\geq 25 \times 10^9/L$) di cellule neoplastiche circolanti come i pazienti con LLC, che possono essere esposti a un rischio maggiore di sindrome da rilascio di citochine particolarmente severa, devono essere trattati con estrema cautela. Questi pazienti devono essere monitorati molto attentamente per tutto il corso della prima infusione. In tali pazienti deve essere preso in considerazione, per la prima infusione, l'utilizzo di una velocità di infusione ridotta o una suddivisione della dose in due giorni durante il primo ciclo e in ogni ciclo successivo se la conta dei linfociti è ancora $> 25 \times 10^9/L$.

Nel 77% dei pazienti trattati con MabThera sono state osservate reazioni avverse di ogni tipo correlate all'infusione (compresa la sindrome da rilascio di citochine accompagnata da ipotensione e broncospasmo nel 10% dei pazienti) (vedere paragrafo 4.8). Questi sintomi sono generalmente reversibili con l'interruzione dell'infusione di MabThera e con la somministrazione di farmaci antipiretici, antistaminici e, occasionalmente, ossigeno, soluzioni saline endovena o farmaci broncodilatatori, e glucocorticoidi se necessario. Per le reazioni severe vedere la sindrome da rilascio di citochine descritta sopra.

In seguito alla somministrazione endovenosa di proteine sono state segnalate nei pazienti reazioni di tipo anafilattico e altre reazioni di ipersensibilità. Diversamente dalla sindrome da rilascio di citochine, le reazioni di ipersensibilità si verificano tipicamente entro minuti dall'inizio dell'infusione. In caso di reazione allergica nel corso della somministrazione di MabThera, i prodotti medicinali per il trattamento delle reazioni di ipersensibilità, ad es. epinefrina (adrenalina), antistaminici e glucocorticoidi, devono essere disponibili per l'uso immediato. Le manifestazioni cliniche dell'anafilassi possono apparire simili alle manifestazioni cliniche della sindrome da rilascio di citochine (descritta sopra). Le reazioni attribuite a ipersensibilità sono state segnalate con minor frequenza rispetto a quelle attribuite al rilascio di citochine.

Ulteriori reazioni riportate in alcuni casi sono state infarto del miocardio, fibrillazione atriale, edema polmonare e trombocitopenia acuta reversibile.

Durante la somministrazione di MabThera si può verificare ipotensione, pertanto si deve prendere in considerazione la sospensione di medicinali anti-ipertensivi 12 ore prima dell'infusione di MabThera.

Tossicità ematologiche

Sebbene MabThera non sia mielosoppressivo in monoterapia, deve essere posta particolare attenzione nel considerare il trattamento di pazienti con neutrofili $< 1,5 \times 10^9/L$ e/o con conta delle piastrine $< 75 \times 10^9/L$, poiché per questo tipo di popolazione si ha una limitata esperienza clinica. MabThera è stato utilizzato in 21 pazienti che avevano effettuato trapianto di midollo osseo autologo e in altri gruppi a rischio con una presumibile ridotta funzionalità midollare senza indurre mielotossicità.

Durante la terapia con MabThera deve essere eseguita regolarmente la conta ematica completa, inclusa la conta dei neutrofili e delle piastrine.

Immunizzazione

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi, in seguito alla terapia con MabThera, non è stata studiata per pazienti con LNH e LLC e non si raccomanda la vaccinazione con vaccini con virus vivo. I pazienti trattati con MabThera possono ricevere vaccinazioni con virus non vivo; le percentuali di risposta ai vaccini con virus non vivo possono tuttavia essere ridotte. In uno studio non randomizzato, pazienti adulti con LNH a basso grado ricaduto che hanno ricevuto MabThera in monoterapia quando confrontati con controlli non trattati di volontari sani hanno avuto una più bassa percentuale di risposte alla vaccinazione con antigeni di richiamo del tetano (16% rispetto a 81%) e neoantigeni Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4% rispetto a 76% quando valutati per un aumento nel titolo anticorpale > 2 volte). Per pazienti con LLC sono prevedibili risultati simili considerando le similitudini tra le due patologie, tuttavia ciò non è stato valutato mediante studi clinici.

La media dei titoli anticorpali pre-terapeutici contro un pannello di antigeni (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, parotite, rosolia, varicella) è stata mantenuta per almeno 6 mesi dopo il trattamento con MabThera.

Popolazione pediatrica

Per i pazienti di età inferiore a 3 anni sono disponibili soltanto dati limitati. Vedere paragrafo 5.1 per ulteriori informazioni.

Artrite reumatoide, granulomatosi con poliangite (GPA), poliangite microscopica (MPA) e pemfigo volgare

Popolazioni con artrite reumatoide naïve al metotrexato (MTX)

L'uso di MabThera non è raccomandato nei pazienti naïve al MTX dal momento che non è stato stabilito un rapporto rischio-beneficio favorevole.

Reazioni correlate all'infusione

MabThera è associato a reazioni correlate all'infusione (IRR), che possono essere associate al rilascio di citochine e/o di altri mediatori chimici.

Sono stati riportati casi di IRR di grado severo con esito fatale in pazienti con artrite reumatoide nella fase post-marketing. Nel trattamento dell'artrite reumatoide la maggior parte delle reazioni correlate all'infusione negli studi clinici era di intensità lieve-moderata. I sintomi più comuni erano reazioni allergiche come cefalea, prurito, irritazione alla gola, arrossamenti, rash, orticaria, ipertensione e piressia. In generale, la proporzione di pazienti che manifestavano una qualche reazione correlata all'infusione era più alta dopo la prima infusione che dopo la seconda in qualsiasi ciclo di trattamento. L'incidenza di IRR diminuiva nei cicli successivi (vedere paragrafo 4.8). Le reazioni riportate erano generalmente reversibili con la riduzione della velocità dell'infusione o l'interruzione della somministrazione di MabThera e l'assunzione di antipiretici, antistaminici e, occasionalmente, ossigeno, soluzione salina endovena o broncodilatatori, e glucocorticoidi, se necessario. Monitorare attentamente i pazienti con condizioni cardiache preesistenti e quelli che hanno manifestato precedenti reazioni avverse cardiopolmonari. In funzione della severità delle IRR e all'intervento necessario, interrompere temporaneamente o definitivamente la somministrazione di MabThera. Nella maggior

parte dei casi, l'infusione può essere ripresa riducendo la velocità al 50% (per esempio da 100 mg/h a 50 mg/h), quando i sintomi sono stati completamente risolti.

Medicinali per il trattamento delle reazioni di ipersensibilità, ad es. epinefrina (adrenalina), antistaminici e glucocorticoidi, devono essere disponibili per l'uso immediato, in caso di reazioni allergiche durante la somministrazione di MabThera.

Non ci sono dati relativi alla sicurezza di MabThera nei pazienti con scompenso cardiaco moderato (classe III NYHA) o malattia cardiaca severa e non controllata. Nei pazienti trattati con MabThera, si è osservato che condizioni preesistenti di ischemia cardiaca, quali l'angina pectoris, sono divenute sintomatiche, così come fibrillazione e flutter atriale. Pertanto, nei pazienti con anamnesi di cardiopatia, e in quelli che hanno manifestato precedenti reazioni avverse cardiopolmonari, prima del trattamento con MabThera deve essere considerato il rischio di complicanze cardiovascolari conseguenti alle reazioni infusionali e i pazienti devono essere attentamente monitorati durante la somministrazione. Durante l'infusione di MabThera si può verificare ipotensione, pertanto si deve prendere in considerazione la sospensione di farmaci anti-ipertensivi 12 ore prima dell'infusione di MabThera.

Le IRR in pazienti con GPA, MPA e pemfigo volgare erano coerenti con quelle osservate negli studi clinici condotti in pazienti con artrite reumatoide e nella fase post-marketing (vedere paragrafo 4.8).

Neutropenia ad insorgenza tardiva

Misurare i neutrofili prima di ciascun ciclo di MabThera e ad intervalli regolari fino a 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento e in caso di segni o sintomi di infezione (vedere paragrafo 4.8).

Immunizzazione

I medici devono rivedere lo status delle vaccinazioni del paziente e i pazienti, prima di iniziare la terapia con MabThera, devono, se possibile, aver completato tutte le immunizzazioni in accordo con le linee guida vigenti per l'immunizzazione. Le vaccinazioni devono essere completate almeno 4 settimane prima della prima somministrazione di MabThera.

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi seguente alla terapia con MabThera non è stata studiata. Perciò la vaccinazione con vaccini con virus vivo non è raccomandata durante la terapia con MabThera o durante il periodo di deplezione delle cellule B periferiche.

I pazienti trattati con MabThera possono ricevere vaccinazioni con virus non vivo; comunque, le percentuali di risposta ai vaccini con virus non vivo possono essere ridotte. In uno studio randomizzato, pazienti con artrite reumatoide trattati con MabThera e metotrexato hanno avuto percentuali di risposta sovrapponibili a quelle dei pazienti che hanno ricevuto solo metotrexato agli antigeni di richiamo del tetano (39% rispetto a 42%), ridotte percentuali al vaccino polisaccaride dello pneumococco (43% rispetto a 82% ad almeno 2 sierotipi di anticorpi anti-pneumococco) e ai neoantigeni KLH (47% rispetto a 93%), quando dati 6 mesi dopo MabThera. Se vengono richieste vaccinazioni con virus non vivo durante la terapia con MabThera, queste devono essere completate almeno 4 settimane prima dell'inizio del successivo ciclo di MabThera.

Nell'esperienza globale di ripetuti trattamenti di MabThera in un anno nell'ambito dell'artrite reumatoide, le percentuali di pazienti con titoli anticorpali positivi contro *S. pneumoniae*, influenza, parotite, rosolia, varicella e tossina del tetano sono state generalmente simili alle percentuali al basale.

Impiego concomitante/sequenziale di altri DMARD nel trattamento dell'artrite reumatoide

Non è raccomandato l'impiego concomitante di MabThera e di terapie antireumatiche diverse da quelle specificate nell'indicazione e nella posologia relative all'artrite reumatoide.

Ci sono dati limitati da studi clinici per valutare pienamente la sicurezza dell'uso sequenziale dopo MabThera di altri DMARD (inclusi inibitori del TNF e altri biologici) (vedere paragrafo 4.5). I dati disponibili indicano che la percentuale di infezioni clinicamente rilevanti è invariata quando tali terapie sono utilizzate in pazienti precedentemente trattati con MabThera; comunque i pazienti devono

essere strettamente osservati per segni di infezione se agenti biologici e/o DMARD vengono utilizzati dopo la terapia con MabThera.

Neoplasie

I farmaci immunomodulatori possono aumentare il rischio di neoplasie. Tuttavia, i dati attuali non suggeriscono un incremento del rischio di neoplasie con rituximab usato nelle indicazioni per patologie autoimmuni oltre il rischio associato alla condizione autoimmune esistente.

Eccipienti

Questo prodotto medicinale contiene 2,3 mmol (o 52,6 mg) di sodio nel flaconcino da 10 mL e 11,5 mmol (o 263,2 mg) di sodio nel flaconcino da 50 mL, rispettivamente equivalenti al 2,6% e al 13,2% dell'apporto giornaliero massimo raccomandato dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Al momento si hanno dati limitati sulla possibile interazione di farmaci con MabThera.

In pazienti con LLC, la co-somministrazione con MabThera non sembra avere un effetto sulla farmacocinetica di fludarabina o ciclofosfamide. In aggiunta, non c'è un apparente effetto di fludarabina e ciclofosfamide sulla farmacocinetica di MabThera.

La co-somministrazione con metotrexato non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di MabThera nei pazienti con artrite reumatoide.

I pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-proteine murine (HAMA) anticorpi anti-farmaco (ADA) possono avere reazioni allergiche o di ipersensibilità quando vengono trattati con altri anticorpi monoclonali diagnostici o terapeutici.

In pazienti con artrite reumatoide, 283 pazienti hanno ricevuto successivamente una terapia con un DMARD biologico dopo MabThera. In questi pazienti, la percentuale di infezioni clinicamente rilevanti durante la terapia con MabThera è stata 6,01 su 100 pazienti/anno confrontata con 4,97 su 100 pazienti/anno dopo il trattamento con il DMARD biologico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contraccezione negli uomini e nelle donne

Dato che rituximab ha un lungo tempo di ritenzione nei pazienti con deplezione di cellule B, le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci nel corso del trattamento e fino a 12 mesi dal completamento della terapia con MabThera.

Gravidanza

È noto che le immunoglobuline IgG oltrepassano la barriera placentare.

I livelli di cellule B nei neonati umani in seguito a esposizione materna a MabThera non sono stati valutati nel corso degli studi clinici. Non ci sono dati adeguati e ben controllati di studi su donne in gravidanza, comunque in neonati nati da madri esposte a MabThera durante la gravidanza sono state riportate transitoria deplezione delle cellule B e linfocitopenia. Effetti simili sono stati osservati negli studi condotti sugli animali (vedere paragrafo 5.3). Per questo motivo non si deve somministrare MabThera in donne in gravidanza ad eccezione che il possibile beneficio superi il potenziale rischio.

Allattamento al seno

Dati limitati sull'escrezione di rituximab nel latte materno suggeriscono concentrazioni di rituximab molto basse nel latte (dose relativa per lattanti inferiore allo 0,4%). Pochi casi di follow-up di lattanti allattati con latte materno descrivono la crescita normale e lo sviluppo fino a 2 anni d'età. Tuttavia, poiché questi dati sono limitati e i risultati a lungo termine sui lattanti allattati con latte materno rimangono sconosciuti, l'allattamento non è raccomandato durante il trattamento con rituximab e in modo ottimale nei 6 mesi successivi al trattamento con rituximab.

Fertilità

Gli studi condotti sugli animali non hanno rivelato effetti deleteri di rituximab a carico degli organi riproduttivi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di MabThera sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari, anche se l'attività farmacologica e le reazioni avverse ad oggi riportate suggeriscono che MabThera non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Esperienza clinica nel linfoma non-Hodgkin e nella leucemia linfatica cronica nei pazienti adulti

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza globale di MabThera nel linfoma non-Hodgkin e nella leucemia linfatica cronica si basa su dati di pazienti in studi clinici e sulla sorveglianza post-marketing. Questi pazienti sono stati trattati con MabThera in monoterapia (come trattamento di induzione o come trattamento di mantenimento post-induzione) o in associazione a chemioterapia.

Le reazioni avverse osservate più frequentemente in pazienti che hanno ricevuto MabThera sono state le IRR che sono avvenute nella maggior parte dei pazienti durante la prima infusione. L'incidenza di sintomi correlati all'infusione diminuisce significativamente con le successive infusioni ed è meno dell'1% dopo otto dosi di MabThera.

Gli eventi infettivi (soprattutto batterici e virali) si sono verificati nel 30-55% circa dei pazienti con LNH trattati in studi clinici e nel 30-50% circa dei pazienti con LLC trattati in studi clinici.

Le reazioni avverse gravi più frequentemente riportate o osservate sono state:

- IRR (incluse la sindrome da rilascio di citochine e la sindrome da lisi tumorale), vedere paragrafo 4.4.
- Infezioni, vedere paragrafo 4.4.
- Eventi cardiovascolari, vedere paragrafo 4.4.

Altre reazioni avverse gravi segnalate includono la riattivazione di epatite B e la PML (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse segnalate con MabThera in monoterapia o in associazione a chemioterapia sono riassunte nella tabella 3. La frequenza è definita come molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse identificate solo durante la sorveglianza successivamente all'immissione in commercio e per le quali non è possibile stimare una frequenza, sono elencate sotto la voce "non nota"; vedere note a piè di pagina.

Tabella 3 Reazioni avverse segnalate negli studi clinici o durante la sorveglianza successivamente all'immissione in commercio, in pazienti con LNH e LLC trattati con MabThera, in monoterapia/mantenimento o in associazione a chemioterapia

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni	infezioni batteriche, infezioni virali, +bronchite	sepsi, +infezione polmonare, +infezione febbrile, +herpes zoster, +infezione delle vie respiratorie, infezioni micotiche, infezioni a eziologia sconosciuta, +bronchite acuta, +sinusite, epatite B ¹		infezioni virali gravi ² , <i>Pneumocystis jirovecii</i>	PML	meningoencefalite e enterovirale ^{2,3}
Patologie del sistema emolinfopoietico	neutropenia, leucopenia, +neutropenia febbrile, +trombocitopenia	anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	disturbi della coagulazione, anemia aplastica, anemia emolitica, linfadenopatia		aumento transitorio nel siero del livello delle IgM ⁴	neutropenia tardiva ⁴
Disturbi del sistema immunitario	reazioni correlate a infusione ⁵ , angioedema	ipersensibilità		anafilassi	sindrome da lisi tumorale, sindrome da rilascio di citochine ⁵ , malattia da siero	trombocitopenia acuta reversibile correlata a infusione ⁵
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		iperglicemia, calo ponderale, edema periferico, edema della faccia, LDH aumentata, ipocalcemia				
Disturbi psichiatrici			depressione, nervosismo			
Patologie del sistema nervoso		parestesia, ipoestesia, agitazione, insonnia, vasodilatazione, capogiro, ansia	disgeusia		neuropatia periferica, paralisi del nervo facciale ⁶	neuropatia cranica, perdita di altri sensi ⁶
Patologie dell'occhio		disturbo della lacrimazione, congiuntivite			perdita severa della vista ⁶	

Classificazione e per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto		tinnito, dolore all'orecchio				perdita dell'udito ⁶
Patologie cardiache		*infarto miocardico ^{5,7} , aritmia, *fibrillazione atriale, tachicardia, *disturbo cardiaco	*insufficienza ventricolare sinistra, *tachicardia sopraventricolare, *tachicardia ventricolare, *angina, *ischemia miocardica, bradicardia	patologie cardiache severe ^{5,7}	insufficienza cardiaca ^{5,7}	
Patologie vascolari		ipertensione, ipotensione ortostatica, ipotensione			vasculite (soprattutto cutanea), vasculite leucocitoclastica	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		broncospasmo ⁵ , malattia respiratoria, dolore toracico, dispnea, tosse aumentata, rinite	asma, bronchiolite obliterante, malattia polmonare, ipossia	malattia polmonare interstiziale ⁸	insufficienza respiratoria ⁵	infiltrazione polmonare
Patologie gastrointestinali	nausea	vomito, diarrea, dolore addominale, disfagia, stomatite, stipsi, dispepsia, anoressia, irritazione della gola	dilatazione addominale		perforazione gastrointestinale ⁸	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	prurito, eruzione cutanea, *alopecia	orticaria, sudorazione, sudorazioni notturne, *patologie della cute			reazioni cutanee bollose severe, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell) ⁸	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		ipertonia, mialgia, artralgia, dolore dorsale, dolore al collo, dolore				
Patologie renali e urinarie					insufficienza renale ⁵	

Classificazione e per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	febbre, brividi, astenia, cefalea	dolore tumorale, rossore, malessere, sindrome da freddo, ⁺ stanchezza, ⁺ tremore, ⁺ insufficienza multi-organo ⁵	dolore in sede di infusione			
Esami diagnostici	livelli di IgG ridotti					
<p>Per ciascuna voce, la frequenza si è basata sulle reazioni di qualsiasi grado (da lieve a severo) ad eccezione delle voci contrassegnate con “+” dove la frequenza si è basata solo sulle reazioni severe (\geq grado 3 secondo i criteri di tossicità comuni NCI). È riportata solo la frequenza più elevata osservata negli studi.</p> <p>¹ Include riattivazione e infezioni primarie; frequenza basata sul regime R-FC nella LLC recidiva/refrattaria.</p> <p>² Vedere anche la sottostante sezione “Infezioni”.</p> <p>³ Osservate durante la sorveglianza successivamente all’immissione in commercio.</p> <p>⁴ Vedere anche la sottostante sezione “Reazioni avverse ematologiche”.</p> <p>⁵ Vedere anche la sottostante sezione relativa alle reazioni correlate all’infusione. Raramente riportati casi fatali.</p> <p>⁶ Segni e sintomi di neuropatia dei nervi cranici. Si è manifestata in tempi diversi fino a vari mesi dal completamento della terapia con MabThera.</p> <p>⁷ Osservate soprattutto in pazienti con precedenti patologie cardiache e/o chemioterapia cardi tossica e sono state soprattutto associate con reazioni correlate all’infusione.</p> <p>⁸ Inclusi casi fatali.</p>						

I seguenti termini sono stati riportati come reazioni avverse durante gli studi clinici; tuttavia, sono stati riportati con un’incidenza simile o inferiore nei bracci MabThera rispetto ai bracci di controllo: tossicità ematologica, infezione neutropenica, infezioni del tratto urinario, disturbi del sensorio, ipertensione.

Segni e sintomi caratteristici di una reazione correlata a infusione sono stati segnalati in più del 50% dei pazienti in studi clinici e sono stati osservati soprattutto durante la prima infusione, generalmente nelle prime due ore. Questi sintomi comprendono soprattutto febbre, brividi e rigor. Altri sintomi includono rossore, angioedema, broncospasmo, vomito, nausea, orticaria/eruzione cutanea, stanchezza, cefalea, irritazione della gola, rinite, prurito, dolore, tachicardia, ipertensione, ipotensione, dispnea, dispepsia, astenia e sintomi della sindrome da lisi tumorale. Reazioni severe correlate a infusione (come broncospasmo, ipotensione) si sono manifestate fino al 12% dei casi.

Ulteriori reazioni riportate in alcuni casi sono state infarto del miocardio, fibrillazione atriale, edema polmonare e trombocitopenia acuta reversibile. Esacerbazione di condizioni cardiache preesistenti come angina pectoris o insufficienza cardiaca congestizia oppure patologie cardiache severe (insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, fibrillazione atriale), edema polmonare, insufficienza multiorgano, sindrome da lisi tumorale, sindrome da rilascio di citochine, insufficienza renale e insufficienza respiratoria sono state segnalate con una frequenza inferiore o sconosciuta. L’incidenza di sintomi correlati a infusione è sostanzialmente ridotta con le infusioni successive ed è $< 1\%$ dei pazienti, dall’ottavo ciclo di trattamento contenente MabThera.

Descrizione di una selezione di reazioni avverse

Infezioni

MabThera induce deplezione delle cellule B nel 70-80% circa dei pazienti, ma questo evento è stato associato ad una diminuzione delle immunoglobuline sieriche solo in una minoranza di pazienti.

Infezioni localizzate da candida come da Herpes zoster sono state riportate con una incidenza più elevata nel braccio contenente MabThera in studi randomizzati. Infezioni severe sono state riportate nel 4% circa dei pazienti trattati con MabThera in monoterapia. Frequenze più elevate di tutte le

infezioni, incluse infezioni di grado 3 o 4, sono state osservate durante il trattamento di mantenimento con MabThera della durata di due anni se confrontate con l'osservazione. Non si è verificata tossicità cumulativa in termini di infezioni riportate nel periodo di trattamento della durata di due anni. In aggiunta, durante il trattamento con MabThera sono state riportate altre infezioni virali gravi, sia nuove, che riattivate o esacerbate, alcune delle quali sono state fatali. La maggior parte dei pazienti aveva ricevuto MabThera in associazione alla chemioterapia o come parte di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Esempi di queste infezioni virali gravi sono infezioni causate da virus erpetici (Citomegalovirus, Virus Varicella Zoster e Herpes Simplex), JC virus (leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)), enterovirus (meningoencefalite) e virus dell'epatite C (vedere paragrafo 4.4). Durante gli studi clinici sono stati anche riportati casi di PML ad esito fatale che si sono verificati dopo la progressione della malattia e il ritrattamento. Sono stati riportati casi di riattivazione di epatite B, la maggior parte dei quali si è verificata in pazienti che hanno ricevuto MabThera in associazione con chemioterapia citotossica. In pazienti con LLC recidiva/refrattaria, l'incidenza di infezione di epatite B di grado 3/4 (riattivazione e infezione primaria) è stata del 2% in R-FC vs 0% in FC. Si è osservata progressione del sarcoma di Kaposi in pazienti esposti a MabThera con sarcoma di Kaposi pre-esistente. Questi casi si sono verificati in indicazioni non approvate e la maggior parte dei pazienti era HIV positiva.

Reazioni avverse ematologiche

Negli studi clinici con impiego di MabThera in monoterapia somministrato per 4 settimane, anomalie ematologiche si sono verificate in una minoranza di pazienti e sono state generalmente lievi e reversibili. Neutropenia severa (grado 3/4) è stata riportata nel 4,2% dei pazienti, anemia nell'1,1% e trombocitopenia nell'1,7% dei pazienti. Durante il trattamento di mantenimento con MabThera della durata di due anni, leucopenia (5% vs 2%, grado 3/4) e neutropenia (10% vs 4%, grado 3/4) sono state riportate con un'incidenza più elevata quando confrontate con l'osservazione. L'incidenza di trombocitopenia è stata bassa (< 1%, grado 3/4) e non è stata differente tra i bracci di trattamento. Durante il trattamento negli studi con MabThera in associazione con chemioterapia, leucopenia di grado 3/4 (R-CHOP 88% vs CHOP 79%, R-FC 23% vs FC 12%), neutropenia (R-CVP 24% vs CVP 14%; R-CHOP 97% vs CHOP 88%, R-FC 30% vs FC 19% nella LLC precedentemente non trattata), pancitopenia (R-FC 3% vs FC 1% nella LLC precedentemente non trattata), sono state riportate generalmente con frequenze più elevate quando confrontate con chemioterapia da sola. Comunque, l'incidenza più elevata di neutropenia in pazienti trattati con MabThera e chemioterapia non è stata associata ad una incidenza più alta di infezioni e infestazioni se confrontata con pazienti trattati con sola chemioterapia. Studi sulla LLC precedentemente non trattata e in recidiva/refrattaria hanno stabilito che nel 25% dei pazienti trattati con R-FC la neutropenia è stata prolungata (definita come conta dei granulociti neutrofili inferiore a $1 \times 10^9/L$ tra il Giorno 24 e il Giorno 42 dopo l'ultima dose) o si è verificata con un esordio tardivo (definito come conta dei granulociti neutrofili inferiore a $1 \times 10^9/L$ oltre il Giorno 42 dopo l'ultima dose nei pazienti che non avevano una precedente neutropenia prolungata o che avevano recuperato prima del Giorno 42) dopo il trattamento con MabThera e FC. Non sono state riportate differenze nell'incidenza di anemia. Sono stati riportati alcuni casi di neutropenia tardiva che si sono verificati più di quattro settimane dopo l'ultima infusione di MabThera. Nello studio di prima linea sulla LLC, i pazienti in stadio Binet C hanno manifestato più eventi avversi nel braccio R-FC rispetto al braccio FC (R-FC 83% vs FC 71%). Nello studio sulla LLC recidiva/refrattaria, è stata riportata trombocitopenia di grado 3/4 nell'11% dei pazienti nel gruppo R-FC vs il 9% dei pazienti nel gruppo FC.

Negli studi con MabThera in pazienti con macroglobulinemia di Waldenström, aumenti transitori dei livelli sierici di IgM sono stati osservati dopo l'inizio del trattamento, i quali possono essere associati con iperviscosità e sintomi correlati. L'aumento transitorio di IgM generalmente ritorna almeno al livello basale entro 4 mesi.

Reazioni avverse cardiovascolari

Negli studi clinici con MabThera in monoterapia sono state riportate reazioni cardiovascolari nel 18,8% dei pazienti con ipotensione e ipertensione quali eventi più frequentemente segnalati. Sono stati riportati durante l'infusione casi di aritmia di grado 3 o 4 (incluse tachicardia ventricolare e sopraventricolare) e angina pectoris. Durante il trattamento di mantenimento, l'incidenza di disordini cardiaci di grado 3/4 è stata paragonabile tra i pazienti trattati con MabThera e l'osservazione. Eventi

cardiaci sono stati riportati come reazioni avverse gravi (inclusa la fibrillazione atriale, l'infarto del miocardio, l'insufficienza ventricolare sinistra, l'ischemia del miocardio) nel 3% dei pazienti trattati con MabThera in confronto a < 1% dell'osservazione. Negli studi di valutazione di MabThera in associazione con chemioterapia, l'incidenza di aritmie cardiache di grado 3 e 4, soprattutto aritmie sopraventricolari come tachicardia e flutter/fibrillazione atriale, è stata più elevata nel gruppo R-CHOP (14 pazienti, 6,9%) se confrontato con il gruppo CHOP (3 pazienti, 1,5%). Tutte queste aritmie si sono verificate nel contesto dell'infusione di MabThera o sono state associate con condizioni predisponenti quali febbre, infezione, infarto acuto del miocardio o patologia respiratoria e cardiovascolare preesistente. Non è stata osservata differenza tra il gruppo R-CHOP e CHOP in termini di incidenza di altri eventi cardiaci di grado 3 e 4, inclusi l'insufficienza cardiaca, la patologia del miocardio e le manifestazioni di patologia delle arterie coronariche. Nella LLC, l'incidenza globale di disordini cardiaci di grado 3 o 4 è stata bassa sia nello studio di prima linea (4% R-FC, 3% FC) che nello studio sulla recidiva/refrattaria (4% R-FC, 4% FC).

Apparato respiratorio

Sono stati riportati casi di malattia polmonare interstiziale, alcuni con esito fatale.

Patologie neurologiche

Durante il periodo di trattamento (fase della terapia di induzione costituita da R-CHOP per un massimo di otto cicli) quattro pazienti (2%) trattati con R-CHOP, tutti con fattori di rischio cardiovascolare hanno manifestato accidenti tromboembolici cerebrovascolari durante il primo ciclo di trattamento. Non c'è stata differenza tra i gruppi di trattamento in termini di incidenza di altri eventi tromboembolici. Al contrario, tre pazienti (1,5%) hanno avuto eventi cerebrovascolari nel gruppo CHOP, i quali si sono manifestati tutti durante il periodo di follow-up. Nella LLC, l'incidenza globale di disordini del sistema nervoso di grado 3 o 4 è stata bassa sia nello studio di prima linea (4% R-FC, 4% FC) che nello studio sulla recidiva/refrattaria (3% R-FC, 3% FC).

Sono stati riportati casi di sindrome encefalopatica posteriore reversibile (PRES) / sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile (RPLS). I segni e i sintomi includevano disturbi visivi, cefalea, convulsioni e alterazioni dello stato mentale, con o senza ipertensione associata. Una diagnosi di PRES/RPLS, richiede conferma con *imaging* cerebrale. I casi riportati hanno riconosciuto fattori di rischio per PRES/RPLS, inclusi il concomitante stato di malattia del paziente, ipertensione, terapia immunosoppressiva e/o chemioterapia.

Patologie gastrointestinali

È stata osservata perforazione gastrointestinale che in alcuni casi ha portato a morte in pazienti che ricevevano MabThera per il trattamento di linfoma non-Hodgkin. Nella maggior parte di questi casi, MabThera era somministrato con la chemioterapia.

Livelli di IgG

Nello studio clinico che ha valutato MabThera nel trattamento di mantenimento nel linfoma follicolare ricaduto/refrattario, la mediana dei livelli di IgG è stata sotto il limite inferiore di normalità (LLN) (< 7 g/L) dopo il trattamento di induzione sia nel gruppo di osservazione che nel gruppo MabThera. Nel gruppo di osservazione, la mediana dei livelli di IgG è aumentata successivamente sopra il LLN, ma è rimasta costante nel gruppo MabThera. La percentuale di pazienti con livelli di IgG sotto il LLN è stata del 60% circa nel gruppo MabThera nei 2 anni del periodo di trattamento, mentre è diminuita nel gruppo di osservazione (36% dopo due anni).

Nei pazienti pediatrici trattati con MabThera è stato osservato un piccolo numero di casi spontanei e di letteratura riferiti a ipogammaglobulinemia, in alcuni casi severi e che hanno richiesto una terapia sostitutiva con immunoglobuline a lungo termine. Le conseguenze della deplezione a lungo termine delle cellule B nei pazienti pediatrici non sono note.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Sono stati segnalati molto raramente casi di necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell) e sindrome di Stevens-Johnson, alcuni ad esito fatale.

Sottopopolazioni di pazienti - MabThera in monoterapia

Anziani (età pari o superiore a 65 anni):

L'incidenza delle reazioni avverse di tutti i gradi e di grado 3/4 è stata simile nei pazienti anziani rispetto a pazienti più giovani (età inferiore a 65 anni).

Malattia bulky

Si è verificata un'incidenza più elevata di reazioni avverse di grado 3/4 in pazienti con malattia bulky rispetto a pazienti senza malattia bulky (25,6% vs 15,4%). L'incidenza di reazioni avverse di ogni grado è stata simile in questi due gruppi.

Ritrattamento

La percentuale di pazienti che hanno riportato reazioni avverse durante il ritrattamento con ulteriori cicli di MabThera è stata simile alla percentuale di pazienti che hanno riportato reazioni avverse durante l'esposizione iniziale (reazioni avverse di ogni grado e di grado 3/4).

Sottopopolazioni di pazienti - Terapia di associazione con MabThera

Anziani (età pari o superiore a 65 anni)

L'incidenza di eventi avversi di grado 3/4 a livello dell'apparato emolinfopoietico è stata più alta in pazienti anziani se confrontati a pazienti più giovani (età inferiore a 65 anni), con leucemia linfatica cronica precedentemente non trattata o recidiva/refrattaria.

Esperienza clinica nel DLBCL/BL/BAL/BLL nei pazienti pediatrici

Riassunto del profilo di sicurezza

È stato condotto uno studio multicentrico, in aperto e randomizzato sulla chemioterapia "Lymphome Malin B" (LMB) con o senza MabThera in pazienti pediatrici (di età compresa tra 6 mesi e meno di 18 anni) affetti da DLBCL CD20 positivo/BL/BAL/BLL in stadio avanzato precedentemente non trattato.

Nel complesso, 309 pazienti pediatrici hanno ricevuto MabThera e sono stati inclusi nella popolazione dell'analisi di sicurezza. I pazienti pediatrici randomizzati al braccio sottoposto a chemioterapia LMB con MabThera o arruolati nella parte a braccio singolo dello studio sono stati trattati con MabThera a una dose da 375 mg/m² di BSA e hanno ricevuto un totale di sei infusioni endovenose di MabThera (due durante ciascuno dei due cicli di induzione e una durante ciascuno dei due cicli di consolidamento dello schema LMB).

Il profilo di sicurezza di MabThera nei pazienti pediatrici (di età compresa tra 6 mesi e meno di 18 anni) affetti da DLBCL CD20 positivo/BL/BAL/BLL in stadio avanzato precedentemente non trattato è risultato tendenzialmente coerente con il profilo di sicurezza noto nei pazienti adulti affetti da LNH e LLC in termini di tipologia, natura e severità. Rispetto alla sola chemioterapia, l'aggiunta di MabThera al regime chemioterapico ha determinato un aumento del rischio di alcuni eventi, tra cui infezioni (ivi inclusa sepsi).

Esperienza clinica nell'artrite reumatoide

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza globale di MabThera nell'artrite reumatoide si basa sui dati provenienti da pazienti trattati in studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing.

Il profilo di sicurezza di MabThera in pazienti con artrite reumatoide da moderata a severa è riassunto nelle sezioni sottostanti. Negli studi clinici più di 3100 pazienti hanno ricevuto almeno un ciclo di trattamento e sono stati seguiti per un periodo variabile da 6 mesi a più di 5 anni; circa 2400 pazienti hanno ricevuto due o più cicli di trattamento con oltre 1000 pazienti sottoposti a 5 o più cicli. Le informazioni sulla sicurezza raccolte durante l'esperienza post-marketing riflettono il profilo atteso per le reazioni avverse già osservato negli studi clinici per MabThera (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti hanno ricevuto 2 dosi da 1000 mg di MabThera separate da un intervallo di due settimane, in associazione a metotrexato (10-25 mg/settimana). Le infusioni di MabThera sono state somministrate dopo infusione endovenosa di 100 mg di metilprednisolone; i pazienti hanno anche ricevuto un trattamento con prednisone orale per 15 giorni.

Elenco delle reazioni avverse sotto forma di tabella

Le reazioni avverse sono elencate nella tabella 4. La frequenza è definita come molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse identificate solo durante la sorveglianza, successivamente all'immissione in commercio, e per le quali non è possibile stimare una frequenza, sono elencate sotto la voce "non nota"; vedere note a piè di pagina.

Le reazioni avverse più frequenti ritenute dovute all'assunzione di MabThera sono state le IRR. L'incidenza totale di IRR negli studi clinici è stata del 23% con la prima infusione ed è diminuita con le infusioni successive. IRR gravi sono state non comuni (0,5% dei pazienti) e si presentavano prevalentemente durante il ciclo iniziale. In aggiunta alle reazioni avverse osservate negli studi clinici sull'artrite reumatoide condotti con MabThera, sono stati riportati durante l'esperienza post-marketing leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) (vedere paragrafo 4.4) e reazione simil malattia da siero.

Tabella 4 Riassunto delle reazioni avverse riportate negli studi clinici o durante la sorveglianza successiva all'immissione in commercio che si sono manifestate nei pazienti con artrite reumatoide che hanno ricevuto MabThera

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni	infezione delle vie respiratorie superiori, infezioni delle vie urinarie	bronchite, sinusite, gastroenterite, tinea pedis			PML, riattivazione e dell'epatite B	infezioni virali gravi ^{1,2} , meningoencefalite enterovirale ²
Patologie del sistema emolinfopoietico		neutropenia ³		neutropenia tardiva ⁴	reazione simil-malattia da siero	
Disturbi del sistema immunitario	⁵ reazioni correlate a infusione (ipertensione, nausea, eruzione cutanea, piressia, prurito, orticaria, irritazione della gola, vampata di calore, ipotensione, rinite, rigor, tachicardia, stanchezza, dolore orofaringeo, edema periferico, eritema)		⁵ reazioni correlate a infusione (edema generalizzato, broncospasmo, respiro sibilante, edema della laringe, edema angioneurotico, prurito generalizzato, anafilassi, reazione anafilattoide)			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		ipercolesterolemia				
Disturbi psichiatrici		depressione, ansia				
Patologie del sistema nervoso	cefalea	parestesia, emicrania, capogiro, sciatica				
Patologie cardiache				angina pectoris, fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca, infarto miocardico	flutter atriale	
Patologie gastrointestinali		Dispepsia, diarrea, reflusso gastroesofageo, ulcerazione della bocca, dolore addominale alto				

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		alopecia			necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), sindrome di Stevens-Johnson ⁷	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		artralgia / dolore muscoloscheletrico, osteoartrite, borsite				
Esami diagnostici	livelli di IgM ridotti ⁶	livelli di IgG ridotti ⁶				
¹ Vedere anche la sezione infezioni di seguito. ² Osservate durante la sorveglianza post-marketing. ³ Categoria di frequenza derivante dai valori di laboratorio raccolti nell'ambito del monitoraggio laboratoristico di routine negli studi clinici. ⁴ Categoria di frequenza derivante dai dati successivamente all'immissione in commercio. ⁵ Reazioni che si verificano durante o entro le 24 ore dall'infusione. Vedere anche il sottostante paragrafo sulle reazioni correlate all'infusione. Le IRR possono anche dipendere da ipersensibilità e/o dal meccanismo d'azione. ⁶ Include osservazioni raccolte nell'ambito del monitoraggio laboratoristico di routine. ⁷ Include casi fatali.						

Cicli ripetuti

Cicli ripetuti di trattamento sono associati ad un profilo di reazioni avverse simile a quello osservato in seguito alla prima esposizione. La percentuale di tutte le reazioni avverse successivamente alla prima esposizione a MabThera era più alta durante i primi 6 mesi e diminuiva in seguito. Questo si verificava soprattutto per le IRR (più frequentemente durante il primo trattamento), l'esacerbazione dell'artrite reumatoide e le infezioni; tutte queste erano più frequenti nei primi 6 mesi di trattamento.

Descrizione di una selezione di reazioni avverse

Reazioni correlate all'infusione

Negli studi clinici le reazioni avverse più frequenti dopo il trattamento con MabThera erano le IRR (vedere tabella 4). Tra i 3 189 pazienti trattati con MabThera, 1 135 (36%) hanno mostrato almeno una IRR con 733/3 189 (23%) pazienti che hanno manifestato una IRR successiva alla prima infusione del primo trattamento con MabThera. L'incidenza delle IRR diminuisce con le infusioni successive. Negli studi clinici meno dell'1% (17/3 189) dei pazienti ha manifestato una IRR grave. Non ci sono state IRR di grado 4 secondo i criteri comuni di tossicità (CTC) e nessun caso di morte dovuto a IRR negli studi clinici. La proporzione di eventi di grado 3 secondo CTC e le IRR che portavano alla sospensione del trattamento si riduceva nel corso dei trattamenti e risultavano rare dal terzo ciclo in poi. La premedicazione con glucocorticoidi endovenosi ha ridotto in modo significativo l'incidenza e la gravità delle IRR (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Sono stati riportati casi severi di IRR con esito fatale nella fase post-marketing.

In uno studio disegnato per valutare la sicurezza di un'infusione più rapida di MabThera in pazienti affetti da artrite reumatoide, ai pazienti con artrite reumatoide attiva da moderata a severa che non hanno manifestato una IRR grave durante o entro le 24 ore successive alla prima infusione studiata, è stato concesso di sottoporsi a un'infusione endovenosa di MabThera della durata di 2 ore. I pazienti con anamnesi di grave reazione correlata a infusione di una terapia biologica per l'artrite reumatoide non sono stati ammessi allo studio. L'incidenza, le tipologie e la gravità delle IRR erano coerenti con i dati storici. Non sono state osservate IRR gravi.

Infezioni

L'incidenza globale di infezioni riportata negli studi clinici era di circa 94 su 100 pazienti/anno nel gruppo trattato con MabThera. Le infezioni erano soprattutto da lievi a moderate e comprendevano principalmente infezioni delle vie aeree superiori e del tratto urinario. L'incidenza delle infezioni gravi o che richiedevano antibiotico e.v. era di circa 4 su 100 pazienti/anno. L'incidenza delle infezioni gravi non ha mostrato alcun aumento significativo in seguito a cicli ripetuti con MabThera. Nel corso degli studi clinici sono state riportate infezioni del basso tratto respiratorio (inclusa polmonite), con incidenza simile nei gruppi trattati con MabThera rispetto ai gruppi di controllo.

Nell'esperienza successiva all'immissione in commercio, infezioni virali gravi sono state segnalate in pazienti con artrite reumatoide trattati con rituximab.

Casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva con esito fatale sono stati riportati in seguito all'uso di MabThera per il trattamento di patologie autoimmuni. Queste includono l'artrite reumatoide e patologie autoimmuni fuori indicazione, quali il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e la vasculite.

Sono stati riportati casi di riattivazione di epatite B in pazienti con linfoma non-Hodgkin che avevano ricevuto MabThera in combinazione con chemioterapia citotossica (vedere linfoma non-Hodgkin). Molto raramente sono state anche riportate riattivazioni di infezione da epatite B in pazienti con artrite reumatoide che avevano ricevuto MabThera (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni avverse cardiovascolari

Reazioni cardiache gravi sono state osservate con un'incidenza di 1,3 su 100 pazienti/anno tra quelli trattati con MabThera e 1,3 su 100 pazienti/anno nei pazienti trattati con placebo. La proporzione di pazienti con reazioni cardiache (tutte o gravi) non è aumentata nei vari cicli.

Eventi neurologici

Sono stati segnalati casi di sindrome encefalopatica posteriore reversibile (PRES)/sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile (RPLS). Segni e sintomi includevano disturbi della vista, mal di testa, convulsioni e alterazione dello stato mentale, con o senza ipertensione associata. Una diagnosi di PRES/RPLS richiede la conferma attraverso *imaging* cerebrale. I casi descritti presentavano fattori di rischio noti per PRES/RPLS, tra cui la malattia di base dei pazienti, ipertensione, terapia immunosoppressiva e/o chemioterapia.

Neutropenia

In seguito a trattamento con MabThera sono stati osservati casi di neutropenia, la maggior parte dei quali erano transitori e di intensità lieve o moderata. La neutropenia può verificarsi diversi mesi dopo la somministrazione di MabThera (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici controllati verso placebo, lo 0,94% (13/1 382) dei pazienti trattati con MabThera e lo 0,27% (2/731) dei pazienti trattati con placebo ha sviluppato neutropenia severa.

Nell'esperienza post-marketing eventi neutropenici, inclusa neutropenia ad esordio tardivo severo e persistente, alcuni dei quali sono stati associati ad infezioni fatali, sono stati segnalati raramente.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Sono stati segnalati molto raramente casi di necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell) e sindrome di Stevens-Johnson, alcuni ad esito fatale.

Anomalie di laboratorio

In pazienti con artrite reumatoide trattati con MabThera è stata osservata ipogammaglobulinemia (IgG o IgM sotto il limite inferiore della norma). Non c'è stato aumento della percentuale di infezioni generali o gravi in seguito a bassi livelli di IgG o IgM (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti pediatrici trattati con MabThera è stato osservato un piccolo numero di casi spontanei e di letteratura riferiti a ipogammaglobulinemia, in alcuni casi severi e che hanno richiesto una terapia sostitutiva con immunoglobuline a lungo termine. Le conseguenze della deplezione a lungo termine

delle cellule B nei pazienti pediatrici non sono note.

Esperienza clinica nella granulomatosi con poliangite (GPA) e poliangite microscopica (MPA)

Nei pazienti adulti e pediatrici con GPA/MPA, il profilo di sicurezza globale di MabThera si basa sui dati ottenuti da pazienti trattati in 3 studi clinici e dalla sorveglianza successivamente all'immissione in commercio.

Induzione della remissione in pazienti adulti (Studio 1 su GPA/MPA)

Nello Studio 1 su GPA/MPA, 99 pazienti adulti sono stati trattati con MabThera (375 mg/m², una volta alla settimana per 4 settimane) e glucocorticoidi per l'induzione della remissione della GPA e MPA (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse emerse nello Studio 1 su GPA/MPA elencate nella tabella 5 con una categoria di frequenza di "comune" o "molto comune" rappresentano tutti gli eventi avversi che si sono manifestati con un'incidenza $\geq 5\%$ nel gruppo MabThera e ad una frequenza più alta rispetto al gruppo di confronto.

Le reazioni avverse identificate solo durante la sorveglianza successivamente all'immissione in commercio, e per le quali non è possibile stimare una frequenza, sono elencate sotto la voce "non nota"; vedere note a piè di pagina.

Tabella 5 Reazioni avverse manifestatesi a 6 mesi in $\geq 5\%$ dei pazienti che hanno ricevuto MabThera nell'ambito dello Studio 1 su GPA/MPA (Rituximab n=99), ad una frequenza più alta rispetto al gruppo di confronto, o durante la sorveglianza successivamente all'immissione in commercio.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni		infezioni delle vie urinarie, bronchite, herpes zoster, nasofaringite	infezioni virali gravi ^{1,2} , meningoencefalite enterovirale ¹
Patologie del sistema emolinfopoietico		trombocitopenia	
Disturbi del sistema immunitario		sindrome da rilascio di citochine	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		iperkaliemia	
Disturbi psichiatrici	insonnia		
Patologie del sistema nervoso	capogiro, tremore		
Patologie vascolari	ipertensione	rossore	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	tosse, dispnea, epistassi	congestione nasale	
Patologie gastrointestinali	diarrea	dispepsia, stipsi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		acne	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	spasmi muscolari, artralgia, dolore dorsale	debolezza muscolare, dolore muscoloscheletrico, dolore agli arti	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	edema periferico		
Esami diagnostici		emoglobina ridotta	
¹ Osservate durante la sorveglianza successivamente all'immissione in commercio.			
² Vedere anche il paragrafo "Infezioni" di seguito.			

Terapia di mantenimento in pazienti adulti (Studio 2 su GPA/MPA)

Nello Studio 2 su GPA/MPA, 57 pazienti adulti in totale affetti da GPA e MPA attiva di grado severo sono stati trattati con MabThera per il mantenimento della remissione (vedere paragrafo 5.1).

Tabella 6 Reazioni avverse verificatesi in $\geq 5\%$ dei pazienti che hanno ricevuto MabThera nell'ambito dello Studio 2 su GPA/MPA (Rituximab n=57), e ad una frequenza più alta rispetto al gruppo di confronto, o durante la sorveglianza post-marketing.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni	bronchite	rinite	infezioni virali gravi ^{1,2} , meningoencefalite enterovirale ¹
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		dispnea	
Patologie gastrointestinali		diarrea	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		piressia, malattia simil-influenzale, edema periferico	
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	reazioni correlate a infusione ³		
¹ Osservate durante la sorveglianza successivamente all'immissione in commercio. ² Vedere anche il paragrafo "Infezioni" di seguito. ³ Informazioni più dettagliate sulle reazioni correlate a infusione sono fornite nel paragrafo "Descrizione di una selezione di reazioni avverse".			

Il profilo di sicurezza complessivo è risultato coerente con quello ben definito di MabThera nelle indicazioni autoimmuni approvate, ivi incluse GPA e MPA. Nel complesso il 4% dei pazienti nel braccio trattato con MabThera ha manifestato eventi avversi che hanno comportato l'interruzione della terapia. Gli eventi avversi nel braccio trattato con MabThera erano, per la maggior parte, di intensità da lieve a moderata. Nel braccio trattato con MabThera nessun paziente ha sviluppato eventi avversi con esito fatale.

Gli eventi più frequentemente segnalati e considerati reazioni avverse da farmaco sono stati infezioni e reazioni correlate all'infusione.

Follow-up a lungo termine (Studio 3 su GPA/MPA)

In uno studio di sicurezza a lungo termine di tipo osservazionale, 97 pazienti affetti da GPA e MPA hanno ricevuto il trattamento con MabThera (media di 8 infusioni [intervallo da 1 a 28]) fino a un massimo di 4 anni, a discrezione dei rispettivi medici e secondo la loro pratica abituale. Il profilo di sicurezza complessivo è risultato coerente con quello ben definito di MabThera nell'artrite reumatoide, nella GPA e nella MPA, e non sono state segnalate nuove reazioni avverse.

Popolazione pediatrica

Uno studio in aperto a braccio singolo è stato condotto su 25 pazienti pediatrici affetti da GPA o MPA attiva di grado severo. Il periodo complessivo dello studio era costituito da una fase d'induzione della remissione, della durata di 6 mesi, con un follow-up della durata minima di 18 mesi e massima complessiva di 4,5 anni. Durante la fase di follow-up MabThera è stato somministrato a discrezione dello sperimentatore (17 su 25 pazienti hanno ricevuto un trattamento aggiuntivo con MabThera). Il trattamento concomitante con altre terapie immunosoppressive era consentito (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse sono state considerate eventi avversi verificatisi con un'incidenza $\geq 10\%$ e comprendevano: infezioni (17 pazienti [68%] nella fase d'induzione della remissione; 23 pazienti [92%] nel periodo complessivo dello studio), IRR (15 pazienti [60%] nella fase d'induzione della remissione; 17 pazienti [68%] nel periodo complessivo dello studio) e nausea (4 pazienti [16%] nella fase d'induzione della remissione; 5 pazienti [20%] nel periodo complessivo dello studio).

Durante il periodo complessivo dello studio il profilo di sicurezza di MabThera è risultato coerente con quello riportato nel corso della fase d'induzione della remissione.

Per tipologia, natura e severità degli eventi avversi, il profilo di sicurezza di MabThera in pazienti pediatrici affetti da GPA o MPA è risultato coerente con quello noto in pazienti adulti nelle indicazioni autoimmuni approvate, ivi incluse GPA o MPA nell'adulto.

Descrizione di una selezione di reazioni avverse

Reazioni correlate all'infusione

Nello Studio 1 su GPA/MPA (valutazione dell'induzione della remissione patologica in pazienti adulti), le IRR sono state definite come qualsiasi evento avverso verificatosi entro 24 ore dall'infusione e considerato correlato all'infusione dallo sperimentatore nella popolazione studiata per la sicurezza. Dei 99 pazienti trattati con MabThera, 12 (12%) hanno manifestato almeno una IRR. Tutte le IRR erano di grado 1 o 2 secondo CTC. L'IRR più comune comprendeva la sindrome da rilascio di citochine, vampate di calore, irritazione alla gola e tremore. MabThera è stato somministrato in associazione a glucocorticoidi per via endovenosa che possono ridurre l'incidenza e la severità di questi eventi.

Nello Studio 2 su GPA/MPA (valutazione della terapia di mantenimento in pazienti adulti), 7 su 57 (12%) pazienti nel braccio trattato con MabThera hanno manifestato almeno una IRR. L'incidenza dei sintomi indicativi di IRR è risultata maggiore durante o dopo la prima infusione (9%), mentre è diminuita con le infusioni successive (< 4%). Tutti i sintomi di IRR erano di intensità lieve o moderata e sono stati riportati principalmente sotto le voci "Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche" e "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" della classificazione per sistemi e organi.

Nello studio clinico condotto su pazienti pediatrici affetti da GPA o MPA, le IRR segnalate sono state prevalentemente osservate con la somministrazione della prima infusione (8 pazienti [32%]) per poi diminuire nel corso del tempo con il numero delle infusioni di MabThera (20% con la seconda infusione, 12% con la terza infusione e 8% con la quarta infusione). I sintomi di IRR riportati con maggiore frequenza durante la fase d'induzione della remissione sono stati: cefalea, rash, rinorrea e piressia (8% per ogni sintomo). I sintomi di IRR osservati sono risultati simili a quelli noti nei pazienti adulti affetti da GPA e MPA in terapia con MabThera. Le IRR sono state, per la maggior parte, di grado 1 e grado 2, si sono verificate due IRR non gravi di grado 3 e non sono state segnalate IRR di grado 4 o 5. In un paziente è stata riportata una IRR grave di grado 2 (edema generalizzato risolto con il trattamento) (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni

Nello Studio 1 su GPA/MPA, il tasso complessivo di infezioni è stato circa 237 per 100 paziente-anno (IC al 95% 197-285) all'endpoint primario a 6 mesi. Le infezioni erano prevalentemente da lievi a moderate e consistevano principalmente in infezioni del tratto respiratorio superiore, herpes zoster ed infezioni del tratto urinario. Il tasso di infezioni serie era di circa 25 per 100 paziente-anno. L'infezione grave più frequentemente segnalata nel gruppo MabThera è stata la polmonite con una frequenza del 4%.

Nello Studio 2 su GPA/MPA, 30 su 57 (53%) pazienti nel braccio trattato con MabThera hanno manifestato infezioni. L'incidenza di infezioni di qualsiasi grado è risultata simile tra i bracci di trattamento. Le infezioni erano prevalentemente lievi e moderate e quelle più frequentemente segnalate nel braccio trattato con MabThera includevano infezioni del tratto respiratorio superiore, gastroenterite, herpes zoster e infezioni del tratto urinario. L'incidenza di infezioni gravi è risultata simile in entrambi i gruppi di trattamento (circa 12%). L'infezione grave più frequentemente segnalata nel gruppo MabThera è stata la bronchite di intensità lieve o moderata.

Nello studio clinico condotto su pazienti pediatrici affetti da GPA e MPA attiva di grado severo, le infezioni segnalate sono state per il 91% non gravi e per il 90% da lievi a moderate.

Le infezioni più frequentemente riportate nel periodo complessivo dello studio sono state: infezioni del tratto respiratorio superiore (URTI; 48%), influenza (24%), congiuntivite (20%), nasofaringite (20%), infezioni del tratto respiratorio inferiore (16%), sinusite (16%), URTI virali (16%), infezione dell'orecchio (12%), gastroenterite (12%), faringite (12%) e infezione del tratto urinario (12%). In 7 pazienti (28%) sono state segnalate infezioni gravi che includevano, come eventi avversi riportati con maggiore frequenza, influenza (2 pazienti [8%]) e infezione del tratto respiratorio inferiore (2 pazienti [8%]).

Nella fase post-marketing, infezioni virali gravi sono state riportate in pazienti affetti da GPA e MPA trattati con rituximab.

Neoplasie

Nello Studio 1 su GPA/MPA, l'incidenza di neoplasie nei pazienti trattati con MabThera negli studi clinici riferiti alla GPA e alla MPA era di 2,00 per 100 paziente-anno alla data di chiusura comune dello studio (quando l'ultimo paziente aveva completato il periodo di follow-up). Sulla base del rapporto standardizzato per l'incidenza, l'incidenza di neoplasie sembra essere simile a quanto precedentemente riportato in pazienti con vasculite ANCA associata.

Nello studio clinico condotto su pazienti pediatriche non sono state segnalate neoplasie maligne con un periodo di follow-up fino a 54 mesi.

Reazioni avverse cardiovascolari

Nello Studio 1 su GPA/MPA, si sono verificati eventi cardiaci con un tasso di circa 273 per 100 paziente-anno (IC al 95% 149-470) all'endpoint primario a 6 mesi. Il tasso di eventi cardiaci seri era di 2,1 per 100 paziente-anno (IC al 95% 3-15). L'evento avverso segnalato più frequentemente è stata la tachicardia (4%) e la fibrillazione atriale (3%) (vedere paragrafo 4.4).

Eventi neurologici

Nell'ambito delle patologie autoimmuni sono stati segnalati casi di sindrome encefalopatica posteriore reversibile (PRES)/sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile (RPLS). Segni e sintomi includevano disturbi della vista, mal di testa, convulsioni e alterazione dello stato mentale, con o senza ipertensione associata. Una diagnosi di PRES/RPLS richiede la conferma attraverso *imaging* cerebrale. I casi descritti presentavano fattori di rischio noti per PRES/RPLS, tra cui la malattia di base dei pazienti, ipertensione, terapia immunosoppressiva e/o chemioterapia.

Riattivazione dell'epatite B

Un piccolo numero di casi di riattivazione di epatite B, alcuni ad esito fatale, è stato segnalato in pazienti affetti da granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica in trattamento con MabThera nella fase post-marketing.

Ipogammaglobulinemia

In pazienti adulti e pediatriche affetti da GPA e MPA in trattamento con MabThera, è stata osservata ipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM al di sotto del limite inferiore di normalità).

Nello Studio 1 su GPA/MPA, a 6 mesi, nel gruppo MabThera, il 27%, 58% e 51% dei pazienti con livelli normali di immunoglobuline al basale avevano bassi livelli di IgA, IgG e IgM, rispettivamente rispetto al 25%, 50% e 46% del gruppo ciclofosfamide. Dopo lo sviluppo di bassi livelli di IgA, IgG o IgM non è stato osservato alcun incremento del tasso di infezioni complessive o di infezioni gravi.

Nello Studio 2 su GPA/MPA, non sono state osservate differenze clinicamente significative tra i due bracci di trattamento, né riduzioni dei livelli totali di immunoglobuline (IgG, IgM o IgA) per l'intera durata dello stesso.

Durante il periodo complessivo dello studio clinico condotto su pazienti pediatriche, 3 su 25 (12%) pazienti hanno segnalato un evento di ipogammaglobulinemia e 18 pazienti (72%) presentavano un abbassamento prolungato (definito come concentrazioni di Ig al di sotto del limite inferiore di normalità per almeno 4 mesi) dei livelli di IgG (di questi, 15 pazienti presentavano anche un

abbassamento prolungato dei livelli di IgM). Tre pazienti sono stati trattati con immunoglobuline per via endovenosa (Ig e.v.). In base ai dati limitati disponibili non è possibile trarre solide conclusioni in merito al fatto che l'abbassamento prolungato dei livelli di IgG e IgM abbia comportato un incremento del rischio di infezioni gravi in questi pazienti. Le conseguenze della deplezione a lungo termine delle cellule B nei pazienti pediatrici non sono note.

Neutropenia

Nello Studio 1 su GPA/MPA, il 24% dei pazienti nel gruppo MabThera (singolo ciclo) e il 23% dei pazienti nel gruppo ciclofosfamide hanno sviluppato neutropenia di grado 3 o superiore secondo CTC. La neutropenia non è stata associata ad un osservato incremento di infezioni serie nei pazienti trattati con MabThera.

Nello Studio 2 su GPA/MPA, l'incidenza di neutropenia di qualsiasi grado è risultata pari allo 0% per i pazienti trattati con MabThera rispetto al 5% per i pazienti trattati con azatioprina.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Sono stati riportati molto raramente episodi di necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell) e sindrome di Stevens-Johnson, alcuni con esito fatale.

Esperienza clinica nel pemfigo volgare

Nel pemfigo volgare, il profilo di sicurezza globale di MabThera si basa sui dati ottenuti da pazienti trattati in 2 studi clinici e dalla sorveglianza successivamente all'immissione in commercio.

Riassunto del profilo di sicurezza nell'ambito dello Studio 1 (ML22196) e dello Studio 2 (WA29330) su PV

Il profilo di sicurezza di MabThera in associazione a terapia con bassa dose di glucocorticoidi a breve termine nel trattamento di pazienti con pemfigo volgare è stato valutato in uno studio clinico di fase III, randomizzato, controllato, multicentrico e in aperto, condotto su pazienti affetti da pemfigo, di cui 38 con pemfigo volgare (Studio 1 su PV). Questi ultimi, randomizzati al gruppo MabThera, hanno ricevuto un'infusione endovenosa iniziale di 1000 mg il giorno 1 e una seconda infusione endovenosa di 1000 mg il giorno 15. La somministrazione per via endovenosa delle dosi di mantenimento da 500 mg è avvenuta al mese 12 e 18. Al momento della ricaduta i pazienti potevano essere trattati con un'infusione endovenosa di 1000 mg (vedere paragrafo 5.1).

Nello Studio 2 su PV, randomizzato, in doppio cieco, con doppia simulazione, controllato verso trattamento attivo e multicentrico, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di MabThera rispetto a micofenolato mofetile (MMF) in pazienti affetti da pemfigo volgare di grado moderato o severo per i quali è stata necessaria la somministrazione di corticosteroidi orali, 67 soggetti con pemfigo volgare hanno ricevuto il trattamento con MabThera (infusione e.v. iniziale da 1000 mg il Giorno 1 dello studio e seconda infusione e.v. da 1000 mg il Giorno 15 dello studio, ripetute alle Settimane 24 e 26) per un periodo massimo di 52 settimane (vedere paragrafo 5.1).

Il profilo di sicurezza di MabThera in pazienti affetti da pemfigo volgare è risultato coerente con quello stabilito per altre indicazioni autoimmuni approvate.

Elenco delle reazioni avverse sotto forma di tabella per lo Studio 1 e lo Studio 2 su PV o durante la sorveglianza successivamente all'immissione in commercio

Le reazioni avverse emerse nello Studio 1 e nello Studio 2 su PV con una categoria di frequenza di "comune" o "molto comune" sono riportate nella tabella 7. Nello Studio 1 su PV, le reazioni avverse sono state definite come eventi avversi che si sono verificati con un tasso $\geq 5\%$ nei pazienti affetti da pemfigo volgare trattati con MabThera, con una differenza assoluta $\geq 2\%$ in termini di incidenza tra il gruppo trattato con MabThera e il gruppo trattato con prednisone a dose standard fino al Mese 24. Nello Studio 1 nessun paziente ha dovuto interrompere la terapia a causa di una reazione avversa. Nello Studio 2 su PV, le reazioni avverse sono state definite come eventi avversi che si sono verificati in $\geq 5\%$ dei pazienti nel braccio MabThera e che sono stati valutati come correlati al trattamento.

Le reazioni avverse identificate solo durante la sorveglianza successivamente all'immissione in commercio, e per le quali non è possibile stimare una frequenza, sono elencate sotto la voce "non nota"; vedere note a piè di pagina.

Tabella 7 Reazioni avverse manifestatesi nei pazienti affetti da pemfigo volgare trattati con MabThera nell'ambito dello Studio 1 (fino al Mese 24) e dello Studio 2 (fino alla Settimana 52) su PV, o durante la sorveglianza successivamente all'immissione in commercio

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni	infezioni delle vie respiratorie superiori	infezione da Herpes virus , herpes zoster, Herpes orale, congiuntivite, nasofaringite, candidiasi orale, infezione delle vieo urinarie	infezioni virali gravi ^{1,2} , meningoencefalite enterovirale ¹
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		papilloma della cute	
Disturbi psichiatrici	disturbo depressivo persistente	depressione maggiore, irritabilità	
Patologie del sistema nervoso	cefalea	capogiro	
Patologie cardiache		tachicardia	
Patologie gastrointestinali		dolore addominale superiore	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	alopecia	prurito, orticaria, patologie della cute	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		dolore muscoloscheletrico, artralgia, dolore dorsale	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		stanchezza, astenia, piressia	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	reazioni correlate a infusione ³		
¹ Osservate durante la sorveglianza successivamente all'immissione in commercio. ² Vedere anche la sezione infezioni di seguito. ³ Per lo Studio 1 su PV le IRR hanno incluso i sintomi raccolti in occasione della visita successiva prevista dopo ogni infusione e le reazioni avverse verificatesi il giorno dell'infusione o un giorno dopo la stessa. Per lo Studio 1 su PV i sintomi/termini preferiti associati alle IRR più frequentemente riportati sono stati cefalea, brividi, ipertensione, nausea, astenia e dolore. Per lo Studio 2 su PV i sintomi/termini preferiti associati alle IRR più frequentemente riportati sono stati dispnea, eritema, iperidrosi, rossore/vampate di calore, ipotensione/bassa pressione arteriosa e rash/rash pruriginoso.			

Descrizione di una selezione di reazioni avverse

Reazioni correlate all'infusione

Nello Studio 1 su PV, le reazioni correlate all'infusione (IRR) sono state comuni (58%) e quasi tutte di intensità da lieve a moderata. La percentuale di pazienti che ha manifestato una IRR è stata pari al 29% (11 pazienti), 40% (15 pazienti), 13% (5 pazienti) e 10% (4 pazienti) a seguito, rispettivamente, della prima, della seconda, della terza e della quarta infusione. Nessun paziente ha dovuto interrompere la terapia a causa di una IRR. La tipologia e la gravità dei sintomi di IRR sono risultate simili a quelle osservate nei pazienti affetti da artrite reumatoide e granulomatosi con poliangite/poliangite microscopica.

Nello Studio 2 su PV, le IRR si sono verificate prevalentemente in occasione della prima infusione e la loro frequenza è diminuita con le infusioni successive: il 17,9%, il 4,5%, il 3% e il 3% dei pazienti ha manifestato IRR in occasione, rispettivamente, della prima, della seconda, della terza e della quarta infusione. In 11 su 15 pazienti che hanno sviluppato almeno una IRR, le reazioni correlate all'infusione sono risultate di grado 1 o 2. In 4 su 15 pazienti sono state segnalate IRR di grado ≥ 3 che hanno comportato l'interruzione della terapia con MabThera; 3 su 4 pazienti hanno manifestato IRR gravi (potenzialmente letali). Le IRR gravi si sono verificate in occasione della prima (2 pazienti) o della seconda (1 paziente) infusione e si sono risolte con la somministrazione di un trattamento sintomatico.

Infezioni

Nello Studio 1 su PV, 14 pazienti (37%) nel gruppo MabThera hanno manifestato infezioni correlate al trattamento rispetto a 15 pazienti (42%) nel gruppo prednisone a dose standard. Le infezioni più frequentemente segnalate nel gruppo MabThera sono state infezioni da herpes simplex e zoster, bronchite, infezioni del tratto urinario, infezioni fungine e congiuntivite. Tre pazienti (8%) nel gruppo MabThera hanno manifestato, in totale, 5 infezioni gravi (polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, tromboinfettiva, discite intervertebrale, infezione polmonare, sepsi da *Staphylococcus*) e un paziente (3%) nel gruppo prednisone a dose standard ha sviluppato un'infezione grave (polmonite da *Pneumocystis jirovecii*).

Nello Studio 2 su PV, 42 pazienti (62,7%) nel braccio MabThera hanno manifestato infezioni. Le infezioni più frequentemente segnalate nel gruppo MabThera sono state infezioni del tratto respiratorio superiore, nasofaringite, candidosi orale e infezioni del tratto urinario. Sei pazienti (9%) nel braccio MabThera hanno sviluppato infezioni gravi.

Nella fase post-marketing, infezioni virali gravi sono state riportate in pazienti affetti da pemfigo volgare trattati con rituximab.

Anomalie di laboratorio

Nello Studio 2 su PV, riduzioni transitorie della conta linfocitaria, determinate dalla diminuzione delle popolazioni di cellule T periferiche, e una riduzione transitoria dei livelli di fosforo sono state più frequentemente osservate dopo l'infusione nel braccio MabThera. Tali eventi sono stati ritenuti indotti dall'infusione e.v. di metilprednisolone somministrata come premedicazione.

Sebbene nello Studio 2 su PV sia stata frequentemente osservata una riduzione dei livelli di IgG e molto frequentemente una riduzione dei livelli di IgM, dopo lo sviluppo di bassi livelli di IgG o IgM non è stata riscontrata alcuna evidenza di aumento del rischio di infezioni gravi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Dagli studi clinici condotti sull'uomo è disponibile una limitata esperienza con dosi superiori a quella approvata per la formulazione endovenosa di MabThera. La più alta dose di MabThera per via endovenosa testata finora sull'uomo è 5000 mg (2250 mg/m²), sperimentata in uno studio con aumento scalare della dose in pazienti affetti da leucemia linfatica cronica. Non sono stati identificati ulteriori segnali di sicurezza.

I pazienti che manifestano sovradosaggio devono interrompere immediatamente l'infusione ed essere attentamente monitorati.

Successivamente alla commercializzazione sono stati riportati cinque casi di sovradosaggio di MabThera. Tre di questi casi non hanno riportato eventi avversi. I due eventi avversi che sono stati riportati erano sintomi simil-influenzali con una dose di 1,8 g di rituximab e insufficienza respiratoria ad esito fatale con una dose da 2 g di rituximab.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali e coniugati farmaco-anticorpo, codice ATC: L01FA01.

Meccanismo d'azione

Rituximab si lega in modo specifico all'antigene transmembranico CD20, una fosfoproteina non glicosilata, che si trova sui linfociti pre-B e sui linfociti B maturi. L'antigene viene espresso su oltre il 95% di tutti i linfomi non-Hodgkin a cellule B (LNH).

Il CD20 si ritrova nelle cellule B normali e neoplastiche, ma non sulle cellule staminali emopoietiche, sulle cellule pro-B, sulle plasmacellule normali o su altri tessuti normali. L'antigene non viene internalizzato dopo legame anticorpale e non viene disseminato dalla superficie cellulare. Il CD20 non circola nel sangue come antigene libero e quindi non compete con il legame degli anticorpi.

Il dominio Fab del rituximab si lega all'antigene CD20 sui linfociti B e il dominio Fc può attivare le funzioni effettrici del sistema immunitario con lo scopo di provocare la lisi delle cellule B. I meccanismi possibili della lisi cellulare mediata dall'effettore comprendono la citotossicità complemento-dipendente (CDC) attraverso il legame con il C1q e la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) mediata da uno o più recettori Fc γ sulla superficie di granulociti, macrofagi e cellule NK. È stato anche dimostrato che il legame del rituximab all'antigene CD20 sui linfociti B induce la morte cellulare per apoptosi.

Effetti farmacodinamici

La conta delle cellule B periferiche è scesa al di sotto dei valori normali successivamente alla somministrazione della prima dose di MabThera. Nei pazienti trattati per tumori ematologici, il ripristino delle cellule B è iniziato entro 6 mesi dal trattamento e generalmente ritorna ai livelli di normalità entro 12 mesi dopo il completamento della terapia, sebbene in alcuni pazienti il recupero può essere più lungo (con una mediana di recupero di 23 mesi dopo la terapia di induzione). Nei pazienti con artrite reumatoide, la deplezione immediata delle cellule B nel sangue periferico è stata osservata in seguito a due infusioni da 1000 mg ciascuna di MabThera, separate da un intervallo di 14 giorni. La conta periferica delle cellule B inizia ad aumentare dalla Settimana 24 e segnali di ripristino si osservano nella maggior parte dei pazienti dalla Settimana 40, sia quando MabThera è somministrato in monoterapia, sia quando è somministrato in associazione a metotrexato. Una piccola percentuale di pazienti ha manifestato una deplezione prolungata delle cellule B periferiche per 2 anni od oltre dopo l'ultima dose di MabThera. Nei pazienti con GPA o MPA, il numero delle cellule B del sangue periferico si è ridotto a <10 cellule/ μ L dopo due infusioni settimanali di rituximab 375 mg/m², ed è rimasto a questo livello nella maggior parte dei pazienti fino al *time point* di 6 mesi. La maggior parte dei pazienti (81%) ha mostrato segni di ricostituzione delle cellule B con conta > 10 cellule/ μ L entro il Mese 12, raggiungendo l'87% dei pazienti entro il Mese 18.

Efficacia e sicurezza clinica

Efficacia e sicurezza clinica nel linfoma non-Hodgkin e nella leucemia linfatica cronica

Linfoma follicolare

Monoterapia

Trattamento iniziale, settimanale per 4 dosi

Nello studio registrativo, 166 pazienti con LNH ricaduto o chemioresistente a basso grado o follicolare a cellule B hanno ricevuto 375 mg/m² di MabThera in infusione endovenosa una volta alla settimana per quattro settimane. La percentuale di risposte globali (ORR) nella popolazione valutata secondo l'*intent to treat analysis* (ITT) è stata del 48% (IC_{95%} 41% - 56%) con un 6% di risposte complete (CR) e un 42% di risposte parziali (PR). La proiezione della mediana del tempo alla progressione (TTP) per i pazienti che hanno risposto è stata di 13,0 mesi. In un'analisi per sottogruppi, l'ORR è stata più elevata in pazienti con sottotipi istologici IWF B, C e D rispetto a quelli con sottotipo istologico IWF A (58% contro 12%), in pazienti con diametro maggiore della lesione < 5 cm rispetto a quelli con diametro > 7 cm (53% contro 38%) e in pazienti con ricaduta chemiosensibile rispetto a quelli con ricaduta chemioresistente (definita come durata della risposta < 3 mesi) (50% contro 22%). L'ORR nei pazienti precedentemente trattati con trapianto di midollo osseo autologo (ABMT) è stata del 78% contro il 43% dei pazienti non precedentemente trattati con ABMT. Età, sesso, grado di linfoma, diagnosi iniziale, presenza o assenza di malattia bulky, LDH normale o elevata, presenza di malattia extranodale non hanno avuto un effetto statisticamente significativo (test esatto di Fisher) sulla risposta a MabThera. Una correlazione statisticamente significativa è stata identificata tra la percentuale di risposta e il coinvolgimento del midollo osseo. Il 40% dei pazienti con coinvolgimento del midollo osseo ha risposto contro il 59% dei pazienti senza coinvolgimento del midollo osseo (p=0,0186). Questo risultato non è stato supportato dall'analisi cosiddetta "stepwise logistic regression" nella quale i seguenti fattori sono stati identificati come fattori prognostici: tipo istologico, positività bcl-2 al basale, resistenza all'ultima chemioterapia e malattia bulky.

Trattamento iniziale, settimanale per 8 dosi

In uno studio multicentrico, a un singolo braccio di trattamento, 37 pazienti con LNH ricaduto o chemioresistente, a basso grado o follicolare a cellule B hanno ricevuto MabThera 375 mg/m² in infusione endovenosa settimanale per otto dosi. L'ORR è stata del 57% (Intervallo di confidenza (IC) al 95%: 41% - 73%; CR 14%, PR 43%) con una proiezione della mediana del TTP per i pazienti responsivi di 19,4 mesi (intervallo da 5,3 a 38,9 mesi).

Trattamento iniziale, malattia bulky, settimanale per 4 dosi

In un pool di dati di 3 studi, 39 pazienti con LNH ricaduto o chemioresistente, malattia bulky (singola lesione ≥ 10 cm di diametro), a basso grado o follicolare a cellule B, hanno ricevuto MabThera 375 mg/m² in infusione endovenosa settimanale per quattro dosi. L'ORR è stata del 36% (IC_{95%} 21% - 51%; CR 3%, PR 33%) con una mediana di TTP per i pazienti responsivi di 9,6 mesi (intervallo 4,5 - 26,8 mesi).

Ritrattamento, settimanale per 4 dosi

In uno studio multicentrico, con un singolo braccio di trattamento, 58 pazienti con LNH ricaduto o chemioresistente a basso grado o follicolare a cellule B, che avevano ottenuto una risposta clinica obiettiva ad un precedente ciclo di trattamento con MabThera, sono stati ritrattati con 375 mg/m² di MabThera in infusione endovenosa settimanale per quattro dosi. Tre di questi pazienti avevano ricevuto due cicli di MabThera prima di essere arruolati e, così, hanno ricevuto un terzo ciclo nello studio. Due pazienti sono stati ritrattati due volte nello studio. Per i 60 ritrattamenti nello studio, la ORR è stata del 38% (IC_{95%} 26% - 51%; 10% CR, 28% PR) con una proiezione della mediana del TTP per i pazienti responsivi di 17,8 mesi (intervallo 5,4 - 26,6). Questo dato si presenta migliore rispetto al TTP ottenuto dopo il primo ciclo di MabThera (12,4 mesi).

Trattamento iniziale, in associazione a chemioterapia

In uno studio clinico in aperto randomizzato, 322 pazienti totali con linfoma follicolare precedentemente non trattati sono stati randomizzati a ricevere o chemioterapia CVP (ciclofosfamide 750 mg/m², vincristina 1,4 mg/m² fino a un massimo di 2 mg il Giorno 1, e prednisolone 40 mg/m²/die i giorni 1-5) ogni 3 settimane per 8 cicli o MabThera 375 mg/m² in associazione a CVP (R-CVP). MabThera è stato somministrato il primo giorno di ogni ciclo di trattamento. 321 pazienti totali (162 R-CVP, 159 CVP) hanno ricevuto la terapia e sono stati analizzati per efficacia. La mediana di follow-up dei pazienti era 53 mesi. R-CVP ha portato a un beneficio significativo rispetto a CVP per l'endpoint primario, cioè il tempo al fallimento del trattamento (27 mesi rispetto a 6,6 mesi, $p < 0,0001$, *log-rank test*). La percentuale di pazienti con risposta tumorale (CR, CRu, PR) è stata significativamente più elevata ($p < 0,0001$, test del chi-quadrato) nel gruppo R-CVP (80,9%) rispetto al gruppo CVP (57,2%). Il trattamento con R-CVP ha prolungato significativamente il tempo alla progressione della malattia o alla morte se confrontato a CVP, 33,6 mesi e 14,7 mesi, rispettivamente ($p < 0,0001$, *log-rank test*). La mediana di durata della risposta è stata di 37,7 mesi nel gruppo R-CVP e di 13,5 mesi nel gruppo CVP ($p < 0,0001$, *log-rank test*).

La differenza tra i gruppi di trattamento riguardo la sopravvivenza globale ha evidenziato una differenza clinica significativa ($p=0,029$, *log-rank test* stratificato per centro): la percentuale di sopravvivenza a 53 mesi è stata 80,9% per i pazienti nel gruppo R-CVP in confronto a 71,1% per i pazienti nel gruppo CVP.

Anche i risultati di altri tre studi randomizzati con impiego di MabThera in associazione con regimi di chemioterapia diversi da CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferone- α) hanno dimostrato miglioramenti significativi in termini di percentuali di risposta, parametri dipendenti dal tempo e sopravvivenza globale. I risultati più importanti di tutti e quattro gli studi sono riassunti nella tabella 8.

Tabella 8 Riassunto dei risultati più importanti dei quattro studi randomizzati di fase III che hanno valutato il beneficio di MabThera con diversi regimi di chemioterapia nel linfoma follicolare

Studio	Trattamento, N	Mediana di FU, mesi	ORR, %	CR, %	Mediana TTF/PFS/ EFS, mesi	OS percentuali, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Mediana TTP: 14,7 33,6 $p < 0,0001$	53-mesi 71,1 80,9 $p = 0,029$
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Mediana TTF: 2,6 anni Non raggiunta $p < 0,001$	18-mesi 90 95 $p = 0,016$
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Mediana PFS: 28,8 Non raggiunta $p < 0,0001$	48-mesi 74 87 $p = 0,0096$
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Mediana EFS: 36 Non raggiunta $p < 0,0001$	42-mesi 84 91 $p = 0,029$

EFS – Sopravvivenza libera da eventi

TTP – Tempo alla progressione o morte

PFS – Sopravvivenza libera da progressione

TTF – Tempo al fallimento del trattamento
OS percentuali – percentuali di sopravvivenza al tempo dell'analisi

Terapia di mantenimento

Linfoma follicolare non precedentemente trattato

In uno studio prospettico, in aperto, internazionale, multicentrico, di fase III, 1 193 pazienti con linfoma follicolare avanzato non precedentemente trattato hanno ricevuto terapia di induzione con R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) o R-FCM (n=44), in base alla scelta dello sperimentatore. Un totale di 1 078 pazienti ha risposto alla terapia di induzione, dei quali 1 018 sono stati randomizzati alla terapia di mantenimento con MabThera (n=505) od osservazione (n=513). I due gruppi di trattamento erano ben bilanciati riguardo le caratteristiche al basale e lo stato di malattia. Il trattamento di mantenimento con MabThera consisteva di una singola infusione di MabThera somministrato alla dose di 375 mg/m² di superficie corporea ogni 2 mesi fino a progressione della malattia o per un periodo massimo di 2 anni.

L'analisi primaria prespecifica è stata condotta a un tempo mediano di osservazione di 25 mesi dalla randomizzazione, la terapia di mantenimento con MabThera ha prodotto un miglioramento clinicamente rilevante e statisticamente significativo dell'endpoint primario della sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dallo sperimentatore se confrontato con l'osservazione in pazienti con linfoma follicolare non precedentemente trattati (tabella 9).

Un beneficio significativo dato dal trattamento di mantenimento con MabThera è stato osservato anche per gli endpoint secondari sopravvivenza libera da eventi (EFS), tempo al successivo trattamento anti-linfoma (TNLT), tempo alla successiva chemioterapia (TNCT) e percentuale di risposta globale (ORR) nell'analisi primaria (tabella 9).

I dati ottenuti dal follow-up esteso di pazienti nello studio (follow-up mediano di 9 anni) hanno confermato il beneficio a lungo termine della terapia di mantenimento di MabThera in termini di PFS, EFS, TNLT e TNCT (tabella 9).

Tabella 9 Sintesi dei risultati di efficacia di mantenimento con MabThera vs. osservazione all'analisi primaria definita dal protocollo e dopo 9 anni di follow-up mediano (analisi finale)

	Analisi primaria (FU mediano: 25 mesi)		Analisi finale (FU mediano: 9 anni)	
	Osservazione N=513	MabThera N=505	Osservazione N=513	MabThera N=505
Primario di efficacia				
Sopravvivenza libera da progressione (mediana)	NR	NR	4,06 anni	10,49 anni
log-rank valore di p	<0,0001		<0,0001	
rischio relativo (IC al 95%)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
riduzione di rischio	50%		39%	
Secondario di efficacia				
Sopravvivenza globale (mediana)	NR	NR	NR	NR
log-rank valore di p	0,7246		0,7948	
hazard ratio (IC al 95%)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
riduzione di rischio	11%		-6%	
Sopravvivenza libera da eventi (mediana)	38 mesi	NR	4,04 anni	9,25 anni
log-rank valore di p	<0,0001		<0,0001	
rischio relativo (IC al 95%)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
riduzione di rischio	46%		36%	
TNLT (mediana)	NR	NR	6,11 anni	NR
log-rank valore di p	0,0003		<0,0001	
rischio relativo (IC al 95%)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
riduzione di rischio	39%		34%	
TNCT (mediana)	NR	NR	9,32 anni	NR
log-rank valore di p	0,0011		0,0004	
rischio relativo (IC al 95%)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
riduzione di rischio	40%		39%	
Percentuale di risposta globale *	55%	74%	61%	79%
Test del chi-quadrato valore di p	<0,0001		<0,0001	
odds ratio (IC al 95%))	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Risposta completa (CR/CRu)	48%	67%	53%	72%
percentuale *	<0,0001		<0,0001	
Test del chi-quadrato valore di p	<0,0001		<0,0001	
odds ratio (IC al 95%))	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

*al termine del mantenimento/osservazione; risultati dell'analisi finale basati sulla mediana di follow-up di 73 mesi.

FU: follow-up; NR: non raggiungibile al tempo del *cut-off* clinico; TNCT: tempo al successivo trattamento chemioterapico; TNLT: tempo al successivo trattamento anti-linfoma.

La terapia di mantenimento con MabThera ha fornito un consistente beneficio in tutti i sottogruppi testati: sesso (maschi, femmine), età (< 60 anni, ≥ 60 anni), FLIPI score (≤ 1, 2 o ≥ 3), terapia di induzione (R-CHOP, R-CVP o R-FCM) e indipendentemente dalla qualità della risposta alla terapia di induzione (CR, CRu o PR). Analisi esplorative del beneficio del trattamento di mantenimento hanno mostrato un effetto meno pronunciato nei pazienti anziani (> 70 anni di età), tuttavia le dimensioni del campione erano ridotte.

In uno studio prospettico, in aperto, internazionale, multicentrico, di fase III, 465 pazienti con linfoma follicolare ricaduto/resistente sono stati randomizzati in una prima fase alla terapia di induzione con CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisolone; n=231) o MabThera più CHOP (R-CHOP, n=234). I due gruppi di trattamento sono stati ben bilanciati riguardo le caratteristiche al basale e lo status di malattia. Un totale di 334 pazienti che hanno ottenuto una remissione completa o parziale dopo la terapia di induzione è stato randomizzato in una seconda fase a terapia di mantenimento con MabThera (n=167) od osservazione (n=167). Il trattamento di mantenimento con MabThera era costituito da una singola infusione di MabThera a 375 mg/m² di superficie corporea somministrata ogni 3 mesi fino alla progressione di malattia o per un periodo massimo di due anni.

L'analisi finale di efficacia ha incluso tutti i pazienti randomizzati in entrambe le parti dello studio. Dopo una mediana del tempo di osservazione di 31 mesi per i pazienti randomizzati nella fase di induzione, R-CHOP ha migliorato significativamente la prognosi di pazienti con linfoma follicolare ricaduto/resistente se confrontato con CHOP (vedere tabella 10).

Tabella 10 Fase di induzione: elenco dei risultati di efficacia di CHOP confrontato con R-CHOP (mediana del tempo di osservazione pari a 31 mesi)

	CHOP	R-CHOP	valore p	Riduzione del rischio ¹⁾
Variabili primarie di efficacia				
ORR ²⁾	74%	87%	0,0003	NA
CR ²⁾	16%	29%	0,0005	NA
PR ²⁾	58%	58%	0,9449	NA

¹⁾ La stima è stata calcolata con il rischio relativo.

²⁾ Ultima risposta tumorale come valutata dallo sperimentatore. Il test statistico "primario" per "risposta" è stato il trend test di CR rispetto a PR rispetto a non-risposta ($p < 0,0001$).

Abbreviazioni: NA: non disponibile; ORR: percentuale di risposte globali; CR: risposta completa; PR: risposta parziale.

Per i pazienti randomizzati alla fase di mantenimento dello studio, la mediana del tempo di osservazione è stata di 28 mesi dalla randomizzazione per il mantenimento. Il trattamento di mantenimento con MabThera ha portato ad un miglioramento clinico rilevante e statisticamente significativo per quanto riguarda l'endpoint primario, la PFS (tempo dalla randomizzazione per il mantenimento alla ricaduta, progressione di malattia o morte), quando confrontato con la sola osservazione ($p < 0,0001$ *log-rank test*). La mediana di PFS è stata di 42,2 mesi nel braccio mantenimento con MabThera rispetto a 14,3 mesi nel braccio osservazione. Usando l'analisi della regressione di Cox, il rischio di andare incontro a progressione di malattia o morte è stato ridotto del 61% con il trattamento di mantenimento con MabThera rispetto alla sola osservazione (IC al 95%: 45%-72%). La stima di Kaplan-Meier della percentuale di pazienti liberi da progressione a 12 mesi è stata del 78% nel gruppo di mantenimento con MabThera rispetto al 57% nel gruppo di osservazione. Un'analisi della sopravvivenza globale ha confermato il beneficio significativo del mantenimento con MabThera rispetto all'osservazione ($p=0,0039$ *log-rank test*). Il trattamento di mantenimento con MabThera ha ridotto il rischio di morte del 56% (IC al 95%: 22%-75%).

Tabella 11 Fase di mantenimento: elenco dei risultati di efficacia di MabThera rispetto a osservazione (28 mesi di mediana del tempo di osservazione)

Parametri di efficacia	Stima di Kaplan-Meier della mediana del tempo all'evento (mesi)			Riduzione del rischio
	Osservazione (N=167)	MabThera (N=167)	Log-Rank valore p	
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)	14,3	42,2	<0,0001	61%
Sopravvivenza globale	NR	NR	0,0039	56%
Tempo ad un nuovo trattamento anti-linfoma	20,1	38,8	<0,0001	50%
Sopravvivenza libera da malattia ^a	16,5	53,7	0,0003	67%
Analisi dei 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: non raggiunto; ^a: applicabile solo a pazienti che ottengono una CR.

Il beneficio del trattamento di mantenimento con MabThera è stato confermato in tutti i sottogruppi analizzati indipendentemente dal regime di induzione (CHOP o R-CHOP) o dalla qualità di risposta al trattamento di induzione (CR o PR) (tabella 11). Il trattamento di mantenimento con MabThera ha prolungato significativamente la mediana di PFS in pazienti che hanno risposto alla terapia di induzione con CHOP (mediana di PFS 37,5 mesi rispetto a 11,6 mesi, $p < 0,0001$) come in quelli che hanno risposto a induzione con R-CHOP (mediana di PFS 51,9 mesi rispetto a 22,1 mesi, $p = 0,0071$). Anche se i sottogruppi erano piccoli, il trattamento di mantenimento con MabThera ha determinato un significativo beneficio in termini di sopravvivenza globale per entrambi i sottogruppi di pazienti, sia quello che ha risposto a CHOP sia quello che ha risposto a R-CHOP, sebbene sia richiesto un più lungo follow-up per confermare questa osservazione.

Linfoma non-Hodgkin diffuso a grandi cellule B nei pazienti adulti

In uno studio randomizzato, in aperto, un totale di 399 pazienti anziani (età compresa tra 60 e 80 anni) non precedentemente trattati, con linfoma diffuso a grandi cellule B, ha ricevuto cicli standard di chemioterapia CHOP (ciclofosfamide 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², vincristina 1,4 mg/m² fino ad un massimo di 2 mg somministrati il Giorno 1, e prednisolone 40 mg/m²/die somministrato i giorni 1-5) ogni 3 settimane per otto cicli, o MabThera 375 mg/m² in associazione a CHOP (R-CHOP). MabThera è stato somministrato il primo giorno del ciclo di trattamento.

L'analisi finale dei dati di efficacia ha incluso tutti i pazienti randomizzati (197 CHOP, 202 R-CHOP) ed ha presentato una mediana della durata di follow-up di circa 31 mesi. I due gruppi di trattamento erano ben bilanciati per quanto riguarda le caratteristiche e lo stato della malattia al basale. L'analisi finale ha confermato che il trattamento con R-CHOP è stato associato ad un miglioramento clinicamente rilevante e statisticamente significativo nella durata della sopravvivenza libera da eventi

(il parametro di efficacia primario; mentre gli eventi erano la morte, la ricaduta o la progressione del linfoma, o il passaggio ad un nuovo trattamento anti-linfoma) ($p = 0,0001$). La stima di Kaplan-Meier della mediana di durata della sopravvivenza libera da eventi è stata di 35 mesi nel braccio R-CHOP contro i 13 mesi nel braccio CHOP, rappresentando una riduzione del rischio del 41%. A 24 mesi, la stima della sopravvivenza globale è stata del 68,2% nel braccio R-CHOP verso il 57,4 % nel braccio CHOP. Una successiva analisi della durata della sopravvivenza globale, effettuata ad una mediana di durata di follow-up di 60 mesi, ha confermato il beneficio del trattamento R-CHOP sul CHOP ($p=0,0071$), rappresentando una riduzione del rischio del 32%.

L'analisi di tutti i parametri secondari (percentuale di risposte, sopravvivenza libera da progressione, sopravvivenza libera da malattia, durata della risposta) ha verificato l'efficacia del trattamento R-CHOP confrontato a CHOP. La percentuale di risposte complete dopo 8 cicli è stata del 76,2% nel gruppo R-CHOP e del 62,4% nel gruppo CHOP ($p=0,0028$). Il rischio di progressione di malattia si è ridotto del 46% e il rischio di ricaduta del 51%. In tutti i sottogruppi di pazienti (sesso, età, IPI aggiustato per età, stadio di Ann Arbor, ECOG, β_2 -microglobulina, LDH, albumina, sintomi B, malattia bulky, siti extranodali, coinvolgimento del midollo osseo), i rapporti di rischio di sopravvivenza libera da eventi e sopravvivenza globale (R-CHOP confrontato a CHOP) sono stati meno di 0,83 e 0,95 rispettivamente. R-CHOP è stato associato ad un miglioramento della prognosi sia in pazienti ad alto che a basso rischio secondo l'IPI aggiustato per età.

Dati di laboratorio clinico

Non sono state osservate risposte da parte dei 67 pazienti sottoposti all'esame per la ricerca degli anticorpi umani contro il topo (HAMA). Dei 356 pazienti sottoposti all'esame per la ricerca degli anticorpi anti-farmaco (ADA) l'1,1% (4 pazienti) è risultato positivo.

Leucemia linfatica cronica

In due studi in aperto randomizzati, un totale di 817 pazienti con LLC precedentemente non trattati e 552 pazienti con LLC recidiva/refrattaria, sono stati randomizzati a ricevere chemioterapia FC (fludarabina 25 mg/m², ciclofosfamide 250 mg/m², i giorni 1-3) ogni 4 settimane per 6 cicli o MabThera in associazione con FC (R-FC). MabThera è stato somministrato al dosaggio di 375 mg/m² durante il primo ciclo, un giorno prima della chemioterapia, e al dosaggio di 500 mg/m² il Giorno 1 di ogni ciclo di trattamento successivo. I pazienti sono stati esclusi dallo studio sulla LLC recidiva/refrattaria se erano stati precedentemente trattati con anticorpi monoclonali o se erano refrattari (definito come fallimento nel raggiungere una remissione parziale per almeno 6 mesi) alla fludarabina o a qualsiasi analogo nucleosidico. Un totale di 810 pazienti (403 R-FC, 407 FC) per lo studio di prima linea (tabella 12a e tabella 12b) e 552 pazienti (276 R-FC, 276 FC) per lo studio sulla recidiva/refrattaria (tabella 13), sono stati analizzati per efficacia.

Nello studio di prima linea, dopo una mediana del tempo di osservazione di 48,1 mesi, la mediana della PFS è stata di 55 mesi nel gruppo R-FC e di 33 mesi nel gruppo FC ($p < 0,0001$, *log-rank test*). L'analisi della sopravvivenza globale ha dimostrato un beneficio significativo del trattamento con R-FC rispetto alla sola chemioterapia con FC ($p = 0,0319$, *log-rank test*) (tabella 12a). Il beneficio in termini di PFS è stato osservato in modo coerente nella maggior parte dei sottogruppi dei pazienti analizzati secondo il rischio di malattia al basale (nello specifico stadi Binet A-C) (tabella 12b).

Tabella 12a Trattamento di prima linea della leucemia linfatica cronica
Descrizione dei risultati di efficacia di MabThera più FC vs. FC da sola - 48,1 mesi
mediana del tempo di osservazione

Parametri di efficacia	Stima di Kaplan-Meier della mediana del Tempo all'evento (Mesi)			Riduzione e del rischio
	FC (N=409)	R-FC (N=408)	Log-Rank valore p	
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)	32,8	55,3	<0,0001	45%
Sopravvivenza globale	NR	NR	0,0319	27%
Sopravvivenza libera da eventi	31,3	51,8	<0,0001	44%
Percentuale di risposte (CR, nPR, o PR)	72,6%	85,8%	<0,0001	n.a.
Percentuale di CR	16,9%	36,0%	<0,0001	n.a.
Durata della risposta*	36,2	57,3	<0,0001	44%
Sopravvivenza libera da malattia (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31%
Tempo al nuovo trattamento	47,2	69,7	<0,0001	42%

Percentuale di risposte e percentuale di CR analizzate secondo il test del chi-quadrato. NR: non raggiunto; n.a.: non applicabile.

*: applicabile solo ai pazienti che ottengono una CR, nPR, PR.

**: applicabile solo ai pazienti che ottengono una CR.

Tabella 12b Trattamento di prima linea della leucemia linfatica cronica
Hazard ratio della sopravvivenza libera da progressione secondo lo stadio Binet
(ITT) – 48,1 mesi mediana del tempo di osservazione

Sopravvivenza libera da progressione (PFS)	Numero di pazienti		Hazard Ratio (IC al 95%)	valore p (Wald test, non corretto)
	FC	R-FC		
Stadio Binet A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Stadio Binet B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0,0001
Stadio Binet C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

IC: Intervallo di confidenza.

Nello studio sulla recidiva/refrattaria, la mediana della sopravvivenza libera da progressione (obiettivo primario) è stata di 30,6 mesi nel gruppo R-FC e 20,6 mesi nel gruppo FC ($p = 0,0002$, *log-rank test*). Il beneficio in termini di PFS è stato osservato in quasi tutti i sottogruppi di pazienti analizzati secondo il rischio di malattia al basale. Un lieve ma non significativo miglioramento nella sopravvivenza globale è stato riportato nel braccio R-FC confrontato con il braccio FC.

Tabella 13 Trattamento della leucemia linfatica cronica recidiva/refrattaria – descrizione dei risultati di efficacia di MabThera più FC vs sola FC (25,3 mesi mediana del tempo di osservazione)

Parametri di efficacia	Stima di Kaplan-Meier della mediana del Tempo all'evento (Mesi)			Riduzione del rischio
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Log-Rank valore p	
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35%
Sopravvivenza globale	51,9	NR	0,2874	17%
Sopravvivenza libera da eventi	19,3	28,7	0,0002	36%
Percentuale di risposte (CR, nPR, o PR)	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
Percentuale di CR	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
Durata della risposta *	27,6	39,6	0,0252	31%
Sopravvivenza libera da malattia (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Tempo al nuovo trattamento	34,2	NR	0,0024	35%

Percentuale di risposte e percentuale di CR analizzate secondo il test del chi-quadrato.

*: applicabile solo ai pazienti che ottengono una CR, nPR, PR; NR = non raggiunto; n.a. = non applicabile.

**: applicabile solo ai pazienti che ottengono una CR.

Anche i risultati di altri studi di supporto con l'impiego di MabThera in associazione con altri regimi di chemioterapia (inclusi CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustina e cladribina) per il trattamento di pazienti con LLC precedentemente non trattati e/o recidivi/refrattari, hanno evidenziato un'alta percentuale di risposte globali con benefici in termini percentuali di PFS, sebbene con una tossicità poco più alta (soprattutto mielotossicità). Questi studi supportano l'uso di MabThera con ogni chemioterapia.

I dati provenienti da circa 180 pazienti pre-trattati con MabThera hanno dimostrato un beneficio clinico (incluse CR) e supportano il ritrattamento con MabThera.

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio multicentrico, in aperto e randomizzato sulla chemioterapia "Lymphome Malin B" (LMB; corticosteroidi, vincristina, ciclofosfamide, metotrexato ad alte dosi, citarabina, doxorubicina, etoposide e tripla [metotrexato/citarabina/corticosteroidi] chemioterapica per via intratecale) in monoterapia o in associazione a MabThera in pazienti pediatrici con DLBCL CD20 positivo/BL/BAL/BLL in stadio avanzato precedentemente non trattato. Per stadio avanzato si intende stadio III con alti livelli di LDH ("B-high") (LDH > due volte il limite superiore dell'istituto relativo ai valori normali negli adulti [$> N \times 2$]) o qualsiasi stadio IV o BAL. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con chemioterapia LMB o sei infusioni endovenose di MabThera a una dose da 375 mg/m² di BSA in associazione a chemioterapia LMB (due durante ciascuno dei due cicli di induzione e una durante ciascuno dei due cicli di consolidamento) conformemente allo schema LMB. Nel complesso sono stati inclusi nelle analisi di efficacia 328 pazienti randomizzati, dei quali uno, di età inferiore a 3 anni, ha ricevuto MabThera in associazione a chemioterapia LMB.

I due bracci di trattamento, LMB (chemioterapia LMB) e R-LMB (chemioterapia LMB con MabThera), erano ben bilanciati per quanto riguarda le caratteristiche al basale. I pazienti avevano un'età mediana di 7 e 8 anni rispettivamente nel braccio LMB e nel braccio R-LMB. Circa la metà dei pazienti rientrava nel Gruppo B (50,6% nel braccio LMB e 49,4% nel braccio R-LMB), il 39,6%

rientrava nel Gruppo C1 in entrambi i bracci, mentre il 9,8% e l'11,0% rientravano nel Gruppo C3 rispettivamente nei bracci LMB e R-LMB. In base alla stadiazione di Murphy, i pazienti erano perlopiù in stadio BL III (45,7% nel braccio LMB e 43,3% nel braccio R-LMB) o BAL con SNC negativo (21,3% nel braccio LMB e 24,4% nel braccio R-LMB). Meno della metà dei pazienti (45,1% in entrambi i bracci) presentava coinvolgimento del midollo osseo, mentre la maggior parte dei pazienti (72,6% nel braccio LMB e 73,2% nel braccio R-LMB) non manifestava alcun coinvolgimento dell'SNC. L'endpoint primario di efficacia era la EFS, ove con evento si intendeva l'insorgenza di progressione della malattia, recidiva, secondo tumore maligno, decesso per qualsiasi causa o mancata risposta evidenziata dalla rilevazione di cellule vitali nella malattia residua dopo il secondo ciclo di CYVE, a seconda dell'evento verificatosi per primo. Gli endpoint secondari di efficacia erano la OS e la CR (remissione completa).

All'analisi *ad interim* predefinita con circa 1 anno di follow-up mediano è stato osservato un miglioramento clinicamente rilevante dell'endpoint primario di EFS, con un tasso a 1 anno stimato del 94,2% (IC al 95%: 88,5%-97,2%) nel braccio R-LMB vs 81,5% (IC al 95%: 73,0%-87,8%) nel braccio LMB e un HR da modello di Cox corretto pari a 0,33 (IC al 95%: 0,14-0,79). Alla raccomandazione dell'IDMC (comitato indipendente di monitoraggio dei dati) basata su questo risultato, la randomizzazione è stata sospesa e i pazienti del braccio LMB hanno potuto passare al trattamento con MabThera.

Le analisi primarie di efficacia sono state effettuate su 328 pazienti randomizzati con un follow-up mediano di 3,1 anni. I risultati sono illustrati nella tabella 14.

Tabella 14 Panoramica dei risultati relativi all'analisi primaria di efficacia (popolazione ITT)

Analisi	LMB (N = 164)	R-LMB (N = 164)
EFS	28 eventi	10 eventi
	<i>Log-rank test</i> a una coda, valore p 0,0006	
	HR da modello di Cox corretto 0,32 (IC al 90%: 0,17; 0,58)	
Tassi di EFS a 3 anni	82,3% (IC al 95%: 75,7%; 87,5%)	93,9% (IC al 95%: 89,1%; 96,7%)
OS	20 decessi	8 decessi
	<i>Log-rank test</i> a una coda, valore p 0,0061	
	HR da modello di Cox corretto 0,36 (IC al 95%: 0,16; 0,81)	
Tassi di OS a 3 anni	87,3% (IC al 95%: 81,2%; 91,6%)	95,1% (IC al 95%: 90,5%; 97,5%)
Tasso di CR	93,6% (IC al 95%: 88,2%; 97,0%)	94,0% (IC al 95%: 88,8%; 97,2%)

Dall'analisi primaria di efficacia è emerso che l'aggiunta di MabThera alla chemioterapia LMB si associa a un beneficio in termini di EFS rispetto alla sola chemioterapia LMB, con un HR della EFS pari a 0,32 (IC al 90%: 0,17-0,58) derivante da un'analisi di regressione di Cox con correzione per gruppo nazionale, istologia e gruppo terapeutico. Sebbene non siano state osservate importanti differenze nel numero di pazienti con CR tra i due gruppi di trattamento, il beneficio apportato dall'aggiunta di MabThera alla chemioterapia LMB è risultato evidente anche nell'endpoint secondario di OS, con un HR della OS pari a 0,36 (IC al 95%: 0,16-0,81).

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con MabThera in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per linfoma follicolare e leucemia

linfatica cronica, e nella popolazione pediatrica dalla nascita a < 6 mesi di vita per il linfoma diffuso a grandi cellule B CD20 positivo. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

Efficacia e sicurezza clinica nell'artrite reumatoide

L'efficacia e la sicurezza di MabThera nell'alleviare i sintomi e i segni dell'artrite reumatoide in pazienti con inadeguata risposta agli inibitori del TNF sono state dimostrate in uno studio registrativo randomizzato, controllato, in doppio-cieco, multicentrico (Studio 1).

Lo Studio 1 ha valutato 517 pazienti con inadeguata risposta o intolleranza a uno o più farmaci inibitori del TNF. I pazienti eleggibili avevano un'artrite reumatoide attiva, diagnosticata in accordo con i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR). MabThera è stato somministrato in 2 infusioni e.v. separate da un intervallo di 15 giorni. I pazienti hanno ricevuto 2 x 1000 mg infusioni endovenose di MabThera o placebo in associazione a MTX. Tutti i pazienti hanno ricevuto in concomitanza 60 mg di prednisone per via orale nei giorni 2-7 e 30 mg nei giorni da 8 a 14 dopo la prima infusione. L'endpoint primario era la proporzione di pazienti che raggiungevano una risposta ACR20 alla Settimana 24. I pazienti erano seguiti oltre le 24 settimane per gli endpoint a lungo termine, che includevano la valutazione radiografica a 56 settimane e a 104 settimane. Durante questo periodo, l'81% dei pazienti provenienti dal gruppo placebo originale ha ricevuto MabThera tra le settimane 24 e 56, nell'ambito di un'estensione del protocollo di studio in aperto.

Studi con MabThera in pazienti con artrite in fase *early* (pazienti non precedentemente trattati con metotrexato e pazienti con inadeguata risposta al metotrexato ma non ancora trattati con inibitori del TNF-alfa) hanno raggiunto i loro endpoint primari. MabThera non è indicato per questi pazienti dal momento che i dati di sicurezza sul trattamento a lungo termine con MabThera non sono sufficienti, in particolare riguardo al rischio di sviluppare neoplasie o PML.

Risultati dell'attività della malattia

MabThera in associazione a metotrexato ha aumentato significativamente la percentuale di pazienti che ha raggiunto almeno il 20% di miglioramento nella risposta ACR, rispetto ai pazienti trattati con metotrexato da solo (tabella 15). In tutti gli studi registrativi il beneficio del trattamento era simile nei pazienti, indipendentemente da età, sesso, superficie corporea, razza, numero di precedenti trattamenti o stato della malattia.

Miglioramenti clinicamente e statisticamente significativi sono stati osservati anche in tutte le singole componenti della risposta ACR (conta delle articolazioni dolenti e tumefatte, valutazione globale del paziente e del medico, indice di disabilità (HAQ), valutazione del dolore e delle proteine C reattive (mg/dL)).

Tabella 15 Risultati della risposta clinica all'endpoint primario dello Studio 1 (popolazione ITT)

	Risultato†	Placebo+MTX	MabThera + MTX (2 x 1000 mg)
Studio 1		N= 201	N= 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
	Risposta EULAR (buona/moderata)	44 (22%)	193 (65%)***
	Variazione media del DAS	-0,34	-1,83***

† Risultato a 24 settimane.

Differenza significativa dal placebo + MTX al *time point* primario: ***p ≤ 0,0001.

I pazienti trattati con MabThera in associazione a metotrexato presentavano una riduzione significativamente maggiore nel DAS28 (*Disease Activity Score*) rispetto ai pazienti trattati con metotrexato da solo (tabella 15). Analogamente, in tutti gli studi una risposta EULAR (*European League Against Rheumatism*) da buona a moderata è stata raggiunta da un numero significativamente più elevato di pazienti trattati con MabThera e metotrexato rispetto ai pazienti trattati con metotrexato da solo (tabella 15).

Risposta radiologica

Il danno articolare strutturale è stato accertato radiologicamente ed espresso come variazione del punteggio Sharp totale modificato (mTSS) e dei suoi componenti, il punteggio dell'erosione e il punteggio del restringimento della rima articolare.

Nello Studio 1, effettuato in soggetti con risposta inadeguata o intolleranza alle terapie con uno o più antagonisti del TNF che hanno ricevuto MabThera in associazione a metotrexato, i pazienti hanno evidenziato alla 56^a settimana una progressione a livello radiografico significativamente minore rispetto a quelli che originariamente hanno ricevuto metotrexato in monoterapia. Dei pazienti trattati originariamente con metotrexato in monoterapia, l'81% ha ricevuto MabThera come terapia di salvataggio tra le settimane 16 e 24, o come prolungamento dello studio, prima della Settimana 56. Inoltre, una percentuale più elevata di pazienti che ha ricevuto l'originale trattamento con MabThera/MTX non ha evidenziato progressione delle lesioni erosive nell'arco delle 56 settimane (tabella 16).

Tabella 16 Risultati radiologici dopo 1 anno (popolazione mITT)

	Placebo+MTX	MabThera + MTX 2 x 1000 mg
Studio 1	(n=184)	(n=273)
Variazione media dal basale:		
Punteggio Sharp totale modificato	2,30	1,01*
Punteggio dell'erosione	1,32	0,60*
Punteggio del restringimento della rima articolare	0,98	0,41**
Percentuale di pazienti senza modifiche radiologiche	46%	53%, NS
Percentuale di pazienti con nessuna progressione erosiva	52%	60%, NS

150 pazienti originariamente randomizzati nello Studio 1 per placebo+ MTX hanno ricevuto almeno un ciclo di RTX + MTX in un anno.

* p <0,05, ** p < 0,001. Abbreviazione: NS, non significativo.

L'inibizione della percentuale di progressione del danno articolare è stata anche osservata sul lungo termine. L'analisi radiografica a 2 anni nello Studio 1 ha dimostrato una significativa riduzione della progressione del danno articolare strutturale nei pazienti che avevano ricevuto MabThera in associazione a metotrexato rispetto a quelli con il solo metotrexato e così pure una percentuale significativamente più alta di pazienti senza progressione del danno articolare oltre i 2 anni.

Funzionalità fisica e risultati sulla qualità di vita

Riduzioni significative nell'indice di disabilità (HAQ-DI) e nell'astenia (FACIT-Fatigue) sono stati osservati nei pazienti trattati con MabThera rispetto a pazienti trattati con metotrexato da solo. La percentuale di pazienti trattati con MabThera che hanno mostrato una differenza minima clinicamente importante (MCID) nel HAQ-DI (definita come una riduzione del punteggio totale individuale > 0,22) era anche maggiore di quella riscontrata nei pazienti che hanno ricevuto il solo metotrexato (tabella 17).

È stato dimostrato un significativo miglioramento nella salute in termini di qualità della vita con un significativo miglioramento sia nel punteggio della salute fisica (PHS) sia nel punteggio della salute mentale (MHS) dell'SF-36. Inoltre, una percentuale significativamente più alta di pazienti ha raggiunto MCID per questi punteggi (tabella 17).

Tabella 17 Risultati sulla funzione fisica e sulla qualità di vita alla Settimana 24 nello Studio 1

Risultati†	Placebo+MTX	MabThera + MTX (2 x 1000 mg)
	n=201	n=298
Variazione media del HAQ-DI	0,1	-0,4***
% HAQ-DI MCID	20%	51%
Variazione media del FACIT-T	-0,5	-9,1***
	n=197	n=294
Variazione media del SF-36 PHS	0,9	5,8***
% SF-36 PHS MCID	13%	48%***
Variazione media del SF-36 MHS	1,3	4,7**
% SF-36 MHS MCID	20%	38%*

† Risultati alla settimana 24.

Differenza significativa dal placebo al *time point* primario: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p \leq 0,0001$.

MCID HAQ-DI $\geq 0,22$, MCID SF-36 PHS $> 5,42$, MCID SF-36 MHS $> 6,33$.

Efficacia nei pazienti sieropositivi agli autoanticorpi (RF e/o anti-CCP)

I pazienti sieropositivi al Fattore Reumatoide (RF) e/o al Peptide Ciclico Citrullinato (anti-CCP) che sono stati trattati con MabThera in associazione a metotrexato hanno mostrato una migliore risposta rispetto ai pazienti negativi ad entrambi.

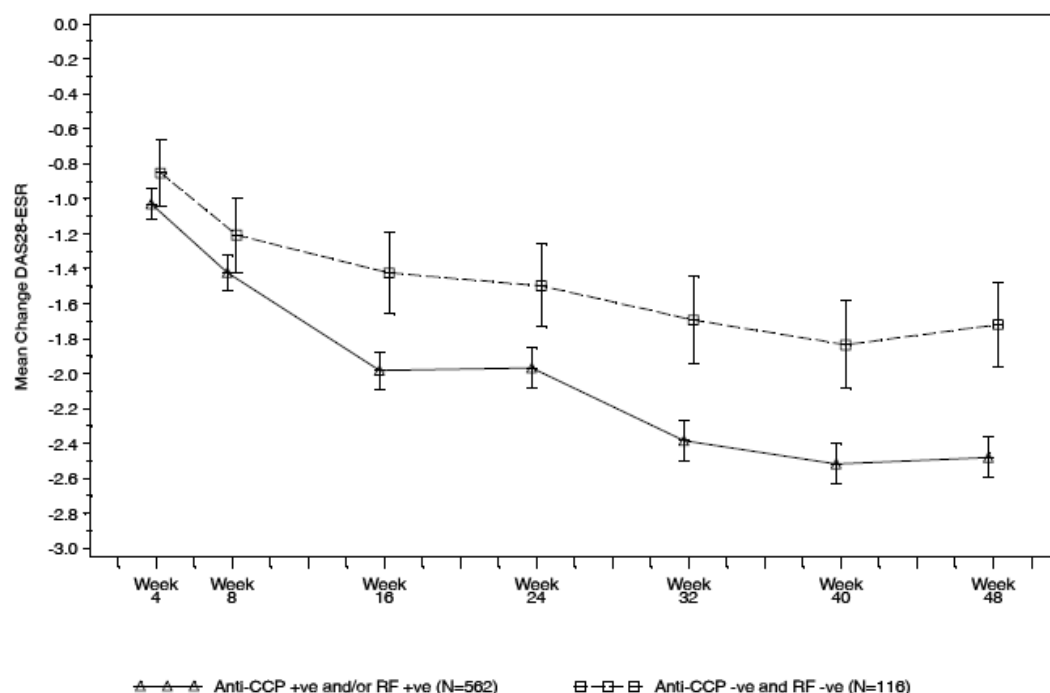
I risultati di efficacia nei pazienti trattati con MabThera sono stati analizzati sulla base dello stato degli autoanticorpi prima dell'inizio del trattamento. Alla settimana 24, i pazienti che erano sieropositivi all'RF e/o agli anti-CCP al basale hanno avuto una probabilità significativamente maggiore di raggiungere le risposte ACR20 e 50 rispetto ai pazienti sieronegativi ($p=0,0312$ e $p=0,0096$) (tabella 18). Questi risultati sono stati replicati alla settimana 48, dove la sieropositività autoanticorpale ha significativamente incrementato la probabilità di raggiungere l'ACR70. Alla Settimana 48 i pazienti sieropositivi hanno una probabilità 2-3 volte maggiore di raggiungere una risposta ACR rispetto ai pazienti sieronegativi. I pazienti sieropositivi presentavano anche una riduzione significativamente maggiore del DAS28-VES rispetto ai pazienti sieronegativi (Figura 1).

Tabella 18 Riepilogo dell'efficacia sulla base dello stato autoanticorpale al basale

	Settimana 24		Settimana 48	
	Sieropositivi (n=514)	Sieronegativi (n=106)	Sieropositivi (n=506)	Sieronegativi (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
Risposta EULAR (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Variazione media del DAS28-VES	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

Livelli significativi sono stati definiti come * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$.

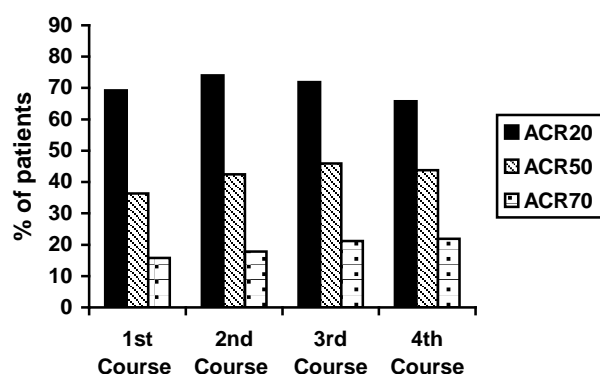
Figura 1: Variazione dal basale del DAS28-VES sulla base dello stato autoanticorpale al basale.



Efficacia nel lungo termine con cicli ripetuti di terapia

Il trattamento con MabThera in associazione a metotrexato per cicli multipli ha dato notevoli miglioramenti nei segni clinici e nei sintomi dell'artrite reumatoide, come indicato dai risultati ACR, DAS28-VES e risposte EULAR che erano evidenti in tutte le popolazioni studiate (Figura 2). Si sono osservati sostanziali miglioramenti nella funzione fisica come indicato dal punteggio HAQ-DI e dalla percentuale di pazienti che hanno ottenuto MCID per HAQ-DI.

Figura 2: Risposte ACR per 4 cicli di trattamento (24 settimane dopo ciascun ciclo [Within Patient, Within Visit]) in pazienti con inadeguata risposta agli inibitori del TNF (n=146).



Risultati dal laboratorio clinico

Negli studi clinici, un totale di 392 su 3 095 (12,7%) pazienti con artrite reumatoide sono risultati positivi agli ADA in seguito a trattamento con MabThera. Nella maggior parte dei pazienti, l'insorgenza di ADA non era associata a peggioramento clinico o ad un incrementato rischio di

reazioni a infusioni successive. La presenza di ADA può essere associata ad un peggioramento delle reazioni infusionali o allergiche dopo la seconda infusione di cicli successivi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con MabThera in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per artrite autoimmune. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

Efficacia e sicurezza clinica nella granulomatosi con poliangite (GPA) e nella poliangite microscopica (MPA)

Trattamento di induzione della remissione in pazienti adulti

Nello Studio 1 su GPA/MPA, un totale di 197 pazienti di età pari o superiore a 15 anni con GPA (75%) e MPA (24%) attiva di grado severo sono stati arruolati e trattati nello studio di non inferiorità multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con confronto attivo.

I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a ricevere o ciclofosfamide per via orale giornaliera (2 mg/kg/die) per 3-6 mesi o MabThera (375 mg/m²) una volta alla settimana per 4 settimane. Tutti i pazienti nel braccio ciclofosfamide hanno ricevuto terapia di mantenimento con azatioprina durante il follow-up. I pazienti di entrambi i bracci hanno ricevuto 1000 mg di metilprednisolone in bolo per via endovenosa (o un altro glucocorticoide a dose equivalente) al giorno da 1 a 3 giorni, seguiti da prednisone per via orale (1 mg/kg/die, senza superare gli 80 mg/die). La riduzione del prednisone è stata completata entro 6 mesi dall'inizio del trattamento in studio.

La misura dell'obiettivo primario era il raggiungimento della remissione completa a 6 mesi, definita come punteggio di *Birmingham Vasculitis Activity* per granulomatosi di Wegener (BVAS/WG) di 0, e assenza di terapia con glucocorticoidi. Il margine di non inferiorità predefinito per la differenza tra i trattamenti era del 20%. Lo studio ha dimostrato la non inferiorità di MabThera rispetto a ciclofosfamide per la remissione completa (CR) a 6 mesi (tabella 19).

L'efficacia è stata osservata sia per i pazienti di nuova diagnosi sia per i pazienti con malattia recidivante (tabella 20).

Tabella 19 Percentuale di pazienti adulti che hanno raggiunto la remissione completa a 6 mesi (Popolazione *Intent-to-Treat)**

	MabThera (n = 99)	Ciclofosfamide (n = 98)	Differenza tra i trattamenti (MabThera - Ciclofosfamide)
Tasso	63,6%	53,1%	10,6% IC al 95,1% ^b (-3,2%, 24,3%) ^a
<p>– IC = intervallo di confidenza.</p> <p>– * Imputazione del caso peggiore.</p> <p>^a La non inferiorità era dimostrata nel momento in cui il limite inferiore (-3,2%) era maggiore del margine di non inferiorità predefinito (-20%).</p> <p>^b Il livello di confidenza al 95,1% riflette un ulteriore 0,001 alfa per considerare un'analisi <i>ad interim</i> di efficacia.</p>			

Tabella 20 **Remissione completa a 6 mesi in base allo stato di malattia**

	MabThera	Ciclofosfamide	Differenza (IC al 95%)
Tutti i pazienti	n=99	n=98	
Nuova diagnosi	n=48	n=48	
Recidivanti	n=51	n=50	
Remissione completa			
Tutti i pazienti	63,6%	53,1%	10,6% (-3,2; 24,3)
Nuova diagnosi	60,4%	64,6%	-4,2% (-23,6; 15,3)
Recidivanti	66,7%	42,0%	24,7% (5,8; 43,6)

L'attribuzione del caso peggiore è applicata ai pazienti con dati mancanti.

Remissione completa a 12 e 18 mesi

Nel gruppo MabThera, il 48% dei pazienti ha raggiunto la CR a 12 mesi e il 39% dei pazienti ha raggiunto la CR a 18 mesi. Nei pazienti trattati con ciclofosfamide (seguita da azatioprina per il mantenimento della remissione completa), il 39% dei pazienti ha raggiunto la CR a 12 mesi e il 33% dei pazienti ha raggiunto la CR a 18 mesi. Dal Mese 12 al Mese 18, nel gruppo MabThera, sono state osservate 8 recidive rispetto a 4 nel gruppo ciclofosfamide.

Esami di laboratorio

Un totale di 23 su 99 (23%) pazienti trattati con MabThera nello studio sull'induzione della remissione sono risultati positivi ad ADA entro 18 mesi. Nessuno dei 99 pazienti trattati con MabThera era positivo ad ADA allo screening. Nell'ambito del suddetto studio la presenza di ADA non ha avuto alcun trend né effetto negativo apparente sulla sicurezza o sull'efficacia.

Trattamento di mantenimento della remissione in pazienti adulti

In uno studio prospettico, multicentrico, controllato e in aperto, un totale di 117 pazienti (88 affetti da GPA, 24 da MPA e 5 da vasculite ANCA associata limitata al rene) in remissione patologica sono stati randomizzati al trattamento con azatioprina (59 pazienti) o MabThera (58 pazienti). Dopo il trattamento di associazione con glucocorticoidi e ciclofosfamide in bolo i pazienti inclusi, di età compresa tra 21 e 75 anni e con malattia di nuova diagnosi o recidivante, erano in remissione completa. La maggioranza dei pazienti risultava ANCA-positiva alla diagnosi o durante il decorso della malattia e presentava una vasculite necrotizzante dei vasi di piccolo calibro istologicamente confermata con un fenotipo clinico di GPA o MPA oppure una vasculite ANCA associata limitata al rene oppure entrambe.

La terapia d'induzione della remissione consisteva in prednisone per via endovenosa, somministrato a discrezione dello sperimentatore e preceduto, in alcuni pazienti, da metilprednisolone in bolo, e in ciclofosfamide in bolo fino all'ottenimento della remissione dopo 4-6 mesi. In quel momento, ed entro 1 mese al massimo dalla somministrazione dell'ultimo bolo di ciclofosfamide, i pazienti sono stati randomizzati al trattamento con MabThera (due infusioni endovenose da 500 mg ciascuna separate da un intervallo di due settimane [il Giorno 1 e il Giorno 15], seguite da un'infusione endovenosa da 500 mg ogni 6 mesi per 18 mesi), o al trattamento con azatioprina (somministrata per via orale alla dose di 2 mg/kg/die per 12 mesi, successivamente alla dose di 1,5 mg/kg/die per 6 mesi e, infine, alla dose di 1 mg/kg/die per 4 mesi [trascorsi questi 22 mesi si verificava l'interruzione della terapia]). Per il trattamento con prednisone si è proceduto alla riduzione a scalare della dose e, successivamente, al mantenimento di un basso dosaggio (circa 5 mg/die) per almeno 18 mesi dopo la randomizzazione. La riduzione a scalare della dose di prednisone e la decisione di interrompere il trattamento con lo stesso dopo il Mese 18 sono stati rimessi alla discrezione dello sperimentatore.

Tutti i pazienti sono stati seguiti fino al Mese 28 (10 o 6 mesi dopo, rispettivamente, l'ultima infusione di MabThera o l'ultima dose di azatioprina). A tutti i pazienti con conta di linfociti T CD4+ inferiore a 250 per millimetro cubo è stato richiesto di sottoporsi alla profilassi per la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*.

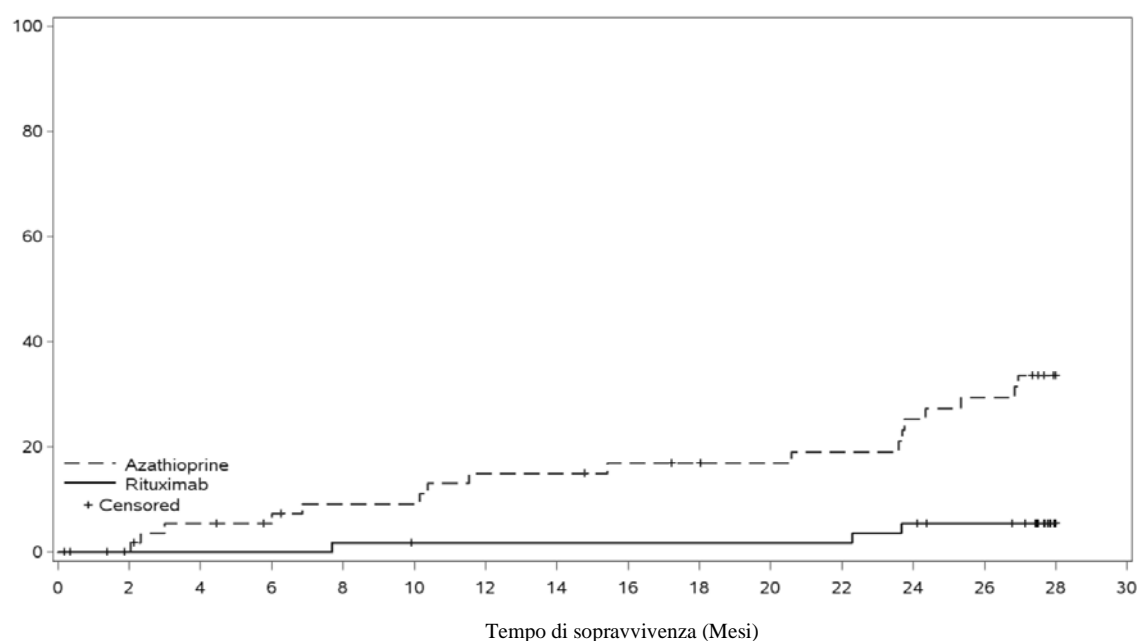
La misura di outcome primaria era il tasso di ricaduta grave al Mese 28.

Risultati

Al Mese 28 si è verificata ricaduta grave (definita come la ricomparsa di segni clinici e/o laboratoristici indicativi di attività della vasculite [BVAS > 0] che potrebbero comportare danno o insufficienza d'organo oppure risultare potenzialmente letali) in 3 (5%) pazienti nel gruppo MabThera e in 17 (29%) pazienti nel gruppo azatioprina ($p=0,0007$). Ricadute minori (non potenzialmente letali né comportanti grave danno d'organo) si sono invece manifestate in sette (12%) pazienti nel gruppo MabThera e in otto (14%) pazienti nel gruppo azatioprina.

Le curve relative al tasso di incidenza cumulativa hanno mostrato che il tempo alla prima ricaduta grave è risultato maggiore nei pazienti trattati con MabThera a partire dal Mese 2 e che tale condizione è stata mantenuta fino al Mese 28 (Figura 3).

Figura 3: Incidenza cumulativa nel tempo della prima ricaduta grave



Numero di soggetti con recidive gravi															
Azatioprina	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
Numero di soggetti a rischio															
Azatioprina	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

N.B.: In assenza di eventi, i pazienti sono stati censurati al Mese 28.

Esami di laboratorio

Nell'ambito dello studio clinico sulla terapia di mantenimento un totale di 6 su 34 (18%) pazienti trattati con MabThera ha sviluppato ADA e la presenza di tali anticorpi non ha avuto alcun trend né effetto negativo apparente sulla sicurezza o sull'efficacia.

Popolazione pediatrica

Lo studio WA25615 (PePRS) non controllato, a braccio singolo, in aperto e multicentrico ha coinvolto 25 pazienti pediatrici (di età ≥ 2 e < 18 anni) affetti da GPA o MPA attiva di grado severo. L'età mediana dei pazienti inclusi nello studio era 14 anni (intervallo da 6 a 17 anni) e la maggior parte dei pazienti era di sesso femminile (20 su 25 [80%]). Al basale, 19 pazienti (76%) e 6 pazienti (24%) in totale presentavano, rispettivamente, GPA e MPA. All'ingresso nello studio 18 pazienti (72%) presentavano malattia di nuova diagnosi (13 pazienti con GPA e 5 pazienti con MPA), mentre 7 pazienti presentavano malattia recidivante (6 pazienti con GPA e 1 paziente con MPA).

Il disegno dello studio consisteva in una fase iniziale d'induzione della remissione, della durata di 6 mesi, con un follow-up della durata minima di 18 mesi e massima complessiva di 54 mesi (4,5 anni). Ai pazienti dovevano essere somministrate almeno 3 dosi di metilprednisolone per via endovenosa (30 mg/kg/die, senza superare 1 g/die) prima della prima infusione endovenosa di MabThera. Se clinicamente indicato, potevano essere somministrate dosi giornaliere aggiuntive (fino a un massimo di tre) di metilprednisolone per via endovenosa. Il regime d'induzione della remissione era composto da quattro infusioni endovenose di MabThera una volta alla settimana alla dose di 375 mg/m² di superficie corporea, somministrate nei giorni 1, 8, 15 e 22 dello studio in associazione con prednisolone o prednisone per via orale alla dose di 1 mg/kg/die (massimo 60 mg/die) con riduzione a scalare della dose fino a un minimo di 0,2 mg/kg/die (massimo 10 mg/die) entro il Mese 6. Dopo la fase d'induzione della remissione i pazienti potevano, a discrezione dello sperimentatore, ricevere ulteriori infusioni di MabThera il Mese 6 o successivamente per il mantenimento della remissione secondo il punteggio dell'attività della vasculite in pazienti pediatrici (*Pediatric Vasculitis Activity Score*, PVAS) e il controllo dell'attività della malattia (compresa la progressione o le riacutizzazioni della malattia) o per l'ottenimento della prima remissione.

Tutti e 25 i pazienti hanno completato le quattro infusioni endovenose settimanali previste dalla fase d'induzione della remissione di 6 mesi. In totale, 24 su 25 pazienti hanno completato almeno 18 mesi di follow-up.

Gli obiettivi dello studio erano valutare la sicurezza, i parametri farmacocinetici e l'efficacia di MabThera in pazienti pediatrici affetti da GPA e MPA (di età ≥ 2 e < 18 anni). Gli obiettivi di efficacia dello studio erano di tipo esplorativo e sono stati prevalentemente valutati utilizzando il punteggio dell'attività della vasculite in pazienti pediatrici (PVAS) (tabella 21).

Dose cumulativa di glucocorticoidi (per via endovenosa e orale) al Mese 6

Ventiquattro su 25 pazienti (96%) partecipanti allo studio WA25615 hanno ottenuto la riduzione a scalare della dose di glucocorticoidi orali a 0,2 mg/kg/die (o a ≤ 10 mg/die, se inferiore) al o entro il Mese 6 durante il periodo di riduzione a scalare della dose di steroidi orali definito dal protocollo.

È stata osservata una riduzione nell'uso complessivo mediano di glucocorticoidi orali dalla Settimana 1 (mediana = 45 mg per dose equivalente di prednisone [IQR: 35-60]) al Mese 6 (mediana = 7,5 mg [IQR: 4-10]), che è stata successivamente mantenuta al Mese 12 (mediana = 5 mg [IQR: 2-10]) e al Mese 18 (mediana = 5 mg [IQR: 1-5]).

Trattamento al follow-up

Durante il periodo complessivo dello studio, i pazienti sono stati trattati con 4-28 infusioni di MabThera (per un massimo di 4,5 anni [53,8 mesi]). Ai pazienti sono stati somministrati fino a 375 mg/m² x 4 di MabThera all'incirca ogni 6 mesi a discrezione dello sperimentatore. In totale, 17 su 25 pazienti (68%) hanno ricevuto un ulteriore trattamento con rituximab il Mese 6 o successivamente fino alla chiusura comune dello studio. Quattordici di questi 17 pazienti hanno ricevuto tale trattamento ulteriore tra il Mese 6 e il Mese 18.

Tabella 21 Studio WA25615 (PePRS) – Remissione secondo PVAS al Mese 1, 2, 4, 6, 12 e 18

Visita dello studio	Numero di pazienti responsivi in remissione secondo PVAS* (tasso di risposta [%]) n=25	IC al 95% ^a
Mese 1	0	0,0%; 13,7%
Mese 2	1 (4,0%)	0,1%; 20,4%
Mese 4	5 (20,0%)	6,8%; 40,7%
Mese 6	13 (52,0%)	31,3%; 72,2%
Mese 12	18 (72,0%)	50,6%; 87,9%
Mese 18	18 (72,0%)	50,6%; 87,9%

* Punteggio PVAS pari a 0 e ottenimento della riduzione a scalare della dose di glucocorticoidi a 0,2 mg/kg/die (o 10 mg/die, se inferiore) al momento della valutazione.
^aI risultati di efficacia sono di tipo esplorativo e per questi endpoint non è stata eseguita alcuna analisi statistica formale.
Fino al Mese 6 il trattamento con MabThera (375 mg/m² x 4 infusioni) era lo stesso per tutti i pazienti. Il trattamento di follow-up dopo il Mese 6 era a discrezione dello sperimentatore.

Esami di laboratorio

Un totale di 4 su 25 (16%) pazienti ha sviluppato ADA durante il periodo complessivo dello studio. Dati limitati dimostrano che non è stato osservato alcun trend nelle reazioni avverse segnalate dai pazienti risultati positivi ad ADA.

Nell'ambito degli studi clinici condotti sulla GPA e MPA in pazienti pediatriche, la presenza di ADA non ha avuto alcun trend né effetto negativo apparente sulla sicurezza o sull'efficacia.

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con MabThera nella popolazione pediatrica di età < 2 anni per GPA o MPA attiva di grado severo. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

Efficacia e sicurezza clinica nel pemfigo volgare

Studio 1 su PV (ML22196)

L'efficacia e la sicurezza di MabThera in associazione a terapia con bassa dose di glucocorticoidi (prednisone) a breve termine sono state valutate in pazienti di nuova diagnosi affetti da pemfigo da moderato a severo (74 casi di pemfigo volgare [PV] e 16 casi di pemfigo foliaceo [PF]) nell'ambito di uno studio randomizzato, in aperto, controllato e multicentrico. I pazienti, di età compresa tra 19 e 79 anni, non erano stati sottoposti a terapie precedenti per il pemfigo. In base alla gravità della malattia, definita secondo i criteri di Harman, nella popolazione PV 5 (13%) pazienti nel gruppo MabThera e 3 (8%) pazienti nel gruppo prednisone a dose standard presentavano malattia moderata, mentre 33 (87%) pazienti nel gruppo MabThera e 33 (92%) pazienti nel gruppo con prednisone a dose standard presentavano malattia severa.

I pazienti sono stati stratificati in funzione della gravità della malattia al basale (moderata o severa) e randomizzati in un rapporto 1:1 al trattamento con MabThera e prednisone a bassa dose o al trattamento con il solo prednisone a dose standard. I pazienti randomizzati al gruppo MabThera hanno ricevuto un'infusione endovenosa iniziale di MabThera da 1000 mg il Giorno 1 in associazione a prednisone orale alla dose di 0,5 mg/kg/die gradualmente diminuita nell'arco di 3 mesi in presenza di malattia moderata, o di 1 mg/kg/die gradualmente diminuita nell'arco di 6 mesi in presenza di malattia severa, e una seconda infusione di 1000 mg il Giorno 15. La somministrazione delle infusioni di mantenimento da 500 mg di MabThera è avvenuta al mese 12 e 18. I pazienti randomizzati al gruppo prednisone a dose standard hanno ricevuto prednisone orale a una dose iniziale di 1 mg/kg/die

gradualmente diminuita nell'arco di 12 mesi in presenza di malattia moderata, o di 1,5 mg/kg/die gradualmente diminuita nell'arco di 18 mesi in presenza di malattia severa. I pazienti nel gruppo MabThera che presentavano ricaduta potevano essere trattati con un'infusione aggiuntiva di MabThera da 1000 mg in associazione alla reintroduzione o all'incremento graduale della dose di prednisone. Le infusioni di mantenimento e in caso di ricaduta sono state somministrate non prima che fossero trascorse 16 settimane dall'infusione precedente.

L'obiettivo primario dello studio era la remissione completa (epitelizzazione completa e assenza di lesioni nuove e/o accertate) al Mese 24 senza l'uso di prednisone per due o più mesi ($RC_{\text{senza}} \geq 2$ mesi).

Risultati dello Studio 1 su PV

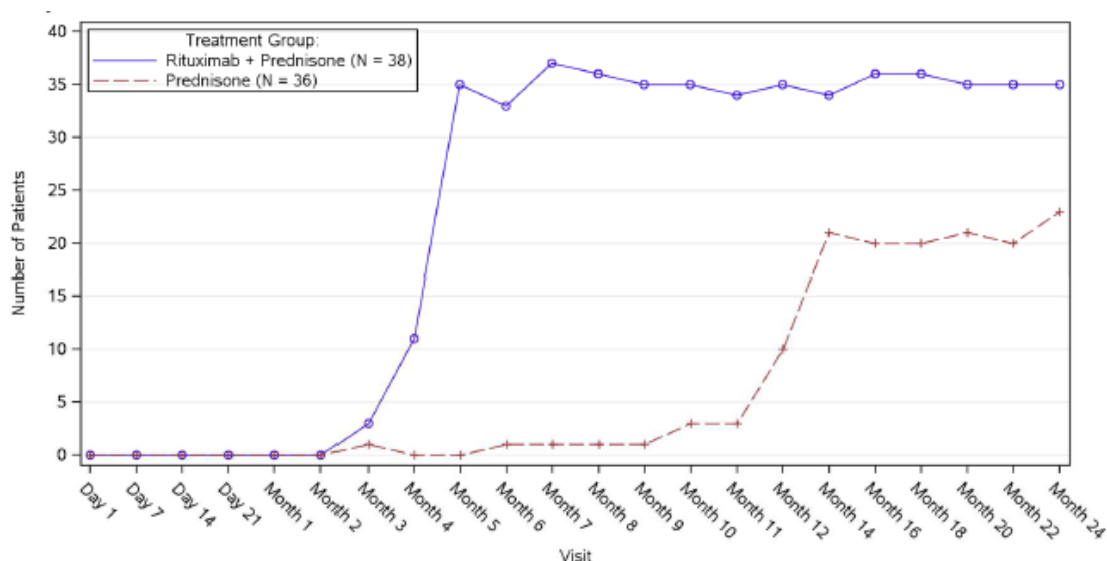
Per quanto riguarda il raggiungimento di $RC_{\text{senza}} \geq 2$ mesi al Mese 24 nei pazienti affetti da pemfigo volgare, lo studio ha mostrato risultati statisticamente significativi a favore di MabThera più prednisone a bassa dose rispetto al solo prednisone a dose standard (vedere tabella 22).

Tabella 22 Percentuale di pazienti affetti da pemfigo volgare che ha raggiunto la remissione completa senza terapia corticosteroidica per due o più mesi al Mese 24 (Popolazione Intent-to-Treat - PV)

	Rituximab + Prednisone N=38	Prednisone N=36	Valore di p ^a	IC al 95% ^b
Numero di pazienti responsivi (tasso di risposta [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	<0,0001	61,7% (38,4; 76,5)
^a Il valore di p è ricavato mediante test esatto di Fisher con correzione secondo il metodo mid-P.				
^b L'intervallo di confidenza al 95% è calcolato utilizzando il metodo del punteggio con la correzione per la continuità descritto da Newcombe.				

Rispetto ai pazienti trattati con prednisone a dose standard, durante il periodo di trattamento di 24 mesi il numero di pazienti trattati con rituximab più prednisone a bassa dose nei quali l'uso della terapia corticosteroidica è risultato assente o minimo (dose di prednisone pari o inferiore a 10 mg/die) dimostra che MabThera è un farmaco risparmiatore di steroidi (Figura 4).

Figura 4: Numero di pazienti senza o con minimo uso della terapia corticosteroidea (≤ 10 mg/die) nel corso del tempo



Valutazione retrospettiva post-hoc dal laboratorio clinico

A 18 mesi, un totale di 19 su 34 (56%) pazienti affetti da pemfigo volgare trattati con MabThera è risultato positivo ad ADA. La rilevanza clinica della formazione di ADA nei pazienti affetti da pemfigo volgare trattati con MabThera non è chiara.

Studio 2 su PV (WA29330)

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, con doppia simulazione, controllato verso trattamento attivo e multicentrico ha valutato l'efficacia e la sicurezza di MabThera rispetto a micofenolato mofetile (MMF) in pazienti affetti da pemfigo volgare moderato o severo che all'ingresso nello studio avevano ricevuto 60-120 mg/die di prednisone orale o equivalente (1,0-1,5 mg/kg/die), ridotti gradualmente fino a raggiungere una dose di 60 o 80 mg/die entro il Giorno 1. I pazienti presentavano una diagnosi confermata di pemfigo volgare formulata nei 24 mesi precedenti ed evidenza di grado moderato o severo dell'attività di malattia (definito come un punteggio totale PDAI [*Pemphigus Disease Area Index*] ≥ 15).

Centotrentacinque pazienti sono stati randomizzati al trattamento con MabThera 1000 mg, somministrati il Giorno 1, il Giorno 15, alla Settimana 24 e alla Settimana 26, oppure al trattamento con MMF orale 2 g/die per 52 settimane in associazione con 60 o 80 mg di prednisone orale con l'obiettivo di procedere, per quest'ultimo, a una riduzione a scalare della dose fino a 0 mg/die entro la Settimana 24.

L'obiettivo primario di efficacia dello studio era valutare l'efficacia di MabThera alla Settimana 52, rispetto a MMF, nel raggiungimento di una remissione completa sostenuta, definita come l'ottenimento della guarigione delle lesioni in assenza di nuove lesioni attive (ovvero punteggio PDAI pari a 0) senza l'uso (0 mg/die) di prednisone o equivalente, e nel mantenimento di tale risposta per almeno 16 settimane consecutive durante il periodo di trattamento di 52 settimane.

Risultati dello Studio 2 su PV

Lo studio ha dimostrato la superiorità di MabThera rispetto a MMF in associazione a corticosteroidi orali con dose a scalare nell'ottenimento di una remissione completa alla Settimana 52 senza l'uso di terapia corticosteroidea per 16 o più settimane ($RC_{\text{senza}} \geq 16$ settimane) in pazienti affetti da pemfigo volgare (tabella 23). I pazienti nella popolazione mITT presentavano malattia di nuova diagnosi nella maggior parte dei casi (74%) e malattia accertata nel 26% dei casi (durata della malattia ≥ 6 mesi e precedente trattamento per il pemfigo volgare).

Tabella 23 Percentuale di pazienti affetti da pemfigo volgare che hanno ottenuto una remissione completa sostenuta alla Settimana 52 senza l'uso di terapia corticosteroidica per 16 o più settimane (Popolazione *Intent-to-Treat* modificata)

	MabThera (N=62)	MMF (N=63)	Differenza (IC al 95%)	Valore di p
Numero di pazienti responsivi (tasso di risposta [%])	25 (40,3%)	6 (9,5%)	30,80% (14,70%; 45,15%)	<0,0001
Pazienti con nuova diagnosi	19 (39,6%)	4 (9,1%)		
Pazienti con malattia accertata	6 (42,9%)	2 (10,5%)		
IC = intervallo di confidenza. MMF = micofenolato mofetile. Pazienti con nuova diagnosi = durata della malattia < 6 mesi e nessun precedente trattamento per il pemfigo volgare. Pazienti con malattia accertata = durata della malattia ≥ 6 mesi e precedente trattamento per il pemfigo volgare. Per il calcolo del valore di p è stato utilizzato il test di Cochran-Mantel-Haenszel.				

L'analisi di tutti i parametri secondari (tra cui dose cumulativa di corticosteroidi orali, numero totale di riacutizzazioni della malattia e variazione della qualità di vita correlata alla salute, misurata mediante punteggio DLQI [*Dermatology Life Quality Index*, indice dermatologico della qualità di vita]) ha confermato i risultati statisticamente significativi di MabThera rispetto a MMF. L'analisi degli endpoint secondari è stata controllata per molteplicità.

Esposizione ai glucocorticoidi

La dose cumulativa di corticosteroidi orali è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con MabThera. La dose cumulativa mediana (valore minimo, valore massimo) di prednisone alla Settimana 52 era pari a 2775 mg (450, 22180) nel gruppo MabThera rispetto a 4005 mg (900, 19920) nel gruppo MMF (p = 0,0005).

Riacutizzazione della malattia

Il numero totale di riacutizzazioni di malattia è risultato significativamente inferiore nei pazienti trattati con MabThera rispetto a MMF (6 vs 44, p <0,0001), e il numero di pazienti che ha manifestato almeno una riacutizzazione della malattia è risultato inferiore (8,1% vs 41,3%).

Esami di laboratorio

Nello Studio 2 su PV, un totale di 20 su 63 (31,7%) pazienti affetti da pemfigo volgare trattati con MabThera (19 con induzione del trattamento e 1 con potenziamento del trattamento) è risultato positivo agli ADA alla Settimana 52 e la presenza di tali anticorpi non ha avuto alcun effetto negativo apparente sulla sicurezza o sull'efficacia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Linfoma non-Hodgkin nei pazienti adulti

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione condotta su 298 pazienti con LNH che hanno ricevuto un'infusione singola o infusioni multiple di MabThera come agente singolo o in associazione con terapia CHOP (dosi di MabThera utilizzate comprese tra 100 e 500 mg/m²), le stime tipiche di popolazione relative alla clearance non specifica (CL₁), alla clearance specifica (CL₂) con il probabile contributo delle cellule B o della massa tumorale, e al volume di distribuzione del compartimento centrale (V₁) sono state, rispettivamente, 0,14 L/die, 0,59 L/die e 2,7 L. La mediana stimata dell'emivita di eliminazione terminale di MabThera è stata di 22 giorni (intervallo: 6,1 - 52 giorni). La conta delle cellule CD19-positive al basale e il diametro delle lesioni tumorali misurabili hanno contribuito in parte alla variabilità nella CL₂ di MabThera come rilevato dai dati di 161 pazienti che hanno assunto 375 mg/m² come infusione endovenosa per 4 dosi settimanali. I pazienti con conta di

cellule CD19-positive più elevate o lesioni tumorali più ampie hanno avuto una CL_2 più elevata. Comunque, è rimasta una grande componente di variabilità inter-individuale per la CL_2 dopo correzione per conta di cellule CD19-positive e diametro delle lesioni tumorali. Il V_1 è variato sulla base dell'area di superficie corporea (*Body Surface Area*, BSA) e della terapia CHOP. Questa variabilità nel V_1 (27,1% e 19,0%) determinata, rispettivamente, dall'intervallo della BSA (da 1,53 a 2,32 m²) e dalla terapia CHOP concomitante, è stata relativamente piccola. Età, sesso e performance status WHO non hanno avuto effetto sulla farmacocinetica di MabThera. Questa analisi suggerisce che è poco probabile che l'aggiustamento della dose di MabThera con ognuna delle covariate valutate risulti in una riduzione significativa della sua variabilità farmacocinetica.

MabThera, somministrato come infusione endovenosa alla dose di 375 mg/m² a intervalli settimanali per 4 dosi a 203 pazienti con LNH naïve a MabThera, ha determinato una C_{max} media dopo la quarta infusione di 486 µg/mL (intervallo: 77,5 - 996,6 µg/mL). Rituximab è stato rilevabile nel siero dei pazienti 3 - 6 mesi dopo il completamento dell'ultimo trattamento.

Dopo la somministrazione di MabThera alla dose di 375 mg/m² come infusione e.v. a intervalli settimanali per 8 dosi a 37 pazienti con LNH, la C_{max} media è aumentata a ogni successiva infusione, variando da una media di 243 µg/mL (intervallo: 16 - 582 µg/mL) dopo la prima infusione a 550 µg/mL (intervallo: 171 - 1177 µg/mL) dopo l'ottava infusione.

Il profilo farmacocinetico di MabThera quando è somministrato come 6 infusioni di 375 mg/m² in associazione con 6 cicli di chemioterapia CHOP è stato simile a quello visto con solo MabThera.

DLBCL/BL/BAL/BLL nei pazienti pediatrici

Nella sperimentazione clinica volta a studiare DLBCL/BL/BAL/BLL nei pazienti pediatrici è stata esaminata la farmacocinetica in un sottogruppo di 35 pazienti di età uguale o superiore a 3 anni. La farmacocinetica è risultata sovrapponibile tra le due fasce d'età (da ≥ 3 a < 12 anni vs da ≥ 12 a < 18 anni). Dopo due infusioni endovenose di MabThera da 375 mg/m² in ciascuno dei due cicli di induzione (ciclo 1 e 2) seguite da un'infusione endovenosa di MabThera da 375 mg/m² in ciascuno dei cicli di consolidamento (cicli 3 e 4), la concentrazione massima è risultata più elevata dopo la quarta infusione (ciclo 2) con una media geometrica di 347 µg/mL, seguita successivamente da concentrazioni massime inferiori (ciclo 4: media geometrica di 247 µg/mL). Con questo regime posologico si sono mantenuti i livelli di valle (media geometrica: 41,8 µg/mL [pre-dose ciclo 2, dopo 1 ciclo], 67,7 µg/mL [pre-dose ciclo 3, dopo 2 cicli] e 58,5 µg/mL [pre-dose ciclo 4, dopo 3 cicli]). L'emivita di eliminazione mediana nei pazienti pediatrici di età uguale o superiore a 3 anni è stata di 26 giorni.

Le caratteristiche farmacocinetiche di MabThera nei pazienti pediatrici con DLBCL/BL/BAL/BLL sono risultate simili a quelle osservate nei pazienti adulti con LNH.

Sebbene per i pazienti di età compresa tra ≥ 6 mesi e < 3 anni non siano disponibili dati farmacocinetici, la stima della farmacocinetica di popolazione avvalora un'esposizione sistemica (AUC , C_{trough}) in questa fascia d'età sovrapponibile a quella della fascia d'età ≥ 3 anni (tabella 24). Una dimensione tumorale ridotta al basale si correla a un'esposizione maggiore a causa di un'inferiore clearance tempo-dipendente; tuttavia, le esposizioni sistemiche interessate dalle diverse dimensioni tumorali rimangono all'interno dell'intervallo in cui l'esposizione è risultata efficace e associata a un profilo di sicurezza accettabile.

Tabella 24 Stima dei parametri farmacocinetici dopo l'impiego dello schema posologico di rituximab in pazienti pediatrici con DLBCL/BL/BAL/BLL

Fascia d'età	Da ≥ 6 mesi a < 3 anni	Da ≥ 3 a < 12 anni	Da ≥ 12 a < 18 anni
C _{trough} (µg/mL)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
AUC _{1-4 cicli} (µg*die/mL)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Risultati presentati come mediana (valore minimo – valore massimo); C_{trough}, pre-dose Ciclo 4.

Leucemia linfatica cronica

MabThera è stato somministrato attraverso infusione endovenosa con la dose del primo ciclo di 375 mg/m² aumentata a 500 mg/m² per ogni ciclo successivo, per 5 dosi, in associazione con fludarabina e ciclofosfamide in pazienti con LLC. La media della C_{max} (N=15) dopo la quinta infusione di 500 mg/m² è stata 408 µg/mL (intervallo 97-764 µg/mL) e la media dell'emivita terminale è stata di 32 giorni (intervallo 14-62 giorni).

Artrite reumatoide

In seguito a due infusioni endovenose di MabThera alla dose di 1000 mg, a distanza di due settimane, l'emivita terminale media era di 20,8 giorni (intervallo da 8,58 a 35,9 giorni), la clearance sistemica media era di 0,23 L/giorno (intervallo da 0,091 a 0,67 L/die) e il volume di distribuzione medio allo stato stazionario era di 4,6 L (intervallo da 1,7 a 7,51 L). Le analisi farmacocinetiche di popolazione degli stessi dati hanno dato valori medi simili per la clearance e l'emivita sistemiche, di 0,26 L/die e 20,4 giorni, rispettivamente. Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno rivelato che la BSA e il sesso erano le covarianti più significative per spiegare la variabilità interindividuale nei parametri di farmacocinetica. Dopo aggiustamento per BSA, i soggetti maschi avevano un volume di distribuzione maggiore e una clearance più veloce dei soggetti di sesso femminile. Le differenze farmacocinetiche correlate al sesso non sono state considerate clinicamente rilevanti e non è stato necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Non sono disponibili dati di farmacocinetica nei pazienti con insufficienza renale o epatica.

La farmacocinetica di rituximab è stata valutata dopo due dosi endovenose (e.v.) da 500 mg e 1000 mg al giorno 1 e 15 in quattro studi. In tutti questi studi, la farmacocinetica di rituximab è risultata dose proporzionale oltre l'intervallo limitato di dosaggio studiato. Il valore medio della C_{max} di rituximab nel siero dopo la prima infusione era compreso tra 157 e 171 µg/mL per il dosaggio 2 x 500 mg e tra 298 e 341 µg/mL per il dosaggio 2 x 1000 mg. Dopo la seconda infusione, il valore medio della C_{max} era compreso tra 183 e 198 µg/mL per il dosaggio 2 x 500 mg e compresi tra 355 e 404 µg/mL per il dosaggio 2 x 1000 mg. L'emivita media dell'eliminazione terminale era compresa tra 15 e 16 giorni per il dosaggio 2 x 500 mg e tra 17 e 21 giorni per il dosaggio 2 x 1000 mg. Il valore medio della C_{max} era tra 16 e 19%, più alto dopo la seconda infusione rispetto alla prima infusione per entrambi i dosaggi.

La farmacocinetica di rituximab è stata valutata a seguito di due dosi e.v. da 500 mg e 1000 mg dopo il ritrattamento nel secondo ciclo. Il valore medio della C_{max} di rituximab nel siero dopo la prima infusione era compreso tra 170 e 175 µg/mL per il dosaggio 2 x 500 mg e tra 317 e 370 µg/mL per il dosaggio 2 x 1000 mg. Dopo la seconda infusione, il valore medio di C_{max} era di 207 µg/mL per il dosaggio 2 x 500 mg e tra 377 e 386 µg/mL per il dosaggio 2 x 1000 mg. L'emivita media dell'eliminazione terminale dopo la seconda infusione, dopo il secondo ciclo, era di 19 giorni per il dosaggio 2 x 500 mg e tra 21 e 22 giorni per il dosaggio 2 x 1000 mg. I parametri farmacocinetici per rituximab erano paragonabili nel corso dei due cicli di trattamento.

I parametri farmacocinetici nella popolazione di soggetti con inadeguata risposta agli anti TNF, sottoposti allo stesso schema posologico (2 x 1000 mg e.v., a distanza di 2 settimane), erano simili con una concentrazione sierica massima media di 369 µg/mL e un'emivita terminale media di 19,2 giorni.

Granulomatosi con poliangite (GPA) e poliangite microscopica (MPA)

Popolazione adulta

In base alle analisi farmacocinetiche di popolazione dei dati di 97 pazienti affetti da granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica che hanno ricevuto 375 mg/m² di MabThera una volta alla settimana per quattro settimane, l'emivita mediana dell'eliminazione terminale stimata era di 23 giorni (intervallo da 9 a 49 giorni). La clearance media e il volume di distribuzione di rituximab erano rispettivamente di 0,313 L/die (intervallo da 0,116 a 0,726 L/die) e 4,50 L (intervallo da 2,25 a 7,39 L). La concentrazione massima durante i primi 180 giorni (C_{max}), la concentrazione minima al Giorno 180 (C180) e l'area cumulativa sottesa alla curva nell'arco di 180 giorni (AUC180) si sono attestate rispettivamente a (mediana [intervallo]) 372,6 (252,3-533,5) µg/mL, 2,1 (0-29,3) µg/mL e 10302 (3653-21874) µg/mL*die. I parametri farmacocinetici di rituximab nei pazienti adulti affetti da GPA e MPA appaiono simili a quelli osservati nei pazienti con artrite reumatoide.

Popolazione pediatrica

In base alle analisi farmacocinetiche di popolazione su 25 bambini (di età compresa tra 6 e 17 anni) affetti da GPA e MPA che hanno ricevuto 375 mg/m² di MabThera una volta alla settimana per quattro dosi, l'emivita mediana dell'eliminazione terminale stimata era di 22 giorni (intervallo da 11 a 42 giorni). La clearance media e il volume di distribuzione di rituximab erano rispettivamente di 0,221 L/die (intervallo da 0,0996 a 0,381 L/die) e 2,27 L (intervallo da 1,43 a 3,17 L). La concentrazione massima durante i primi 180 giorni (C_{max}), la concentrazione minima al giorno 180 (C180) e l'area cumulativa sottesa alla curva nell'arco di 180 giorni (AUC180) si sono attestate rispettivamente a (mediana [intervallo]) 382,8 (270,6-513,6) µg/mL, 0,9 (0-17,7) µg/mL e 9787 (4838-20446) µg/mL*die. Tenendo conto dell'effetto prodotto dall'area di superficie corporea (BSA) sui parametri di clearance e volume di distribuzione, i parametri farmacocinetici di rituximab nei pazienti pediatrici affetti da GPA o MPA sono risultati simili a quelli osservati nei pazienti adulti affetti da GPA o MPA.

Pemfigo volgare

I parametri farmacocinetici in pazienti adulti con pemfigo volgare trattati con MabThera 1000 mg ai Giorni 1, 15, 168 e 182 sono riassunti nella tabella 25.

Tabella 25 Farmacocinetica di popolazione in pazienti adulti affetti da pemfigo volgare nello Studio 2 su PV

Parametro	Ciclo di infusione	
	1° ciclo di 1000 mg Giorno 1 e Giorno 15 N=67	2° ciclo di 1000 mg Giorno 168 e Giorno 182 N=67
Emivita dell'eliminazione terminale (giorni) Mediana (Intervallo)	21,0 (9,3-36,2)	26,5 (16,4-42,8)
Clearance (L/die) Media (Intervallo)	391 (159-1510)	247 (128-454)
Volume centrale di distribuzione (L) Media (Intervallo)	3,52 (2,48-5,22)	3,52 (2,48-5,22)

Dopo le prime due somministrazioni di rituximab (ai Giorni 1 e 15, corrispondenti al Ciclo 1), i parametri farmacocinetici di rituximab in pazienti affetti da pemfigo volgare sono risultati simili a quelli osservati in pazienti affetti da granulatosi con poliangite/poliangite microscopica e in pazienti affetti da artrite reumatoide. Dopo le ultime due somministrazioni (ai Giorni 168 e 182, corrispondenti al Ciclo 2), la clearance di rituximab è diminuita mentre il volume centrale di distribuzione è rimasto invariato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il rituximab si è rivelato altamente specifico per l'antigene CD20 sulle cellule B. Gli studi sulla tossicità effettuati nella scimmia *cynomolgus* non hanno rivelato altri effetti se non l'attesa deplezione farmacologica delle cellule B nel sangue periferico e nel tessuto linfonodale.

Studi di tossicità evolutiva sono stati condotti nelle scimmie *cynomolgus* con dosi fino a 100 mg/kg (trattamento nei giorni di gestazione 20-50) e hanno dimostrato che non c'è evidenza di tossicità per il feto dovuta a rituximab. In ogni caso, negli organi linfoidi del feto è stata osservata la deplezione farmacologica delle cellule B dose-dipendente, che si è mantenuta fino a dopo la nascita ed è stata associata ad una riduzione dei livelli di IgG negli animali neonati affetti. La conta delle cellule B è ritornata ai valori normali in questi animali entro 6 mesi dalla nascita e non ha compromesso le reazioni all'immunizzazione.

Non sono stati effettuati i test standard per indagare la mutagenicità, in quanto tali esami non sono rilevanti per questa molecola. Non sono stati eseguiti studi a lungo termine sugli animali per la definizione del potenziale carcinogenico del rituximab.

Non sono stati eseguiti studi specifici per determinare gli effetti di rituximab sulla fertilità. In generale negli studi di tossicità condotti sulle scimmie *cynomolgus* non sono stati osservati effetti deleteri a carico degli organi riproduttivi maschili o femminili.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato (E331)
Polisorbato 80 (E433)
Sodio cloruro
Sodio idrossido (per correzione del pH; E524)
Acido cloridrico (per correzione del pH; E507)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non sono state osservate incompatibilità tra MabThera e le sacche di polivinile cloruro o di polietilene, o la strumentazione per infusione.

Il medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, tranne quelli citati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino mai aperto
3 anni

Medicinale diluito

- Dopo diluizione in asepsi in una soluzione di cloruro di sodio
La soluzione di MabThera preparata per l'infusione in una soluzione allo 0,9% di cloruro di sodio è stabile fisicamente e chimicamente per 30 giorni a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e ulteriori 24 ore a temperatura inferiore o uguale a 30 °C.
- Dopo diluizione in asepsi in una soluzione di D-glucosio
La soluzione di MabThera preparata per l'infusione in una soluzione al 5% di D-glucosio è stabile fisicamente e chimicamente per 24 ore a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e ulteriori 12 ore a temperatura ambiente.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione preparata per l'infusione deve essere utilizzata immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non si dovrebbero normalmente superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

MabThera 100 mg concentrato per soluzione per infusione
Flaconcini in vetro trasparente di Tipo I con tappo in gomma butilica, contenenti 100 mg di rituximab in 10 mL. Confezioni da 2 flaconcini.

MabThera 500 mg concentrato per soluzione per infusione
Flaconcini in vetro trasparente di Tipo I con tappo in gomma butilica, contenenti 500 mg di rituximab in 50 mL. Confezioni da 1 flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

MabThera viene fornito in flaconcini sterili, senza conservanti, apirogeni, monouso.

Per preparare MabThera devono essere usati un ago e una siringa sterili. Aspirare, in condizioni di sterilità, la quantità necessaria di MabThera e diluire ad una concentrazione calcolata da 1 a 4 mg/mL di rituximab in una sacca per infusione contenente soluzione iniettabile sterile e apirogena di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), oppure di D-glucosio 5% in acqua. Per miscelare la soluzione, capovolgere lentamente la sacca in modo da evitare il formarsi di schiuma. Deve essere posta attenzione affinché sia garantita la sterilità delle soluzioni preparate. Poiché il medicinale non contiene conservanti antimicrobici o agenti batteriostatici, si devono osservare le tecniche di asetticità. I medicinali per uso parenterale devono essere controllati visivamente per verificare la presenza di particelle o alterazioni del colore, prima di essere somministrati.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MabThera 100 mg concentrato per soluzione per infusione
EU/1/98/067/001

MabThera 500 mg concentrato per soluzione per infusione
EU/1/98/067/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 2 giugno 1998
Data dell'ultimo rinnovo: 20 maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu/en>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MabThera 1400 mg soluzione per iniezione sottocutanea.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL contiene 120 mg di rituximab.

Ogni flaconcino contiene 1400 mg/11,7 mL di rituximab.

Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico murino/umano ottenuto con tecniche di ingegneria genetica, costituito da un'immunoglobulina glicosilata con le regioni costanti IgG1 di origine umana e con le sequenze della regione variabile della catena leggera e della catena pesante di origine murina. L'anticorpo viene prodotto utilizzando una coltura di cellule di mammifero in sospensione (ovariche di criceto cinese) e purificato con cromatografia affine e scambio ionico, incluse procedure specifiche di inattivazione e rimozione virale.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Liquido da chiaro a opalescente, da incolore a giallastro, con pH compreso tra 5,2 e 5,8 e osmolarità compresa tra 300 e 400 mOsmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MabThera è indicato negli adulti per il trattamento del Linfoma non-Hodgkin (LNH):

MabThera è indicato per il trattamento di pazienti affetti da linfoma follicolare in stadio III-IV precedentemente non trattati, in associazione a chemioterapia.

La terapia di mantenimento con MabThera è indicata per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare che rispondono a terapia di induzione.

MabThera è indicato per il trattamento di pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin, CD20-positivo, diffuso a grandi cellule B, in associazione a chemioterapia CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisolone).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

MabThera deve essere somministrato sotto l'attenta supervisione di un operatore sanitario esperto e in un ambiente con immediata disponibilità di apparecchiature per la rianimazione (vedere paragrafo 4.4).

La premedicazione con un farmaco antipiretico e un antistaminico, ad esempio paracetamolo e difenidramina, deve sempre essere somministrata prima di ogni somministrazione di MabThera.

La premedicazione con glucocorticoidi deve essere presa in considerazione se MabThera non è somministrato in associazione a chemioterapia contenente glucocorticoidi per il trattamento del linfoma non-Hodgkin.

Posologia

La dose raccomandata di MabThera formulazione sottocutanea per il trattamento di pazienti adulti è di 1400 mg somministrati mediante iniezione sottocutanea a dose fissa indipendentemente dalla superficie corporea del paziente.

Prima di iniziare le iniezioni sottocutanee di MabThera, a tutti i pazienti deve sempre essere preventivamente somministrata una dose piena di MabThera mediante infusione endovenosa, utilizzando MabThera formulazione endovenosa (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso in cui i pazienti non possano essere trattati con una dose piena di MabThera mediante infusione endovenosa prima del passaggio all'altra formulazione, questi dovranno continuare i cicli di trattamento successivi con MabThera formulazione endovenosa finché non sarà loro somministrata con successo una dose piena per via endovenosa.

Pertanto, il passaggio a MabThera formulazione sottocutanea può avvenire soltanto al secondo ciclo di trattamento o a quelli successivi.

È importante verificare le informazioni riportate sulle etichette del medicinale per accertarsi di somministrare al paziente la formulazione (endovenosa o sottocutanea) e il dosaggio appropriati, secondo quanto prescritto.

MabThera formulazione sottocutanea non è destinato alla somministrazione endovenosa e deve essere somministrato unicamente mediante iniezione sottocutanea. Il dosaggio da 1400 mg è destinato all'uso sottocutaneo esclusivamente nel linfoma non-Hodgkin (LNH).

Linfoma non-Hodgkin follicolare

Terapia di associazione

La dose raccomandata di MabThera in associazione a chemioterapia per il trattamento di induzione di pazienti con linfoma follicolare precedentemente non trattati o recidivati/refrattari è la seguente: primo ciclo con MabThera formulazione endovenosa 375 mg/m² di superficie corporea, seguito da cicli successivi con MabThera formulazione sottocutanea iniettato a una dose fissa di 1400 mg per ciclo fino a 8 cicli.

MabThera deve essere somministrato il Giorno 1 di ogni ciclo di chemioterapia, dopo somministrazione della componente glucocorticoidea della chemioterapia, se applicabile.

Terapia di mantenimento

- Linfoma follicolare precedentemente non trattato

La dose raccomandata di MabThera formulazione sottocutanea usata come trattamento di mantenimento per pazienti con linfoma follicolare precedentemente non trattati che hanno risposto al trattamento di induzione è la seguente:

1400 mg una volta ogni 2 mesi (iniziando 2 mesi dopo l'ultima dose della terapia di induzione) fino alla progressione della malattia o per un periodo massimo di due anni (12 somministrazioni in totale).

- Linfoma follicolare recidivato/refrattario

La dose raccomandata di MabThera formulazione sottocutanea usata come trattamento di mantenimento per pazienti con linfoma follicolare recidivato/refrattario che hanno risposto al trattamento di induzione è la seguente:

1400 mg una volta ogni 3 mesi (iniziando 3 mesi dopo l'ultima dose della terapia di induzione) fino alla progressione della malattia o per un periodo massimo di due anni (8 somministrazioni in totale).

Linfoma non-Hodgkin diffuso a grandi cellule B

MabThera deve essere impiegato in associazione a chemioterapia CHOP. La dose raccomandata è la seguente: primo ciclo, MabThera formulazione endovenosa 375 mg/m² di superficie corporea, seguito

da cicli successivi con MabThera formulazione sottocutanea iniettato a una dose fissa di 1400 mg per ciclo. In totale: 8 cicli.

MabThera è somministrato il Giorno 1 di ogni ciclo di chemioterapia dopo infusione endovenosa della componente glucocorticoidea della chemioterapia CHOP.

La sicurezza e l'efficacia di MabThera non sono state stabilite in associazione ad altre chemioterapie nel linfoma non-Hodgkin diffuso a grandi cellule B.

Adattamenti della dose durante il trattamento

Non sono raccomandate riduzioni della dose di MabThera. Quando MabThera è somministrato in combinazione con chemioterapia, si devono applicare le riduzioni posologiche standard per il medicinale chemioterapico (vedere paragrafo 4.8).

Popolazioni particolari

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di MabThera nei bambini al di sotto di 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

Non è necessario attuare alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

Modo di somministrazione

Iniezioni sottocutanee:

MabThera 1400 mg formulazione sottocutanea deve essere somministrato unicamente mediante iniezione sottocutanea in circa 5 minuti. L'ago ipodermico per iniezione deve essere attaccato alla siringa soltanto immediatamente prima della somministrazione, per evitare una possibile ostruzione dell'ago.

MabThera formulazione sottocutanea deve essere iniettato per via sottocutanea nella parete addominale, evitando sempre le aree dove la cute è arrossata, livida, dolorabile o indurita oppure dove sono presenti nei o cicatrici.

Poiché non sono disponibili dati riguardo alla loro somministrazione in altre sedi del corpo, le iniezioni devono essere circoscritte alla parete addominale.

Durante il trattamento con MabThera formulazione sottocutanea, la somministrazione per via sottocutanea di altri farmaci dovrebbe preferibilmente avvenire in altre sedi.

Qualora venga interrotta, l'iniezione può essere ripresa nello stesso sito o, se necessario, è possibile utilizzare un'altra sede.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o alle proteine murine, alla ialuronidasi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezioni attive, severe (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti in uno stato di severa immunocompromissione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Le informazioni fornite nel paragrafo 4.4 riguardano l'uso di MabThera formulazione sottocutanea nelle indicazioni approvate *Trattamento del linfoma non-Hodgkin (dosaggio da 1400 mg)* e *Trattamento della leucemia linfatica cronica (dosaggio da 1600 mg)*. Per informazioni relative alle altre indicazioni, fare riferimento all'RCP di MabThera formulazione endovenosa.

Per i pazienti con linfoma follicolare di stadio III-IV che sono chemioresistenti o che sono alla seconda o successiva recidiva dopo chemioterapia, l'uso di MabThera formulazione sottocutanea in monoterapia non è raccomandato in quanto la sicurezza della somministrazione sottocutanea monosettimanale non è stata stabilita.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva

L'uso di MabThera può essere associato a un aumento del rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). I pazienti devono essere monitorati a intervalli regolari per ogni sintomo o segno neurologico nuovo o in peggioramento che possono essere suggestivi di PML. In caso di sospetta PML, le ulteriori somministrazioni devono essere sospese fino a quando la PML sia stata esclusa. Il medico deve valutare il paziente per determinare se i sintomi sono indicativi di disfunzione neurologica e, se così fosse, se questi sintomi possono essere suggestivi di PML. Deve essere richiesta una consulenza neurologica se clinicamente indicata.

In caso di dubbio, deve essere presa in considerazione un'ulteriore valutazione, che includa la RMN preferibilmente con contrasto, l'esame del liquor cerebrospinale (CSF) per la rilevazione del DNA del virus JC e ripetute valutazioni neurologiche.

Il medico deve essere particolarmente attento ai sintomi suggestivi di PML che il paziente può non notare (ad esempio sintomi cognitivi, neurologici o psichiatrici). Occorre inoltre consigliare al paziente di informare il proprio partner o chi si prende cura di lui riguardo il trattamento, poiché essi possono notare sintomi dei quali il paziente non è a conoscenza.

Se un paziente sviluppa PML, la somministrazione di MabThera deve essere definitivamente interrotta. A seguito di ricostituzione del sistema immunitario nei pazienti immunocompromessi con PML, sono notati stabilizzazione o miglioramento. Non è noto se la diagnosi precoce di PML e la sospensione della terapia con MabThera possano portare ad una stabilizzazione o a un miglioramento simili.

Reazioni correlate alla somministrazione/infusione

MabThera è associato a reazioni correlate all'infusione/alla somministrazione che possono essere correlate al rilascio di citochine e/o di altri mediatori chimici. La sindrome da rilascio di citochine può essere clinicamente indistinguibile dalle reazioni acute di ipersensibilità.

Questo insieme di reazioni che include la sindrome da rilascio di citochine, la sindrome da lisi tumorale e le reazioni di tipo anafilattico/di ipersensibilità è descritto di seguito. Tali reazioni non sono specificatamente correlate alla via di somministrazione di MabThera e possono essere osservate con entrambe le formulazioni.

Durante l'uso successivo alla commercializzazione di MabThera formulazione endovenosa sono state segnalate reazioni correlate all'infusione severe con esito fatale, il cui tempo di insorgenza è variato da 30 minuti a 2 ore dopo l'inizio della prima infusione endovenosa di MabThera. Tali reazioni sono state caratterizzate da eventi polmonari e in alcuni casi hanno compreso una rapida lisi tumorale e sintomi

della sindrome da lisi tumorale, oltre a febbre, brividi, tremito, ipotensione, orticaria, angioedema e altri sintomi (vedere paragrafo 4.8).

La sindrome severa da rilascio di citochine è caratterizzata da dispnea severa, spesso accompagnata da broncospasmo e ipossia, oltre a febbre, brividi, tremito, orticaria e angioedema. Questa sindrome può essere associata ad alcune caratteristiche della sindrome da lisi tumorale, come iperuricemia, iperkaliemia, ipocalcemia, iperfosfatemia, insufficienza renale acuta, concentrazione elevata di lattato deidrogenasi (LDH), e può essere associata a insufficienza respiratoria acuta e decesso.

L'insufficienza respiratoria acuta può essere accompagnata da eventi quali l'infiltrazione interstiziale polmonare o l'edema polmonare, visibili alla radiografia del torace. La sindrome si manifesta frequentemente entro una o due ore dall'inizio della prima infusione. I pazienti con anamnesi di insufficienza polmonare o con infiltrazione tumorale del polmone possono essere esposti a un rischio superiore di esiti negativi e devono essere trattati con maggiore cautela.

Nei pazienti che sviluppano sindrome severa da rilascio di citochine l'infusione deve essere immediatamente interrotta (vedere paragrafo 4.2) e deve essere somministrato un trattamento sintomatico aggressivo. Poiché il miglioramento iniziale dei sintomi clinici può essere seguito da un peggioramento, questi pazienti devono essere monitorati attentamente fino alla risoluzione o all'esclusione della sindrome da lisi tumorale e dell'infiltrazione polmonare. L'ulteriore trattamento dei pazienti dopo la completa risoluzione di sintomi e segni ha raramente portato al ripetersi della sindrome severa da rilascio di citochine.

I pazienti con elevata massa tumorale o con elevato numero ($\geq 25 \times 10^9/L$) di cellule neoplastiche circolanti che possono essere esposti a un rischio maggiore di sindrome da rilascio di citochine particolarmente severa, devono essere trattati con estrema cautela. Questi pazienti devono essere monitorati molto attentamente per tutto il corso della prima infusione. In questi pazienti deve essere preso in considerazione, per la prima infusione, l'utilizzo di una velocità di infusione ridotta o una suddivisione della dose in due giorni durante il primo ciclo e in ogni ciclo successivo se la conta dei linfociti è ancora $> 25 \times 10^9/L$.

In seguito alla somministrazione endovenosa di proteine sono state riportate nei pazienti reazioni di tipo anafilattico e altre reazioni di ipersensibilità. Diversamente dalla sindrome da rilascio di citochine, le reazioni di ipersensibilità vere e proprie si verificano tipicamente entro minuti dall'inizio dell'infusione. In caso di reazione allergica nel corso della somministrazione di MabThera, i medicinali per il trattamento delle reazioni di ipersensibilità, ad es. epinefrina (adrenalina), antistaminici e glucocorticoidi, devono essere disponibili per l'uso immediato. Le manifestazioni cliniche dell'anafilassi possono apparire simili alle manifestazioni cliniche della sindrome da rilascio di citochine (descritta sopra). Le reazioni attribuite a ipersensibilità sono state riportate con minor frequenza rispetto a quelle attribuite al rilascio di citochine.

Ulteriori reazioni riportate in alcuni casi sono state infarto del miocardio, fibrillazione atriale, edema polmonare e trombocitopenia acuta reversibile.

Durante la somministrazione di MabThera si può verificare ipotensione, pertanto si deve prendere in considerazione la sospensione di medicinali anti-ipertensivi 12 ore prima dell'infusione di MabThera.

Nel 77% dei pazienti trattati con MabThera formulazione endovenosa sono state osservate reazioni avverse correlate all'infusione di ogni tipo (compresa la sindrome da rilascio di citochine accompagnata da ipotensione e broncospasmo nel 10% dei pazienti), vedere paragrafo 4.8. Questi sintomi sono generalmente reversibili con l'interruzione dell'infusione di MabThera e con la somministrazione di farmaci antipiretici, antistaminici e, occasionalmente, ossigeno, soluzioni saline per via endovenosa o farmaci broncodilatatori, e glucocorticoidi se necessario. Per le reazioni severe vedere la sindrome da rilascio di citochine descritta sopra.

Fino al 50% dei pazienti trattati con MabThera ha presentato reazioni correlate alla somministrazione negli studi clinici. Le reazioni verificatesi entro 24 ore dalla somministrazione dell'iniezione sottocutanea consistevano principalmente in eritema, prurito, rash e reazioni al sito di iniezione, quali

dolore, gonfiore e rossore, e sono state generalmente di intensità lieve o moderata (grado 1 o 2) e di natura transitoria (vedere paragrafo 4.8).

Le reazioni cutanee locali sono state molto comuni nei pazienti trattati con MabThera formulazione sottocutanea negli studi clinici. I sintomi comprendevano dolore, gonfiore, indurimento, emorragia, eritema, prurito e rash (vedere paragrafo 4.8). Alcune reazioni cutanee locali sono insorte dopo più di 24 ore dalla somministrazione sottocutanea di MabThera. La maggior parte delle reazioni cutanee locali osservate a seguito della somministrazione di MabThera formulazione sottocutanea è stata di intensità lieve o moderata e si è risolta senza un trattamento specifico.

Prima di iniziare le iniezioni sottocutanee di MabThera, a tutti i pazienti deve sempre essere preventivamente somministrata una dose piena di MabThera mediante infusione endovenosa, utilizzando MabThera formulazione endovenosa. Di norma, il rischio più elevato di sviluppare una reazione correlata alla somministrazione è stato osservato al ciclo uno. Iniziare la terapia con un'infusione endovenosa di MabThera permetterà una migliore gestione delle reazioni alla somministrazione, rallentando o interrompendo l'infusione endovenosa.

Nel caso in cui i pazienti non possano essere trattati con una dose piena di MabThera mediante infusione endovenosa prima del passaggio all'altra formulazione, questi dovranno continuare i cicli di trattamento successivi con MabThera formulazione endovenosa finché non sarà loro somministrata con successo una dose piena per via endovenosa. Pertanto, il passaggio a MabThera formulazione sottocutanea può avvenire soltanto al secondo ciclo di trattamento o a quelli successivi.

Come per la formulazione endovenosa, MabThera formulazione sottocutanea deve essere somministrato in un ambiente con immediata disponibilità di apparecchiature per la rianimazione e sotto l'attenta supervisione di un operatore sanitario esperto. La premedicazione con un farmaco antipiretico/analgesico e un antistaminico deve sempre essere somministrata prima di ogni dose di MabThera formulazione sottocutanea. Deve essere presa in considerazione anche la premedicazione con glucocorticoidi.

Dopo la somministrazione sottocutanea di MabThera i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno 15 minuti. Nei pazienti maggiormente a rischio di reazioni di ipersensibilità può risultare opportuno un periodo di osservazione più lungo.

I pazienti devono essere informati che devono rivolgersi immediatamente al proprio medico curante qualora in qualsiasi momento dopo la somministrazione del medicinale sviluppino sintomi suggestivi di ipersensibilità severa o sindrome da rilascio di citochine.

Patologie cardiache

Nei pazienti trattati con MabThera si sono verificati casi di angina pectoris, aritmia cardiaca come flutter atriale e fibrillazione, insufficienza cardiaca e/o infarto del miocardio. Pertanto, i pazienti con anamnesi di malattia cardiaca e/o chemioterapia cardiotossica devono essere attentamente monitorati.

Tossicità ematologiche

Sebbene MabThera non sia mielosoppressivo in monoterapia, deve essere posta particolare attenzione nel considerare il trattamento di pazienti con neutrofili $< 1,5 \times 10^9/L$ e/o con conta delle piastrine $< 75 \times 10^9/L$, poiché per questo tipo di popolazione si ha una limitata esperienza clinica. MabThera formulazione endovenosa è stato utilizzato in 21 pazienti che avevano effettuato trapianto di midollo osseo autologo e in altri gruppi a rischio con una presumibile ridotta funzionalità midollare senza indurre mielotossicità.

Durante la terapia con MabThera deve essere eseguita regolarmente la conta ematica completa, inclusa la conta dei neutrofili e delle piastrine.

Infezioni

Durante la terapia con MabThera possono manifestarsi infezioni gravi, anche fatali (vedere paragrafo 4.8). MabThera non deve essere somministrato a pazienti con infezioni attive severe (ad es. tubercolosi, sepsi e infezioni opportunistiche, vedere paragrafo 4.3).

I medici devono essere cauti quando prendono in considerazione l'uso di MabThera in pazienti con anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche o con condizioni di salute basali che possono ulteriormente predisporre i pazienti verso infezioni gravi (vedere paragrafo 4.8).

Casi di riattivazione di epatite B sono stati riportati in pazienti che hanno ricevuto MabThera formulazione endovenosa, incluse segnalazioni di epatite fulminante ad esito fatale. La maggior parte di questi pazienti era anche esposta a chemioterapia citotossica.

Prima di iniziare il trattamento con MabThera, in tutti i pazienti deve essere effettuato lo screening del virus dell'epatite B (HBV) e dovrebbe almeno includere il dosaggio dell'HBsAg e dell'HBcAb. Questi tests possono poi essere integrati con altri marcatori appropriati secondo le linee guida locali. I pazienti con infezione attiva di epatite B non devono essere trattati con MabThera. I pazienti con sierologia positiva per epatite B (sia HBsAg che HBcAb) devono essere valutati da un clinico epatologo e devono essere monitorati e seguiti secondo gli standard clinici locali per prevenire la riattivazione dell'epatite B.

Casi molto rari di PML sono stati riportati durante l'uso successivo alla commercializzazione di MabThera nel LNH (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei pazienti aveva ricevuto rituximab in associazione a chemioterapia o come parte di un programma trapiantologico con cellule staminali ematopoietiche.

Casi di meningoencefalite enterovirale inclusi casi fatali sono stati registrati dopo il trattamento con rituximab.

Test sierologici per le infezioni falsi negativi

A causa del rischio di test sierologici falsi negativi per le infezioni, per i pazienti che presentano sintomi indicativi di malattie infettive rare, ad es., virus West Nile e neuroborreliosi, devono essere considerati strumenti diagnostici.

Immunizzazione

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi, in seguito alla terapia con MabThera, non è stata studiata per pazienti con LNH e non si raccomanda la vaccinazione con vaccini con virus vivo. I pazienti trattati con MabThera possono ricevere vaccinazioni con virus non vivo; tuttavia, le percentuali di risposta ai vaccini con virus non vivo possono essere ridotte. In uno studio non randomizzato, pazienti con LNH a basso grado recidivato che hanno ricevuto MabThera formulazione endovenosa in monoterapia quando confrontati con controlli non trattati di volontari sani hanno presentato un tasso di risposta inferiore alla vaccinazione con antigeni di richiamo del tetano (16% rispetto a 81%) e neoantigeni Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4% rispetto a 69% quando valutati per un aumento del titolo anticorpale > 2 volte).

La media dei titoli anticorpali pre-terapeutici contro un pannello di antigeni (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, parotite, rosolia, varicella) è stata mantenuta per almeno 6 mesi dopo il trattamento con MabThera.

Reazioni cutanee

Sono state segnalate reazioni cutanee severe quali la necrolisi epidermica tossica (Sindrome di Lyell) e la sindrome di Stevens-Johnson, alcune ad esito fatale (vedere paragrafo 4.8). In caso di tali eventi, correlabili all'uso di MabThera, il trattamento deve essere interrotto definitivamente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Al momento si hanno dati limitati sulla possibile interazione di farmaci con MabThera.

La co-somministrazione con MabThera non sembra avere un effetto sulla farmacocinetica di fludarabina o ciclofosfamide. In aggiunta, non c'è un apparente effetto di fludarabina e ciclofosfamide sulla farmacocinetica di MabThera.

I pazienti che hanno sviluppato anticorpi umani anti-proteine murine (HAMA) o anticorpi anti-farmaco (ADA) possono avere reazioni allergiche o di ipersensibilità quando vengono trattati con altri anticorpi monoclonali diagnostici o terapeutici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contraccezione maschile e femminile

Dato che rituximab ha un lungo tempo di ritenzione nei pazienti con deplezione di cellule B, le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci nel corso del trattamento e fino a 12 mesi dal trattamento con MabThera.

Gravidanza

È noto che le immunoglobuline IgG oltrepassano la barriera placentare.

I livelli di cellule B nei neonati umani in seguito a esposizione materna a MabThera non sono stati valutati nel corso degli studi clinici. Non ci sono dati adeguati e ben controllati di studi su donne in gravidanza, tuttavia in neonati nati da madri esposte a MabThera durante la gravidanza sono state riportate transitoria deplezione delle cellule-B e linfocitopenia. Effetti simili sono stati osservati negli studi sull'animale (vedere paragrafo 5.3). Per questo motivo MabThera non deve essere somministrato a donne in gravidanza salvo nel caso in cui il possibile beneficio superi il potenziale rischio.

Allattamento

Dati limitati sull'escrezione di rituximab nel latte materno suggeriscono concentrazioni molto basse di rituximab nel latte (dose relativa per lattanti inferiore allo 0,4%). Pochi casi di follow-up di lattanti allattati con latte materno descrivono la crescita normale e lo sviluppo fino a 2 anni d'età. Tuttavia, poiché questi dati sono limitati e i risultati a lungo termine sui lattanti allattati con latte materno rimangono sconosciuti, l'allattamento non è raccomandato durante il trattamento con rituximab e in modo ottimale nei 6 mesi successivi al trattamento con rituximab.

Fertilità

Dagli studi sull'animale non sono emersi effetti nocivi di rituximab o della ialuronidasi ricombinante umana (rHuPH20) sugli organi riproduttivi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti di MabThera sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari, anche se l'attività farmacologica e le reazioni avverse ad oggi riportate suggeriscono che MabThera non altera, o altera in modo trascurabile, la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le informazioni fornite in questo paragrafo riguardano l'uso di MabThera in oncologia. Per informazioni relative alle indicazioni autoimmuni, fare riferimento all'RCP di MabThera formulazione endovenosa.

Riassunto del profilo di sicurezza

Durante il programma di sviluppo clinico il profilo di sicurezza di MabThera formulazione sottocutanea era sovrapponibile a quello della formulazione endovenosa, ad eccezione delle reazioni cutanee locali.

Le reazioni cutanee locali, incluse reazioni al sito di iniezione sono state molto comuni nei pazienti trattati con MabThera formulazione sottocutanea. Nello studio di fase III SABRINA (BO22334) sono state segnalate reazioni cutanee locali sin nel 20% dei pazienti trattati con MabThera formulazione sottocutanea. Le reazioni cutanee locali più comuni osservate nel braccio trattato con MabThera formulazione sottocutanea sono state eritema al sito di iniezione (13%), dolore al sito di iniezione (7%) ed edema al sito di iniezione (4%). Gli eventi osservati a seguito della somministrazione sottocutanea erano di grado lieve o moderato, ad eccezione di un paziente che ha riportato una reazione cutanea locale di grado 3 di intensità (rash al sito di iniezione) a seguito della prima somministrazione di MabThera formulazione sottocutanea (Ciclo 2). Le reazioni cutanee locali di qualsiasi grado osservate nel braccio trattato con MabThera formulazione sottocutanea sono state più frequenti durante il primo ciclo di somministrazione sottocutanea (Ciclo 2), e a seguire dal secondo ciclo, l'incidenza si è ridotta con le iniezioni successive.

Reazioni avverse riportate nell'uso di MabThera formulazione sottocutanea

Il rischio di reazioni acute correlate alla somministrazione di MabThera formulazione sottocutanea è stato valutato in due studi clinici in aperto condotti su pazienti affetti da linfoma follicolare durante la fase di induzione e di mantenimento (SABRINA/BO22334) e durante la sola fase di mantenimento (SparkThera/BP22333). Nello studio SABRINA sono state segnalate reazioni severe correlate alla somministrazione (grado ≥ 3) in due pazienti (2%) a seguito della somministrazione di MabThera formulazione sottocutanea. Questi eventi sono stati rash al sito di iniezione e secchezza delle fauci di grado 3.

Nello studio SparkThera non sono state segnalate reazioni severe correlate alla somministrazione.

Reazioni avverse riportate nell'uso di MabThera formulazione endovenosa

Esperienza clinica nel linfoma non-Hodgkin e nella leucemia linfatica cronica

Il profilo di sicurezza globale di MabThera nel linfoma non-Hodgkin e nella LLC si basa su dati di pazienti in studi clinici e sulla sorveglianza post-marketing. Questi pazienti sono stati trattati con MabThera in monoterapia (come trattamento di induzione o come trattamento di mantenimento post-induzione) o in associazione a chemioterapia.

Le reazioni avverse osservate più frequentemente in pazienti che hanno ricevuto MabThera sono state le reazioni correlate all'infusione, che sono avvenute nella maggior parte dei pazienti durante la prima infusione. L'incidenza di sintomi correlati all'infusione diminuisce significativamente con le successive infusioni ed è meno dell'1% dopo otto dosi di MabThera.

Gli eventi infettivi (soprattutto batterici e virali) si sono verificati nel 30-55% circa dei pazienti con LNH trattati in studi clinici e nel 30-50% dei pazienti con LLC trattati in studi clinici.

Le reazioni avverse gravi più frequentemente riportate o osservate sono state:

- Reazioni correlate all'infusione (incluse sindrome da rilascio di citochine e sindrome da lisi tumorale, vedere paragrafo 4.4).
- Infezioni (vedere paragrafo 4.4).
- Disordini cardiovascolari (vedere paragrafo 4.4).

Altre reazioni avverse gravi segnalate includono la riattivazione di epatite B e la PML (vedere paragrafo 4.4).

Le frequenze delle reazioni avverse segnalate con MabThera in monoterapia o in associazione a chemioterapia sono riassunte nella tabella 1. La frequenza è definita come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$) e non note (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Le reazioni avverse identificate solo durante la sorveglianza successivamente all'immissione in commercio e per le quali non è possibile stimare una frequenza, sono elencate alla voce frequenza "non nota"; vedere note a piè di pagina.

Elenco delle reazioni avverse sotto forma di tabella

Tabella 1 Reazioni avverse segnalate negli studi clinici o durante la sorveglianza successivamente all'immissione in commercio in pazienti con LNH e LLC trattati con MabThera in monoterapia/mantenimento o in associazione a chemioterapia

Classificazione e per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Infezioni e infestazioni	infezioni batteriche, infezioni virali, +bronchite	sepsi, +infezione polmonar, +infezione febbrile, +herpes zoster, +infezioni delle vie respiratorie, infezioni micotiche, infezioni a eziologia sconosciuta, +bronchite acuta, +sinusite, epatite B ¹		infezioni virali gravi ²		meningoencefalite e enterovirale ^{2,3}
Patologie del sistema emolinfopoietico	neutropenia, leucopenia, +neutropenia febbrile, +trombocitopenia	anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	disturbi della coagulazione, anemia aplastica, anemia emolitica, linfadenopatia		aumento transitorio nel siero del livello delle IgM ⁴	neutropenia tardiva ⁴
Disturbi del sistema immunitario	reazioni correlate a infusione ⁵ , angioedema	ipersensibilità		anafilassi	sindrome da lisi tumorale, sindrome da rilascio di citochine ⁵ , malattia da siero	trombocitopenia acuta reversibile correlata a infusione ⁵
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		iperglicemia, calo ponderale, edema periferico, edema della faccia, LDH aumentata, ipocalcemia				
Disturbi psichiatrici			depressione, nervosismo			

Classificazione e per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema nervoso		parestesia, ipoestesia, agitazione, insonnia, vasodilatazione, capogiro, ansia	disgeusia		neuropatia periferica, paralisi del nervo facciale ⁶	neuropatia cranica, perdita di altri sensi ⁶
Patologie dell'occhio		disturbo della lacrimazione, congiuntivite			perdita severa della vista ⁶	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		tinnito, dolore all'orecchio				perdita dell'udito ⁶
Patologie cardiache		+infarto del miocardio ^{5,7} , aritmia, +fibrillazione atriale, tachicardia, +disturbo cardiaco	+insufficienza ventricolare sinistra, +tachicardia sopraventricolare, +tachicardia ventricolare, +angina, +ischemia miocardica, bradicardia	disordini cardiaci severi ^{5,7}	insufficienza cardiaca ^{5,7}	
Patologie vascolari		ipertensione, ipotensione ortostatica, ipotensione			vasculite (soprattutto cutanea), vasculite leucocitoclastica	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		broncospasmo ⁵ , malattia respiratoria, dolore toracico, dispnea, tosse aumentata, rinite	asma, bronchiolite obliterante, malattia polmonare, ipossia	pneumopatia interstiziale ⁸	insufficienza respiratoria ⁵	infiltrazione polmonare
Patologie gastrointestinali	nausea	vomito, diarrea, dolore addominale, disfagia, stomatite, stipsi, dispepsia, anoressia, irritazione della gola	dilatazione addominale		perforazione gastrointestinale ⁸	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	prurito, eruzione cutanea, +alopecia	orticaria, sudorazione, sudorazioni notturne, +disordini della cute			reazioni cutanee bollose severe, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell) ⁸	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		ipertonica, mialgia, artralgia, dolore dorsale, dolore al collo, dolore				

Classificazione e per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie renali e urinarie					insufficienza renale ⁵	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	febbre, brividi, astenia, cefalea	dolore tumorale, rossore, malessere, sindrome da freddo, ⁺ stanchezza, ⁺ tremore, ⁺ insufficienza multi-organo ⁵	dolore in sede di infusione			
Esami diagnostici	livelli di IgG ridotti					
<p>Per ciascuna voce, la frequenza si è basata sulle reazioni di qualsiasi grado (da lieve a severa) ad eccezione delle voci contrassegnate con “+” dove la frequenza si è basata solo sulle reazioni severe (≥ grado 3 secondo i criteri di tossicità comuni NCI). È riportata solo la frequenza più elevata osservata negli studi.</p> <p>¹ Include riattivazione e infezioni primarie; frequenza basata sul regime R-FC nella LLC recidiva/refrattaria.</p> <p>² Vedere anche il sottostante paragrafo “Infezioni”.</p> <p>³ Osservate durante la sorveglianza successivamente all’immissione in commercio.</p> <p>⁴ Vedere anche il sottostante paragrafo “Reazioni avverse ematologiche”.</p> <p>⁵ Vedere anche il sottostante paragrafo riguardante le reazioni avverse correlate all’infusione. Raramente riportati casi fatali.</p> <p>⁶ Segni e sintomi di neuropatia dei nervi cranici. Si è manifestata in tempi diversi fino a diversi mesi dal completamento della terapia con MabThera.</p> <p>⁷ Osservate soprattutto in pazienti con precedenti patologie cardiache e/o chemioterapia cardi tossica e sono state soprattutto associate a reazioni all’infusione.</p> <p>⁸ Inclusi casi fatali.</p>						

I seguenti termini sono stati riportati come reazioni avverse durante gli studi clinici, tuttavia, sono stati riportati con un’incidenza simile o inferiore nei bracci MabThera rispetto ai bracci di controllo: tossicità ematologica, infezione neutropenica, infezioni del tratto urinario, disturbi del sensorio, piressia.

Segni e sintomi suggestivi di una reazione correlata all’infusione sono stati segnalati in oltre il 50% dei pazienti in studi clinici con MabThera formulazione endovenosa e sono stati osservati soprattutto durante la prima infusione, generalmente nelle prime una o due ore. Questi sintomi comprendevano soprattutto febbre, brividi e rigor. Altri sintomi includevano rossore, angioedema, broncospasmo, vomito, nausea, orticaria/eruzione cutanea, astenia, cefalea, irritazione della gola, rinite, prurito, dolore, tachicardia, ipertensione, ipotensione, dispnea, dispepsia, astenia e sintomi della sindrome da lisi tumorale. Reazioni gravi correlate all’infusione (come broncospasmo, ipotensione) si sono manifestate fino al 12% dei casi. Ulteriori reazioni segnalate in alcuni casi sono state infarto del miocardio, fibrillazione atriale, edema polmonare e trombocitopenia acuta reversibile. Esacerbazione di condizioni cardiache preesistenti come angina pectoris o insufficienza cardiaca congestizia oppure disordini cardiaci severi (insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, fibrillazione atriale), edema polmonare, insufficienza multi-organo, sindrome da lisi tumorale, sindrome da rilascio di citochine, insufficienza renale e insufficienza respiratoria sono state segnalate con una frequenza inferiore o sconosciuta. L’incidenza di sintomi correlati all’infusione è sostanzialmente ridotta con le infusioni endovenose successive ed è < 1% dei pazienti, all’ottavo ciclo di trattamento contenente MabThera.

Descrizione di una selezione di reazioni avverse

Infezioni

MabThera induce deplezione delle cellule B nel 70-80% circa dei pazienti, ma questo evento è stato associato ad una diminuzione delle immunoglobuline sieriche solo in una minoranza di pazienti.

Infezioni localizzate da candida così come da Herpes zoster sono state riportate con un’incidenza più elevata nel braccio contenente MabThera in studi randomizzati. Infezioni severe sono state riportate nel 4% circa dei pazienti trattati con MabThera in monoterapia. Frequenze più elevate di tutte le

infezioni, incluse infezioni di grado 3 o 4, sono state osservate durante il trattamento di mantenimento con MabThera fino a 2 anni se confrontate con l'osservazione. Non si è verificata tossicità cumulativa in termini di infezioni riportate nel periodo di trattamento della durata di 2 anni. Inoltre, durante il trattamento con MabThera sono state riportate altre infezioni virali gravi, sia nuove, che riattivate o esacerbate, alcune delle quali sono state fatali. La maggior parte dei pazienti aveva ricevuto MabThera in associazione alla chemioterapia o come parte di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Esempi di queste infezioni virali gravi sono infezioni causate da herpes virus (Citomegalovirus, Virus Varicella Zoster e Herpes Simplex), JC virus (PML), enterovirus (meningoencefalite) e virus dell'epatite C (vedere paragrafo 4.4). Durante gli studi clinici sono stati anche riportati casi di PML ad esito fatale che si sono verificati dopo la progressione della malattia e il ritrattamento. Sono stati riportati casi di riattivazione di epatite B, la maggior parte dei quali si sono verificati in soggetti che hanno ricevuto MabThera in associazione a chemioterapia citotossica. Si è osservata progressione del sarcoma di Kaposi in pazienti esposti a MabThera con sarcoma di Kaposi preesistente. Questi casi si sono verificati in indicazioni non approvate e la maggior parte dei pazienti era HIV positiva.

Reazioni avverse ematologiche

Negli studi clinici con impiego di MabThera in monoterapia somministrato per 4 settimane, anomalie ematologiche si sono verificate in una minoranza di pazienti e sono state generalmente lievi e reversibili. Neutropenia severa (grado 3/4) è stata riportata nel 4,2% dei pazienti, anemia nell'1,1% e trombocitopenia nell'1,7%. Durante il trattamento di mantenimento con MabThera fino a 2 anni, leucopenia (5% vs 2%, grado 3/4) e neutropenia (10% vs 4%, grado 3/4) sono state riportate con un'incidenza più elevata rispetto all'osservazione. L'incidenza di trombocitopenia è stata bassa (< 1%, grado 3/4) e non è stata differente tra i bracci di trattamento. Durante i cicli di trattamento negli studi con MabThera in associazione a chemioterapia, leucopenia di grado 3/4 (R-CHOP 88% vs CHOP 79%) e neutropenia (R-CVP 24% vs CVP 14%; R-CHOP 97% vs CHOP 88%) sono state riportate generalmente con frequenze più elevate rispetto alla chemioterapia da sola. Tuttavia, l'incidenza più elevata di neutropenia in pazienti trattati con MabThera e chemioterapia non è stata associata ad una maggiore incidenza di infezioni e infestazioni se confrontata con pazienti trattati con la sola chemioterapia. Non sono state riportate differenze nell'incidenza di anemia. Sono stati riportati alcuni casi di neutropenia tardiva che si sono verificati più di quattro settimane dopo l'ultima infusione di MabThera.

Negli studi condotti con MabThera in pazienti affetti da macroglobulinemia di Waldenström, dopo l'inizio del trattamento è stato osservato un incremento transitorio dei livelli sierici di IgM, che può essere associato a iperviscosità e sintomi correlati. L'aumento transitorio delle IgM ritorna generalmente entro 4 mesi almeno al livello basale.

Reazioni avverse cardiovascolari

Negli studi clinici con MabThera in monoterapia sono state segnalate reazioni cardiovascolari nel 18,8% dei pazienti con ipotensione e ipertensione quali eventi più frequentemente riportati. Durante l'infusione sono stati riportati casi di aritmia di grado 3 o 4 (incluse tachicardia ventricolare e sopraventricolare) e angina pectoris. Durante il trattamento di mantenimento, l'incidenza di disturbi cardiaci di grado 3/4 è stata paragonabile tra i pazienti trattati con MabThera e l'osservazione. Eventi cardiaci sono stati riportati come reazioni avverse gravi (inclusi fibrillazione atriale, infarto del miocardio, insufficienza ventricolare sinistra e ischemia del miocardio) nel 3% dei pazienti trattati con MabThera rispetto a < 1% dell'osservazione. Negli studi di valutazione di MabThera in associazione a chemioterapia, l'incidenza di aritmie cardiache di grado 3 e 4, soprattutto aritmie sopraventricolari come la tachicardia e il flutter/fibrillazione atriali, è stata più elevata nel gruppo R-CHOP (14 pazienti, 6,9%) rispetto al gruppo CHOP (3 pazienti, 1,5%). Tutte queste aritmie si sono verificate nel contesto dell'infusione di MabThera o sono state associate a condizioni predisponenti quali febbre, infezione, infarto acuto del miocardio o patologia respiratoria e cardiovascolare preesistente. Non è stata osservata differenza tra il gruppo R-CHOP e CHOP in termini di incidenza di altri eventi cardiaci di grado 3 e 4, inclusi insufficienza cardiaca, patologia del miocardio e manifestazioni di coronaropatia.

Apparato respiratorio

Sono stati riportati casi di malattia polmonare interstiziale, alcuni con esito fatale.

Disordini neurologici

Durante il periodo di trattamento (fase del trattamento di induzione comprendente R-CHOP per un massimo di otto cicli), quattro pazienti (2%) trattati con R-CHOP, tutti con fattori di rischio cardiovascolare, hanno manifestato incidenti tromboembolici cerebrovascolari durante il primo ciclo di trattamento. Non c'è stata differenza tra i gruppi di trattamento in termini di incidenza di altri eventi tromboembolici. Al contrario, tre pazienti (1,5%) hanno manifestato eventi cerebrovascolari nel gruppo CHOP, i quali si sono manifestati tutti durante il periodo di follow-up.

Sono stati riportati casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)/sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS). I segni e i sintomi includevano disturbi visivi, cefalea, convulsioni e alterazioni dello stato mentale, con o senza ipertensione associata. La diagnosi di PRES/RPLS richiede conferma con *imaging* cerebrale. I casi riportati presentavano fattori di rischio riconosciuti per PRES/RPLS, inclusi il concomitante stato di malattia del paziente, ipertensione, terapia immunosoppressiva e/o chemioterapia.

Patologie gastrointestinali

È stata osservata perforazione gastrointestinale che in alcuni casi ha portato al decesso in pazienti che ricevevano MabThera per il trattamento del linfoma non-Hodgkin. Nella maggior parte di questi casi, MabThera era somministrato con la chemioterapia.

Livelli di IgG

Nello studio clinico che ha valutato MabThera nel trattamento di mantenimento nel linfoma follicolare recidivato/refrattario, la mediana dei livelli di IgG era sotto il limite inferiore di normalità (LLN) (< 7 g/L) dopo il trattamento di induzione sia nel gruppo di osservazione che nel gruppo MabThera. Nel gruppo di osservazione, la mediana dei livelli di IgG è aumentata successivamente sopra il LLN, ma è rimasta costante nel gruppo MabThera. La percentuale di pazienti con livelli di IgG sotto il LLN era del 60% circa nel gruppo MabThera nei 2 anni del periodo di trattamento, mentre è diminuita nel gruppo di osservazione (36% dopo 2 anni).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Sono stati segnalati molto raramente casi di necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell) e sindrome di Stevens Johnson, alcuni ad esito fatale.

Sottopopolazioni di pazienti - MabThera in monoterapia

Anziani (età pari o superiore a 65 anni):

L'incidenza di reazioni avverse di tutti i gradi e di grado 3/4 è stata simile nei pazienti anziani rispetto a pazienti più giovani (età inferiore a 65 anni).

Malattia bulky:

Si è verificata un'incidenza più elevata di reazioni avverse di grado 3/4 in pazienti con malattia bulky rispetto a pazienti senza malattia bulky (25,6% vs 15,4%). L'incidenza di reazioni avverse di ogni grado è stata simile in questi due gruppi.

Ritrattamento:

La percentuale di pazienti che hanno riportato reazioni avverse durante il ritrattamento con ulteriori cicli di MabThera è stata simile alla percentuale di pazienti che hanno riportato reazioni avverse durante l'esposizione iniziale (reazioni avverse di ogni grado e di grado 3/4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Dagli studi clinici condotti sull'uomo è disponibile un'esperienza limitata con dosi di MabThera formulazione endovenosa superiori rispetto alla dose approvata. La più alta dose di MabThera per via endovenosa testata finora nell'uomo è 5000 mg (2250 mg/m²), sperimentata in uno studio a dosi incrementali condotto su pazienti con leucemia linfatica cronica. Non sono stati identificati ulteriori segnali di sicurezza.

I pazienti che manifestano sintomi di un sovradosaggio devono interrompere immediatamente l'infusione ed essere sottoposti a un attento monitoraggio.

Nello studio SABRINA (BO22334) condotto con MabThera formulazione sottocutanea in tre pazienti è stata accidentalmente somministrata per via endovenosa la formulazione sottocutanea di rituximab fino a una dose massima di 2780 mg senza effetti indesiderati.

I pazienti che manifestano sintomi di un sovradosaggio o subiscono un errore terapeutico devono essere attentamente monitorati.

Successivamente alla commercializzazione sono stati riportati cinque casi di sovradosaggio di MabThera. Tre di questi non hanno riportato eventi avversi. I due eventi avversi che sono stati riportati erano sintomi simil-influenzali, con una dose di 1,8 g di rituximab e insufficienza respiratoria ad esito fatale, con una dose da 2 g di rituximab.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali e coniugati farmaco-anticorpo, codice ATC: L01FA01.

MabThera formulazione sottocutanea contiene ialuronidasi ricombinante umana (rHuPH20), un enzima utilizzato per aumentare la dispersione e l'assorbimento dei farmaci somministrati in concomitanza per via sottocutanea.

Meccanismo d'azione

Rituximab si lega in modo specifico all'antigene transmembranico CD20, una fosfoproteina non glicosilata, che si trova sui linfociti pre-B e sui linfociti B maturi. L'antigene viene espresso su >95% di tutti i linfomi non-Hodgkin a cellule B.

Il CD20 si ritrova nelle cellule B normali e neoplastiche, ma non sulle cellule staminali emopoietiche, sulle cellule pro-B, sulle plasmacellule normali o su altri tessuti normali. L'antigene non viene internalizzato dopo legame con l'anticorpo e non viene rilasciato dalla superficie cellulare. Il CD20 non circola nel sangue come antigene libero e quindi non compete con il legame degli anticorpi.

Il dominio Fab di rituximab si lega all'antigene CD20 sui linfociti B e il dominio Fc può attivare le funzioni effettrici del sistema immunitario con lo scopo di provocare la lisi delle cellule B. I meccanismi possibili della lisi cellulare mediata dall'effettore comprendono la citotossicità complemento-dipendente (CDC) attraverso il legame con il C1q e la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) mediata da uno o più recettori Fcγ sulla superficie di granulociti, macrofagi e cellule NK. È stato anche dimostrato che il legame di rituximab all'antigene CD20 sui linfociti B induce la morte cellulare per apoptosi.

Effetti farmacodinamici

La conta delle cellule B periferiche è scesa al di sotto dei valori normali successivamente alla somministrazione della prima dose di MabThera. Nei pazienti trattati per tumori ematologici il

ripristino delle cellule B è iniziato entro 6 mesi dal trattamento e generalmente è ritornato ai livelli di normalità entro 12 mesi dopo il completamento della terapia, sebbene in alcuni pazienti il recupero possa essere più lungo (con una mediana di recupero pari a fino 23 mesi dopo la terapia di induzione). Nei pazienti con artrite reumatoide, la deplezione immediata delle cellule B nel sangue periferico è stata osservata in seguito a due infusioni da 1000 mg ciascuna di MabThera, separate da un intervallo di 14 giorni. La conta periferica delle cellule B inizia ad aumentare dalla Settimana 24 e segnali di ripopolamento si osservano nella maggior parte dei pazienti entro la Settimana 40, sia quando MabThera è somministrato in monoterapia, sia quando è somministrato in associazione a metotrexato.

Efficacia e sicurezza clinica

Efficacia e sicurezza clinica di MabThera formulazione sottocutanea nel linfoma non-Hodgkin

L'efficacia e la sicurezza clinica di MabThera formulazione sottocutanea nel linfoma non-Hodgkin si basano sui dati ottenuti da uno studio di fase III (SABRINA BO22334) condotto su pazienti affetti da linfoma follicolare e da uno studio di fase Ib di determinazione/conferma della dose (SparkThera BP22333) condotto su pazienti affetti da linfoma follicolare. I risultati dello studio BP22333 sono illustrati nel paragrafo 5.2.

Studio BO22334 (SABRINA)

È stato condotto uno studio clinico di fase III, a due stadi, in aperto, controllato, randomizzato, multicentrico e internazionale su pazienti affetti da linfoma follicolare precedentemente non trattato per studiare la non inferiorità del profilo farmacocinetico, nonché l'efficacia e la sicurezza di MabThera formulazione sottocutanea in associazione a regime CHOP o CVP rispetto a MabThera formulazione endovenosa in associazione a regime CHOP o CVP.

L'obiettivo del primo stadio era determinare la dose di rituximab s.c. che risultasse con livelli di C_{trough} sierica di MabThera formulazione sottocutanea sovrapponibili rispetto a MabThera formulazione endovenosa, quando somministrata come parte del trattamento di induzione ogni 3 settimane (vedere paragrafo 5.2). Nello stadio 1 sono stati arruolati pazienti affetti da linfoma follicolare (LF) CD20-positivo di grado 1, 2 o 3a precedentemente non trattati (n=127).

L'obiettivo dello stadio 2 era fornire ulteriori dati di efficacia e sicurezza relativi all'impiego di rituximab per via sottocutanea rispetto a rituximab per via endovenosa alla dose sottocutanea di 1400 mg definita nello stadio 1. Nello stadio 2 sono stati arruolati pazienti affetti da linfoma follicolare CD20-positivo di grado 1, 2 o 3a precedentemente non trattati (n=283).

Il disegno complessivo dello studio era identico per entrambi gli stadi e i pazienti sono stati randomizzati ai due gruppi di trattamento seguenti:

- MabThera formulazione sottocutanea (n=205): primo ciclo con MabThera formulazione endovenosa più 7 cicli di MabThera formulazione sottocutanea in associazione a chemioterapia CHOP o CVP, fino a 8 cicli, somministrati ogni 3 settimane. MabThera formulazione endovenosa è stato utilizzato alla dose standard di 375 mg/m² di superficie corporea. MabThera formulazione sottocutanea è stato somministrato a una dose fissa di 1400 mg. I pazienti che hanno ottenuto almeno una risposta parziale (PR) sono stati inclusi nella terapia di mantenimento con MabThera formulazione sottocutanea, somministrata una volta ogni 8 settimane per 24 mesi.
- MabThera formulazione endovenosa (n=205): 8 cicli di MabThera formulazione endovenosa in associazione a chemioterapia CHOP o CVP, fino a 8 cicli, somministrati ogni 3 settimane. MabThera formulazione endovenosa è stato utilizzato alla dose standard di 375 mg/m². I pazienti che hanno ottenuto almeno una PR sono stati inclusi nella terapia di mantenimento con MabThera formulazione endovenosa, somministrata una volta ogni 8 settimane per 24 mesi.

I risultati chiave di efficacia nell'analisi complessiva di 410 pazienti in stadio 1 e 2 dello studio SABRINA sono riportate nella tabella 2.

Tabella 2 Risultati di efficacia (Popolazione *Intent-To-Treat*) nello studio SABRINA (BO22334)

		Totale stadi 1 e 2 N = 410	
		Rituximab formulazione endovenosa (n=205)	Rituximab formulazione sottocutanea (n=205)
ORR^a	Stima puntuale	84,9% (n=174)	84,4% (n=173)
	IC al 95%	[79,2%,89,5%]	[78,7%,89,1%]
CRR^a	Stima puntuale	31,7% (n=65)	32,2% (n=66)
	IC al 95%	[25,4%, 38,6%]	[25,9%,39,1%]
PFS^b	Proporzione con evento di PFS	34,6% (n=71)	31,7% (n=65)
	Hazard ratio (IC al 95%)	0,90 [0,64%, 1,26%]	

ORR – Tasso di risposta globale

CRR – Tasso di risposta completa

PFS - Sopravvivenza libera da progressione (proporzione con evento, progressione della malattia/recidiva o morte per qualsiasi causa)

^a - alla fine dell'Induzione

^b - al momento dell'analisi finale (follow-up mediano di 58 mesi)

Le analisi esplorative hanno mostrato che i tassi di risposta tra i sottogruppi per BSA, chemioterapia e sesso non erano significativamente diversi rispetto a quelli osservati nella popolazione ITT.

Immunogenicità

I dati ottenuti dal programma di sviluppo clinico di MabThera formulazione sottocutanea indicano che la formazione di anticorpi anti-rituximab dopo somministrazione sottocutanea è paragonabile a quella osservata dopo somministrazione endovenosa. Nello studio SABRINA (BO22334) l'incidenza degli anticorpi anti-rituximab indotti/aumentati dalla terapia nel gruppo trattato con la formulazione sottocutanea è risultata bassa e sovrapponibile a quella osservata nel gruppo trattato con la formulazione endovenosa (rispettivamente 1,9% vs 2%). L'incidenza degli anticorpi anti-rHuPH20 indotti/aumentati dalla terapia è stata 8% nel gruppo trattato con la formulazione endovenosa rispetto a 15% nel gruppo trattato con la formulazione sottocutanea. e nessuno dei pazienti risultati positivi agli anticorpi anti-rHuPH20 è risultato positivo agli anticorpi neutralizzanti.

La percentuale complessiva di pazienti in cui è stata riscontrata la presenza di anticorpi anti-rHuPH20 è rimasta generalmente costante nel periodo di follow-up in entrambe le coorti. La rilevanza clinica dello sviluppo di anticorpi anti-rituximab o anti-rHuPH20 dopo il trattamento con MabThera formulazione sottocutanea non è nota.

La presenza di anticorpi anti-rituximab o anti-rHuPH20 non ha apparentemente determinato alcun impatto sulla sicurezza o sull'efficacia.

Efficacia e sicurezza clinica di MabThera concentrato per soluzione per infusione nel linfoma non-Hodgkin

Linfoma follicolare

Trattamento iniziale, in associazione a chemioterapia

In uno studio clinico in aperto, randomizzato 322 pazienti totali con linfoma follicolare precedentemente non trattati sono stati randomizzati a ricevere o chemioterapia CVP (ciclofosfamide 750 mg/m², vincristina 1,4 mg/m² fino a un massimo di 2 mg il Giorno 1 e prednisolone 40 mg/m²/die i Giorni 1-5) ogni 3 settimane per 8 cicli o MabThera 375 mg/m² in associazione a CVP (R-CVP). MabThera è stato somministrato il primo giorno di ogni ciclo di trattamento. In totale 321 pazienti (162 R-CVP, 159 CVP) hanno ricevuto la terapia e sono stati analizzati per l'efficacia. Il follow-up mediano dei pazienti era 53 mesi. R-CVP ha portato a un beneficio significativo rispetto a CVP per l'endpoint primario, cioè il tempo al fallimento del trattamento (27 mesi rispetto a 6,6 mesi, $p < 0,0001$, *log-rank test*). La percentuale di pazienti con risposta tumorale (CR, CRu, PR) è stata significativamente più elevata ($p < 0,0001$, test chi quadrato) nel gruppo R-CVP (80,9%) rispetto al gruppo CVP (57,2%). Il trattamento con R-CVP ha prolungato significativamente il tempo alla progressione di malattia o alla morte rispetto a CVP, rispettivamente 33,6 mesi e 14,7 mesi ($p < 0,0001$, *log-rank test*). La durata della risposta mediana è stata di 37,7 mesi nel gruppo R-CVP e di 13,5 mesi nel gruppo CVP ($p < 0,0001$, *log-rank test*).

La differenza tra i gruppi di trattamento riguardo la sopravvivenza globale ha evidenziato una differenza clinica significativa ($p=0,029$, *log-rank test* stratificato per centro): il tasso di sopravvivenza a 53 mesi è stato dell'80,9% per i pazienti nel gruppo R-CVP rispetto al 71,1% per i pazienti nel gruppo CVP.

Anche i risultati di altri tre studi randomizzati con impiego di MabThera in associazione a regimi di chemioterapia diversi da CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferone- α) hanno dimostrato miglioramenti significativi in termini di tassi di risposta, parametri dipendenti dal tempo e sopravvivenza globale. I risultati più importanti di tutti e quattro gli studi sono riassunti nella tabella 3.

Tabella 3 Riassunto dei risultati più importanti dei quattro studi randomizzati di fase III che hanno valutato il beneficio di MabThera con diversi regimi di chemioterapia nel linfoma follicolare

Studio	Trattamento, n	Mediana FU, mesi	ORR, %	CR, %	Mediana TTF/PFS/EFS, mesi	Tassi di OS, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Mediana TTP: 14,7 33,6 p < 0,0001	53 mesi 71,1 80,9 p = 0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Mediana TTF: 2,6 anni Non raggiunta p < 0,001	18 mesi 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Mediana PFS: 28,8 Non raggiunta p < 0,0001	48 mesi 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Mediana EFS: 36 Non raggiunta p < 0,0001	42 mesi 84 91 p = 0,029

EFS – Sopravvivenza libera da eventi.

TTP – Tempo alla progressione o al decesso.

PFS – Sopravvivenza libera da progressione.

TTF – Tempo al fallimento del trattamento.

Tassi di OS – Tassi di sopravvivenza all'epoca delle analisi.

Terapia di mantenimento

Linfoma follicolare precedentemente non trattato

In uno studio prospettico, in aperto, internazionale, multicentrico, di fase III, 1193 pazienti con linfoma follicolare avanzato non precedentemente trattato hanno ricevuto terapia di induzione con R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) o R-FCM (n=44), in base alla scelta dello sperimentatore. In totale 1078 pazienti hanno risposto alla terapia di induzione, dei quali 1018 sono stati randomizzati alla terapia di mantenimento con MabThera (n=505) o all'osservazione (n=513). I due gruppi di trattamento erano ben bilanciati riguardo le caratteristiche al basale e lo stato di malattia. Il trattamento di mantenimento con MabThera era costituito da una singola infusione di MabThera somministrata alla dose di 375 mg/m² di superficie corporea ogni 2 mesi fino a progressione di malattia o per un periodo massimo di 2 anni.

L'analisi primaria prespecifica è stata condotta a un tempo mediano di osservazione di 25 mesi dalla randomizzazione, la terapia di mantenimento con MabThera ha prodotto un miglioramento clinicamente rilevante e statisticamente significativo dell'endpoint primario della sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dallo sperimentatore rispetto all'osservazione in pazienti con linfoma follicolare non precedentemente trattati (tabella 4).

Un beneficio significativo dato dal trattamento di mantenimento con MabThera è stato osservato anche per gli endpoint secondari quali sopravvivenza libera da eventi (EFS), tempo al successivo trattamento anti-linfoma (TNLT), tempo alla successiva chemioterapia (TNCT) e tasso di risposta globale (ORR) nell'analisi primaria (tabella 4).

I dati ottenuti dal follow-up esteso di pazienti nello studio (follow-up mediano di 9 anni) hanno confermato il beneficio a lungo termine della terapia di mantenimento di MabThera in termini di PFS, EFS, TNLt e TNCT (tabella 4).

Tabella 4 Panoramica dei risultati di efficacia di mantenimento con MabThera vs osservazione all'analisi primaria definita dal protocollo e dopo 9 anni di follow-up mediano (analisi finale)

	Analisi primaria (FU mediano: 25 mesi)		Analisi finale (FU mediano: 9 anni)	
	Osservazione N=513	MabThera N=505	Osservazione N=513	MabThera N=505
Primario di efficacia				
Sopravvivenza libera da progressione (mediana)	NR	NR	4,06 anni	10,49 anni
log-rank valore di p	<0,0001		<0,0001	
rischio relativo (IC al 95%)	0,50 (0,39, 0,64)		0,61 (0,52, 0,73)	
riduzione di rischio	50%		39%	
Secondario di efficacia				
Sopravvivenza globale (mediana)	NR	NR	NR	NR
log-rank valore di p	0,7246		0,7948	
hazard ratio (IC al 95%)	0,89 (0,45, 1,74)		1,04 (0,77, 1,40)	
riduzione di rischio	11%		-6%	
Sopravvivenza libera da eventi (mediana)	38 mesi	NR	4,04 anni	9,25 anni
log-rank valore di p	<0,0001		<0,0001	
rischio relativo (IC al 95%)	0,54 (0,43, 0,69)		0,64 (0,54, 0,76)	
riduzione di rischio	46%		36%	
TNLt (mediana)	NR	NR	6,11 anni	NR
log-rank valore di p	0,0003		<0,0001	
rischio relativo (IC al 95%)	0,61 (0,46, 0,80)		0,66 (0,55, 0,78)	
riduzione di rischio	39%		34%	
TNCT (mediana)	NR	NR	9,32 anni	NR
log-rank valore di p	0,0011		0,0004	
rischio relativo (IC al 95%)	0,60 (0,44, 0,82)		0,71 (0,59, 0,86)	
riduzione di rischio	40%		39%	
Percentuale di risposta globale *	55%	74%	61%	79%
Test del chi-quadrato valore di p	<0,0001		<0,0001	
odds ratio (IC al 95%)	2,33 (1,73, 3,15)		2,43 (1,84, 3,22)	
Risposta completa (CR/CRu)	48%	67%	53%	72%
percentuale *	<0,0001		<0,0001	
Test del chi-quadrato valore di p	2,21 (1,65, 2,94)		2,34 (1,80, 3,03)	
odds ratio (IC al 95%)				

*al termine del mantenimento/osservazione; i risultati dell'analisi finale basati sulla mediana di follow-up di 73 mesi.

FU: follow-up; NR: non raggiungibile al tempo del *cut-off* clinico; TNCT: tempo al successivo trattamento chemioterapico; TNLt: tempo al successivo trattamento anti-linfoma.

Il trattamento di mantenimento con MabThera ha fornito un consistente beneficio in tutti i sottogruppi predefiniti testati: sesso (maschi, femmine), età (< 60 anni, ≥ 60 anni), punteggio FLIPI (≤ 1, 2 o ≥ 3), terapia di induzione (R-CHOP, R-CVP o R-FCM) e indipendentemente dalla qualità della risposta alla terapia di induzione (CR, CRu o PR). Analisi esplorative del beneficio del trattamento di mantenimento hanno mostrato un effetto meno pronunciato nei pazienti anziani (> 70 anni di età), tuttavia le dimensioni del campione erano ridotte.

Linfoma follicolare recidivato/refrattario

In uno studio prospettico, in aperto, internazionale, multicentrico, di fase III, 465 pazienti con linfoma follicolare recidivato/refrattario sono stati randomizzati in una prima fase alla terapia di induzione con

CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisolone; n=231) o MabThera più CHOP (R-CHOP, n=234). I due gruppi di trattamento erano ben bilanciati riguardo le caratteristiche e lo stato della malattia al basale. In totale 334 pazienti che hanno ottenuto una remissione completa o parziale dopo la terapia di induzione sono stati randomizzati in una seconda fase a terapia di mantenimento con MabThera (n=167) o a osservazione (n=167). Il trattamento di mantenimento con MabThera era costituito da una singola infusione di MabThera a 375 mg/m² di superficie corporea somministrata ogni 3 mesi fino alla progressione di malattia o per un periodo massimo di due anni.

L'analisi finale di efficacia ha incluso tutti i pazienti randomizzati in entrambe le parti dello studio. Dopo un tempo di osservazione mediano di 31 mesi per i pazienti randomizzati alla fase di induzione, R-CHOP ha migliorato significativamente la prognosi di pazienti con linfoma follicolare recidivato/refrattario rispetto a CHOP (vedere tabella 5).

Tabella 5 Fase di induzione: panoramica dei risultati di efficacia di CHOP vs R-CHOP (tempo di osservazione mediano pari a 31 mesi)

	CHOP	R-CHOP	Valore di p	Riduzione del rischio ¹⁾
Primario di efficacia				
ORR ²⁾	74%	87%	0,0003	NA
CR ²⁾	16%	29%	0,0005	NA
PR ²⁾	58%	58%	0,9449	NA

¹⁾ Le stime sono state calcolate con hazard ratio.

²⁾ Ultima risposta tumorale come valutata dallo sperimentatore. Il test statistico "primario" per "risposta" è stato il trend test di CR rispetto a PR vs non-risposta ($p < 0,0001$).

Abbreviazioni: NA, non disponibile; ORR: tasso di risposta globale; CR: risposta completa; PR: risposta parziale.

Per i pazienti randomizzati alla fase di mantenimento dello studio, il tempo di osservazione mediano è stato di 28 mesi dalla randomizzazione al mantenimento. Il trattamento di mantenimento con MabThera ha determinato un miglioramento clinico rilevante e statisticamente significativo dell'endpoint primario, la PFS (tempo dalla randomizzazione al mantenimento alla recidiva, alla progressione di malattia o al decesso), rispetto alla sola osservazione ($p < 0,0001$ *log-rank test*). La PFS mediana è stata di 42,2 mesi nel braccio di mantenimento con MabThera rispetto a 14,3 mesi nel braccio di osservazione. Usando l'analisi della regressione di Cox, il rischio di andare incontro a progressione di malattia o decesso si è ridotto del 61% con il trattamento di mantenimento con MabThera rispetto alla sola osservazione (IC al 95%: 45% - 72%). La stima di Kaplan-Meier del tasso di pazienti liberi da progressione a 12 mesi è stata del 78% nel gruppo di mantenimento con MabThera rispetto al 57% nel gruppo di osservazione. Un'analisi della sopravvivenza globale ha confermato il beneficio significativo del mantenimento con MabThera rispetto all'osservazione ($p = 0,0039$ *log-rank test*). Il trattamento di mantenimento con MabThera ha ridotto il rischio di morte del 56% (IC al 95%: 22% - 75%).

Tabella 6 Fase di mantenimento: panoramica dei risultati di efficacia di MabThera vs osservazione (tempo di osservazione mediano pari a 28 mesi)

Parametri di efficacia	Stima di Kaplan-Meier della mediana del tempo all'evento (mesi)			Riduzione del rischio
	Osservazione (n = 167)	MabThera (n = 167)	Log-Rank valore di p	
<i>Sopravvivenza libera da progressione (PFS)</i>	14,3	42,2	< 0,0001	61%
<i>Sopravvivenza globale</i>	NR	NR	0,0039	56%
<i>Tempo al successivo trattamento anti-linfoma</i>	20,1	38,8	< 0,0001	50%
<i>Sopravvivenza libera da malattia^a</i>	16,5	53,7	0,0003	67%
<i>Analisi dei sottogruppi PFS</i>				
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%
<i>OS</i>				
CHOP	NR	NR	0,0348	55%
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56%

NR: non raggiunto; ^a: applicabile solo a pazienti che ottengono una CR.

Il beneficio del trattamento di mantenimento con MabThera è stato confermato in tutti i sottogruppi analizzati indipendentemente dal regime di induzione (CHOP o R-CHOP) o dalla qualità di risposta al trattamento di induzione (CR o PR) (tabella 6). Il trattamento di mantenimento con MabThera ha prolungato significativamente la PFS mediana sia nei pazienti che hanno risposto alla terapia di induzione con CHOP (PFS mediana di 37,5 mesi rispetto a 11,6 mesi, $p < 0,0001$) sia in quelli che hanno risposto a induzione con R-CHOP (PFS mediana di 51,9 mesi rispetto a 22,1 mesi, $p = 0,0071$). Anche se i sottogruppi erano piccoli, il trattamento di mantenimento con MabThera ha determinato un beneficio significativo in termini di sopravvivenza globale, sia per i pazienti che hanno risposto a CHOP sia per quelli che hanno risposto a R-CHOP, sebbene sia richiesto un più lungo follow-up per confermare questa osservazione.

Linfoma non-Hodgkin diffuso a grandi cellule B

In uno studio randomizzato, in aperto un totale di 399 pazienti anziani (età compresa tra 60 e 80 anni) non precedentemente trattati, con linfoma diffuso a grandi cellule B, ha ricevuto cicli standard di chemioterapia CHOP (ciclofosfamide 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², vincristina 1,4 mg/m² fino ad un massimo di 2 mg somministrati il Giorno 1, e prednisolone 40 mg/m²/die somministrato i Giorni 1-5) ogni 3 settimane per otto cicli, o MabThera 375 mg/m² in associazione a CHOP (R-CHOP). MabThera è stato somministrato il primo giorno del ciclo di trattamento.

L'analisi finale di efficacia ha incluso tutti i pazienti randomizzati (197 CHOP, 202 R-CHOP) e aveva una mediana della durata di follow-up pari a circa 31 mesi. I due gruppi di trattamento erano ben bilanciati per quanto riguarda le caratteristiche e lo stato della malattia al basale. L'analisi finale ha confermato che il trattamento con R-CHOP è stato associato a un miglioramento clinicamente rilevante e statisticamente significativo nella durata della sopravvivenza libera da eventi (il parametro

di efficacia primario; dove gli eventi erano decesso, recidiva o progressione del linfoma, o inizio di un nuovo trattamento anti-linfoma) ($p = 0,0001$). La stima di Kaplan Meier della durata mediana della sopravvivenza libera da eventi è stata di 35 mesi nel braccio R-CHOP contro 13 mesi nel braccio CHOP, rappresentando una riduzione del rischio del 41%. A 24 mesi, la stima della sopravvivenza globale è stata del 68,2% nel braccio R-CHOP contro il 57,4% nel braccio CHOP. Una successiva analisi della durata della sopravvivenza globale, effettuata ad una durata mediana di follow-up di 60 mesi, ha confermato il beneficio del trattamento R-CHOP sul trattamento CHOP ($p = 0,0071$), rappresentando una riduzione del rischio del 32%.

L'analisi di tutti i parametri secondari (tassi di risposta, sopravvivenza libera da progressione, sopravvivenza libera da malattia, durata della risposta) ha verificato l'efficacia del trattamento con R-CHOP rispetto a CHOP. Il tasso di risposta completo dopo 8 cicli è stato del 76,2% nel gruppo R-CHOP e del 62,4% nel gruppo CHOP ($p = 0,0028$). Il rischio di progressione di malattia si è ridotto del 46% e il rischio di recidiva del 51%.

In tutti i sottogruppi di pazienti (sesso, età, IPI aggiustato per età, stadio di Ann Arbor, ECOG, β_2 -microglobulina, LDH, albumina, sintomi B, malattia bulky, siti extranodali, coinvolgimento del midollo osseo), i rapporti di rischio di sopravvivenza libera da eventi e sopravvivenza globale (R-CHOP vs CHOP) sono stati rispettivamente meno di 0,83 e 0,95. R-CHOP è stato associato ad un miglioramento dell'outcome sia in pazienti ad alto che a basso rischio secondo l'IPI aggiustato per età.

Dati di laboratorio clinico

Non sono state osservate risposte da parte dei 67 pazienti sottoposti all'esame per la ricerca degli HAMA. Dei 356 pazienti sottoposti all'esame per la ricerca degli ADA, l'1,1% (4 pazienti) è risultato positivo.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con MabThera in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per linfoma follicolare. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nei pazienti affetti da linfoma follicolare la farmacocinetica di rituximab dopo la somministrazione di una singola dose di MabThera sottocute 375 mg/m², 625 mg/m² e 800 mg/m² è stata messa a confronto con MabThera endovena 375 mg/m². A seguito della somministrazione sottocutanea rituximab presenta un assorbimento lento, raggiungendo le concentrazioni massime circa 3 giorni dopo la somministrazione. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione è stata stimata una biodisponibilità assoluta pari al 71%. L'esposizione a rituximab è aumentata in modo dose-proporzionale nell'intervallo delle dosi compreso tra 375 mg/m² e 800 mg/m² sottocute. I parametri farmacocinetici, quali clearance, volume di distribuzione ed emivita di eliminazione, sono risultati sovrapponibili per entrambe le formulazioni.

Studio BP22333 (SparkThera)

Uno studio clinico di fase Ib a due stadi per studiare la farmacocinetica, la sicurezza e la tollerabilità di MabThera formulazione sottocutanea in pazienti con linfoma follicolare come parte del trattamento di mantenimento.

Nello stadio 2, a pazienti con linfoma follicolare precedentemente responsivi a MabThera formulazione endovenosa nella fase di induzione, è stato somministrato MabThera formulazione sottocutanea a una dose fissa di 1400 mg mediante iniezione sottocutanea durante il trattamento di mantenimento, dopo almeno un ciclo di MabThera formulazione endovenosa.

La tabella 7 riassume il confronto dei dati relativi alla C_{max} mediana prevista per MabThera formulazione sottocutanea e MabThera formulazione endovenosa.

Tabella 7: Studio BP22333 (SparkThera): Assorbimento - Parametri farmacocinetici di MabThera s.c. vs MabThera e.v.

	MabThera sottocute	MabThera endovena
C_{\max} mediana prevista (q2m) $\mu\text{g/mL}$	201	209
C_{\max} mediana prevista (q3m) $\mu\text{g/mL}$	189	184

Il T_{\max} mediano per MabThera formulazione sottocutanea è risultato pari a circa 3 giorni rispetto al T_{\max} emerso alla fine o verso la fine dell'infusione per la formulazione endovenosa.

Studio BO22334 (SABRINA)

A pazienti con linfoma follicolare precedentemente non trattati è stato somministrato MabThera formulazione sottocutanea a una dose fissa di 1400 mg per 6 cicli tramite via sottocutanea durante la fase di induzione a intervalli di 3 settimane, dopo il primo ciclo con MabThera formulazione endovenosa, in associazione a chemioterapia. Al ciclo 7 la C_{\max} di rituximab nel siero era simile tra i due bracci di trattamento, con valori di media geometrica (CV%) pari a 250,63 (19,01) $\mu\text{g/mL}$ e 236,82 (29,41) $\mu\text{g/mL}$ rispettivamente per la formulazione endovenosa (e.v.) e la formulazione sottocutanea (s.c.), con un conseguente rapporto della media geometrica ($C_{\max, \text{s.c.}}/C_{\max, \text{e.v.}}$) di 0,941 (IC al 90%: 0,872; 1,015).

Distribuzione/Eliminazione

La media geometrica della C_{trough} e la media geometrica dell' AUC_{τ} ricavate dagli studi clinici BP22333 e BO22334 sono riassunte nella tabella 8.

Tabella 8: Distribuzione/Eliminazione - Parametri farmacocinetici di MabThera sottocute vs MabThera endovena

Studio BP22333 (SparkThera)				
	Media geometrica della C_{trough} (q2m) $\mu\text{g/mL}$	Media geometrica della C_{trough} (q3m) $\mu\text{g/mL}$	Media geometrica dell' AUC_{τ} ciclo 2 (q2m) $\mu\text{g.die/mL}$	Media geometrica dell' AUC_{τ} ciclo 2 (q3m) $\mu\text{g.die/mL}$
MabThera formulazione sottocutanea	32,2	12,1	5430	5320
MabThera formulazione endovenosa	25,9	10,9	4012	3947
Studio BO22334 (SABRINA)				
	Media geometrica Valori di C_{trough} al ciclo pre-dose 8 $\mu\text{g/mL}$		Media geometrica Valori di AUC al ciclo 7 $\mu\text{g.die/mL}$	
MabThera formulazione sottocutanea	134,6		3778	
MabThera formulazione endovenosa	83,1		2734	

In un'analisi farmacocinetica di popolazione condotta su 403 pazienti affetti da linfoma follicolare trattati con MabThera s.c. e/o e.v., con un'infusione singola o infusioni multiple di MabThera in monoterapia o in associazione a chemioterapia, le stime di popolazione relative alla clearance non specifica (CL_1), alla clearance specifica iniziale (CL_2) con il probabile contributo delle cellule B o della massa tumorale, e al volume di distribuzione del compartimento centrale (V_1) sono state rispettivamente 0,194 L/die, 0,535 L/die e 4,37 L/die. La mediana stimata dell'emivita di eliminazione terminale di MabThera formulazione sottocutanea è risultata pari a 29,7 giorni (intervallo: 9,9 - 91,2 giorni). L'insieme dei dati dell'analisi ha compreso 6 003 campioni quantificabili prelevati da 403 pazienti cui è stato somministrato rituximab s.c. e/o e.v. negli studi clinici BP22333 (3 736 campioni da 277 pazienti) e BO22334 (2 267 campioni da 126 pazienti). Ventinove (0,48%) osservazioni dopo la somministrazione della dose (tutte relative allo studio BP22333) sono risultate al di sotto del limite di quantificazione. Non risultano valori mancanti delle covariate, ad eccezione della conta al basale delle cellule B. La massa tumorale al basale era disponibile soltanto nello studio BO22334.

Popolazioni particolari

Nello studio clinico BO22334 è stato osservato un effetto tra la superficie corporea e il rapporto tra le concentrazioni riportate al ciclo 7, tra la formulazione sottocutanea di rituximab 1400 mg ogni 3 settimane e la formulazione endovenosa di rituximab 375 mg/m² ogni 3 settimane con un rapporto tra le C_{trough} pari a 2,29, 1,31 e 1,41 nei pazienti con una superficie corporea rispettivamente bassa, media e alta (bassa BSA ≤ 1.70 m²; 1.70 m² < BSA media < 1.90 m²; alta BSA ≥ 1.90 m²). I corrispettivi rapporti di AUC τ sono stati pari a 1,66, 1,17 e 1,32.

Non è stata riscontrata alcuna evidenza del fatto che la farmacocinetica di rituximab dipenda in maniera clinicamente rilevante da età e sesso.

Sono stati rilevati anticorpi anti-rituximab soltanto in 13 pazienti e non hanno comportato alcun aumento clinicamente rilevante della clearance allo stato stazionario.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Rituximab si è rivelato altamente specifico per l'antigene CD20 sulle cellule B. Gli studi di tossicità effettuati sulla scimmia *cynomolgus* non hanno rivelato altri effetti se non l'attesa deplezione farmacologica delle cellule B nel sangue periferico e nel tessuto linfonodale.

Studi di tossicità evolutiva sono stati condotti sulla scimmia *cynomolgus* a dosaggi fino a 100 mg/kg (trattamento nei giorni di gestazione 20-50) e hanno dimostrato che non c'è evidenza di tossicità per il feto dovuta a rituximab. Negli organi linfoidi del feto è stata tuttavia osservata deplezione farmacologica delle cellule B dose-dipendente, che si è mantenuta fino a dopo la nascita ed è stata associata ad una riduzione dei livelli di IgG negli animali neonati affetti. In questi animali la conta delle cellule B è ritornata ai valori normali entro 6 mesi dalla nascita e non ha compromesso le reazioni all'immunizzazione.

Non sono stati eseguiti i test standard per lo studio della mutagenicità, poiché tali studi non sono rilevanti per questa molecola. Non sono stati eseguiti studi a lungo termine sull'animale per la definizione del potenziale carcinogenico di rituximab.

Non sono stati eseguiti studi specifici per determinare gli effetti di rituximab o rHuPH20 sulla fertilità. Negli studi di tossicità generale condotti sulla scimmia *cynomolgus* non si sono osservati effetti nocivi a carico degli organi riproduttivi in maschi e femmine. Inoltre, per rHuPH20 non sono emersi effetti sulla qualità dello sperma.

Negli studi di sviluppo embrionofetale condotti sul topo rHuPH20 ha provocato una riduzione del peso fetale e la perdita degli impianti a esposizioni sistemiche sufficientemente superiori all'esposizione terapeutica umana.

Non risulta evidenza di dismorfogenesi (ovvero teratogenicità) derivante dall'esposizione sistemica a rHuPH20.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ialuronidasi ricombinante umana (rHuPH20)

L-istidina

L-istidina cloridrato monoidrato

α,α -trealosio diidrato

L- metionina

Polisorbato 80 (E433)

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non sono state osservate incompatibilità tra MabThera formulazione sottocutanea e siringhe in propilene o policarbonato, aghi per iniezione e di trasferimento in acciaio inossidabile o attacchi con cono Luer in polietilene.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino mai aperto

3 anni

Dopo prima apertura

Una volta trasferita dal flaconcino alla siringa, la soluzione di MabThera formulazione sottocutanea è fisicamente e chimicamente stabile per 48 ore a una temperatura di 2 °C – 8 °C e successivamente per 8 ore a 30 °C alla luce del giorno diffusa.

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente. Se il medicinale non viene utilizzato immediatamente, la preparazione deve avvenire in condizioni asettiche controllate e convalidate. I tempi e le condizioni di conservazione in uso prima della somministrazione sono di responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Tenere il flaconcino nel cartone esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo l'apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro trasparente di tipo I con tappo in gomma butilica, sigillo in alluminio e dischetto in plastica rosa di tipo *flip-off*, contenente 1400 mg /11,7 mL di rituximab.

Ogni confezione contiene un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

MabThera viene fornito in flaconcini sterili, senza conservanti, apirogeni, monouso. Per preparare MabThera devono essere usati un ago e una siringa sterili. Sui flaconcini è presente un'etichetta adesiva rimovibile che specifica il dosaggio, la via di somministrazione e l'indicazione. Questa etichetta adesiva deve essere rimossa dal flaconcino e applicata sulla siringa prima dell'uso. I seguenti punti devono essere strettamente osservati al fine di utilizzare e smaltire le siringhe e altri oggetti affilati:

- Aghi e siringhe non devono mai essere riutilizzati.
- Mettere tutti gli aghi e le siringhe in un contenitore per oggetti affilati (contenitore di smaltimento a prova di puntura).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/067/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 2 giugno 1998
Data dell'ultimo rinnovo: 20 maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu/en>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MabThera 1600 mg soluzione per iniezione sottocutanea.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL contiene 120 mg di rituximab.

Ogni flaconcino contiene 1600 mg/13,4 mL di rituximab.

Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico murino/umano ottenuto con tecniche di ingegneria genetica, costituito da un'immunoglobulina glicosilata con le regioni costanti IgG1 di origine umana e con le sequenze della regione variabile della catena leggera e della catena pesante di origine murina. L'anticorpo viene prodotto utilizzando una coltura di cellule di mammifero in sospensione (ovariche di criceto cinese) e purificato con cromatografia affine e scambio ionico, incluse procedure specifiche di inattivazione e rimozione virale.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Liquido da chiaro a opalescente, da incolore a giallastro, con pH compreso tra 5,2 e 5,8 e osmolarità compresa tra 300 e 400 mOsmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MabThera è indicato negli adulti in associazione a chemioterapia per il trattamento di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC) precedentemente non trattata e recidiva/refrattaria. Sono disponibili solo dati limitati sull'efficacia e la sicurezza in pazienti precedentemente trattati con anticorpi monoclonali, incluso MabThera, o in pazienti refrattari a un trattamento precedente con MabThera più chemioterapia.

Vedere paragrafo 5.1 per ulteriori informazioni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

MabThera deve essere somministrato sotto l'attenta supervisione di un operatore sanitario esperto e in un ambiente con immediata disponibilità di apparecchiature per la rianimazione (vedere paragrafo 4.4).

La premedicazione con un farmaco antipiretico e un antistaminico, ad esempio paracetamolo e difenidramina, deve sempre essere somministrata prima di ogni somministrazione di MabThera.

La premedicazione con glucocorticoidi deve essere presa in considerazione se MabThera non è somministrato in associazione a chemioterapia contenente glucocorticoidi.

Posologia

La dose raccomandata di MabThera formulazione sottocutanea per il trattamento di pazienti adulti è di 1600 mg somministrati mediante iniezione sottocutanea a dose fissa indipendentemente dalla superficie corporea del paziente.

Prima di iniziare le iniezioni sottocutanee di MabThera, a tutti i pazienti deve sempre essere preventivamente somministrata una dose piena di MabThera mediante infusione endovenosa, utilizzando MabThera formulazione endovenosa (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso in cui i pazienti non possano essere trattati con una dose piena di MabThera mediante infusione endovenosa prima del passaggio all'altra formulazione, questi dovranno continuare i cicli di trattamento successivi con MabThera formulazione endovenosa finché non sarà loro somministrata con successo una dose piena per via endovenosa.

Pertanto, il passaggio a MabThera formulazione sottocutanea può avvenire soltanto al secondo ciclo di trattamento o a quelli successivi.

È importante verificare le informazioni riportate sulle etichette del medicinale per accertarsi di somministrare al paziente la formulazione (endovenosa o sottocutanea) e il dosaggio appropriati, secondo quanto prescritto.

MabThera formulazione sottocutanea non è destinato alla somministrazione endovenosa e deve essere somministrato unicamente mediante iniezione sottocutanea. Il dosaggio da 1600 mg è destinato all'uso sottocutaneo esclusivamente nella LLC.

Nei pazienti con LLC si raccomanda la profilassi con adeguata idratazione e somministrazione di uricostatici a partire da 48 ore prima dell'inizio della terapia, al fine di ridurre il rischio di sindrome da lisi tumorale. Nei pazienti con LLC la cui conta dei linfociti è $> 25 \times 10^9/L$ si raccomanda di somministrare prednisone/prednisolone 100 mg per via endovenosa appena prima dell'infusione di MabThera per diminuire il tasso e la severità delle reazioni acute correlate all'infusione e/o della sindrome da rilascio di citochine.

Il dosaggio raccomandato di MabThera in associazione a chemioterapia in pazienti precedentemente non trattati e recidivi/refrattari è di 375 mg/m² di superficie corporea di MabThera formulazione endovenosa somministrati il Giorno 0 del primo ciclo di trattamento seguiti da MabThera formulazione sottocutanea ad una dose fissa di 1600 mg per ciclo, somministrati il Giorno 1 di ogni ciclo successivo (per un totale di 6 cicli). La chemioterapia deve essere somministrata dopo la somministrazione di MabThera.

Adattamenti della dose durante il trattamento

Non sono raccomandate riduzioni della dose di MabThera. Quando MabThera è somministrato in combinazione con chemioterapia, si devono applicare le riduzioni posologiche standard per i medicinali chemioterapici (vedere paragrafo 4.8).

Popolazioni particolari

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di MabThera nei bambini al di sotto di 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

Non è necessario attuare alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (età pari o superiore a 65 anni).

Modo di somministrazione

Iniezioni sottocutanee:

MabThera 1600 mg formulazione sottocutanea deve essere somministrato unicamente mediante iniezione sottocutanea in circa 7 minuti. L'ago ipodermico per iniezione deve essere attaccato alla siringa soltanto immediatamente prima della somministrazione, per evitare una possibile ostruzione dell'ago.

MabThera formulazione sottocutanea deve essere iniettato per via sottocutanea nella parete addominale, evitando sempre le aree dove la cute è arrossata, livida, dolorabile o indurita oppure dove sono presenti nei o cicatrici.

Poiché non sono disponibili dati riguardo alla loro somministrazione in altri sedi del corpo, le iniezioni devono essere circoscritte alla parete addominale.

Durante il trattamento con MabThera formulazione sottocutanea, la somministrazione per via sottocutanea di altri farmaci dovrebbe preferibilmente avvenire in altre sedi.

Qualora venga interrotta, l'iniezione può essere ripresa nello stesso sito o, se necessario, è possibile utilizzare un'altra sede.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o alle proteine murine, alla ialuronidasi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezioni attive, severe (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti in uno stato di severa immunocompromissione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Le informazioni fornite nel paragrafo 4.4 riguardano l'uso di MabThera formulazione sottocutanea nelle indicazioni approvate *Trattamento del linfoma non-Hodgkin* (dosaggio da 1400 mg) e *Trattamento della leucemia linfatica cronica* (dosaggio da 1600 mg). Per informazioni relative alle altre indicazioni, fare riferimento all'RCP di MabThera formulazione endovenosa.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva

L'uso di MabThera può essere associato a un aumento del rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). I pazienti devono essere monitorati a intervalli regolari per ogni sintomo o segno neurologico nuovo o in peggioramento che possono essere suggestivi di PML. In caso di sospetta PML, le ulteriori somministrazioni devono essere sospese fino a quando la PML sia stata esclusa. Il medico deve valutare il paziente per determinare se i sintomi sono indicativi di disfunzione neurologica e, se così fosse, se questi sintomi possono essere suggestivi di PML. Deve essere richiesta una consulenza neurologica se clinicamente indicata.

In caso di dubbio, deve essere presa in considerazione un'ulteriore valutazione, che includa la RMN preferibilmente con contrasto, l'esame del liquor cerebrospinale (CSF) per la rilevazione del DNA del virus JC e ripetute valutazioni neurologiche.

Il medico deve essere particolarmente attento ai sintomi suggestivi di PML che il paziente può non notare (ad esempio sintomi cognitivi, neurologici o psichiatrici). Occorre inoltre consigliare al paziente di informare il proprio partner o chi si prende cura di lui riguardo il trattamento, poiché essi possono notare sintomi dei quali il paziente non è a conoscenza.

Se un paziente sviluppa PML, la somministrazione di MabThera deve essere definitivamente interrotta. A seguito di ricostituzione del sistema immunitario nei pazienti immunocompromessi con PML, sono notati stabilizzazione o miglioramento. Non è noto se la diagnosi precoce di PML e la sospensione della terapia con MabThera possano portare ad una stabilizzazione o a un miglioramento simili.

Reazioni correlate alla somministrazione/infusione

MabThera è associato a reazioni correlate all'infusione/alla somministrazione che possono essere correlate al rilascio di citochine e/o di altri mediatori chimici. La sindrome da rilascio di citochine può essere clinicamente indistinguibile dalle reazioni acute di ipersensibilità.

Questo insieme di reazioni che include la sindrome da rilascio di citochine, la sindrome da lisi tumorale e le reazioni di tipo anafilattico/di ipersensibilità è descritto di seguito. Tali reazioni non sono specificatamente correlate alla via di somministrazione di MabThera e possono essere osservate con entrambe le formulazioni.

Durante l'uso successivo alla commercializzazione di MabThera formulazione endovenosa sono state segnalate reazioni correlate all'infusione severa con esito fatale, il cui tempo di insorgenza è variato da 30 minuti a 2 ore dopo l'inizio della prima infusione endovenosa di MabThera. Tali reazioni sono state caratterizzate da eventi polmonari e in alcuni casi hanno compreso una rapida lisi tumorale e sintomi della sindrome da lisi tumorale, oltre a febbre, brividi, tremore, ipotensione, orticaria, angioedema e altri sintomi (vedere paragrafo 4.8).

La sindrome severa da rilascio di citochine è caratterizzata da dispnea severa, spesso accompagnata da broncospasmo e ipossia, oltre a febbre, brividi, tremore, orticaria e angioedema. Questa sindrome può essere associata ad alcune caratteristiche della sindrome da lisi tumorale, come iperuricemia, iperkaliemia, ipocalcemia, iperfosfatemia, insufficienza renale acuta, concentrazione elevata di lattato deidrogenasi (LDH), e può essere associata a insufficienza respiratoria acuta e decesso.

L'insufficienza respiratoria acuta può essere accompagnata da eventi quali l'infiltrazione interstiziale polmonare o l'edema polmonare, visibili alla radiografia del torace. La sindrome si manifesta frequentemente entro una o due ore dall'inizio della prima infusione. I pazienti con anamnesi di insufficienza polmonare o con infiltrazione tumorale del polmone possono essere esposti a un rischio superiore di esiti negativi e devono essere trattati con maggiore cautela.

Nei pazienti che sviluppano sindrome severa da rilascio di citochine l'infusione deve essere immediatamente interrotta (vedere paragrafo 4.2) e deve essere somministrato un trattamento sintomatico aggressivo. Poiché il miglioramento iniziale dei sintomi clinici può essere seguito da un peggioramento, questi pazienti devono essere monitorati attentamente fino alla risoluzione o all'esclusione della sindrome da lisi tumorale e dell'infiltrazione polmonare. L'ulteriore trattamento dei pazienti dopo la completa risoluzione di sintomi e segni ha raramente portato al ripetersi della sindrome severa da rilascio di citochine.

I pazienti con elevata massa tumorale o con elevato numero ($\geq 25 \times 10^9/L$) di cellule neoplastiche circolanti, come i pazienti affetti da LLC che possono essere esposti a un rischio maggiore di sindrome da rilascio di citochine particolarmente severo, devono essere trattati con estrema cautela. Questi pazienti devono essere monitorati molto attentamente per tutto il corso della prima infusione. In questi pazienti deve essere preso in considerazione, per la prima infusione, l'utilizzo di una velocità di

infusione ridotta o una suddivisione della dose in due giorni durante il primo ciclo e in ogni ciclo successivo se la conta dei linfociti è ancora $> 25 \times 10^9/L$.

In seguito alla somministrazione endovenosa di proteine sono state riportate nei pazienti reazioni di tipo anafilattico e altre reazioni di ipersensibilità. Diversamente dalla sindrome da rilascio di citochine, le reazioni di ipersensibilità vere e proprie si verificano tipicamente entro minuti dall'inizio dell'infusione. In caso di reazione allergica nel corso della somministrazione di MabThera, i medicinali per il trattamento delle reazioni di ipersensibilità, ad es. epinefrina (adrenalina), antistaminici e glucocorticoidi, devono essere disponibili per l'uso immediato. Le manifestazioni cliniche dell'anafilassi possono apparire simili alle manifestazioni cliniche della sindrome da rilascio di citochine (descritta sopra). Le reazioni attribuite a ipersensibilità sono state riportate con minor frequenza rispetto a quelle attribuite al rilascio di citochine.

Ulteriori reazioni riportate in alcuni casi sono state infarto del miocardio, fibrillazione atriale, edema polmonare e trombocitopenia acuta reversibile.

Durante la somministrazione di MabThera si può verificare ipotensione, pertanto si deve prendere in considerazione la sospensione di medicinali anti-ipertensivi 12 ore prima dell'infusione di MabThera.

Nel 77% dei pazienti trattati con MabThera formulazione endovenosa sono state osservate reazioni avverse correlate all'infusione di ogni tipo (compresa la sindrome da rilascio di citochine accompagnata da ipotensione e broncospasmo nel 10% dei pazienti), vedere paragrafo 4.8. Questi sintomi sono generalmente reversibili con l'interruzione dell'infusione di MabThera e con la somministrazione di farmaci antipiretici, antistaminici e, occasionalmente, ossigeno, soluzioni saline per via endovenosa o farmaci broncodilatatori, e glucocorticoidi se necessario. Per le reazioni severe vedere la sindrome da rilascio di citochine descritta sopra.

Fino al 50% dei pazienti trattati con MabThera ha presentato reazioni correlate alla somministrazione negli studi clinici. Le reazioni verificatesi entro 24 ore dalla somministrazione dell'iniezione sottocutanea consistevano principalmente in eritema, prurito, rash e reazioni al sito di iniezione, quali dolore, gonfiore e rossore, e sono state generalmente di intensità lieve o moderata (grado 1 o 2) e di natura transitoria (vedere paragrafo 4.8).

Le reazioni cutanee locali sono state molto comuni nei pazienti trattati con MabThera formulazione sottocutanea negli studi clinici. I sintomi comprendevano dolore, gonfiore, indurimento, emorragia, eritema, prurito e rash (vedere paragrafo 4.8). Alcune reazioni cutanee locali sono insorte dopo più di 24 ore dalla somministrazione sottocutanea di MabThera. La maggior parte delle reazioni cutanee locali osservate a seguito della somministrazione di MabThera formulazione sottocutanea è stata di intensità lieve o moderata e si è risolta senza un trattamento specifico.

Prima di iniziare le iniezioni sottocutanee di MabThera, a tutti i pazienti deve sempre essere preventivamente somministrata una dose piena di MabThera mediante infusione endovenosa, utilizzando MabThera formulazione endovenosa. Di norma, il rischio più elevato di sviluppare una reazione correlata alla somministrazione è stato osservato al ciclo uno. Iniziare la terapia con un'infusione endovenosa di MabThera permetterà una migliore gestione delle reazioni alla somministrazione, rallentando o interrompendo l'infusione endovenosa.

Nel caso in cui i pazienti non possano essere trattati con una dose piena di MabThera mediante infusione endovenosa prima del passaggio all'altra formulazione, questi dovranno continuare i cicli di trattamento successivi con MabThera formulazione endovenosa finché non sarà loro somministrata con successo una dose piena per via endovenosa. Pertanto, il passaggio a MabThera formulazione sottocutanea può avvenire soltanto al secondo ciclo di trattamento o a quelli successivi.

Come per la formulazione endovenosa, MabThera formulazione sottocutanea deve essere somministrato in un ambiente con immediata disponibilità di apparecchiature per la rianimazione e sotto l'attenta supervisione di un operatore sanitario esperto. La premedicazione con un farmaco antipiretico/analgesico e un antistaminico deve sempre essere somministrata prima di ogni dose di

MabThera formulazione sottocutanea. Deve essere presa in considerazione anche la premedicazione con glucocorticoidi.

Dopo la somministrazione sottocutanea di MabThera i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno 15 minuti. Nei pazienti maggiormente a rischio di reazioni di ipersensibilità può risultare opportuno un periodo di osservazione più lungo.

I pazienti devono essere informati che devono rivolgersi immediatamente al proprio medico curante qualora in qualsiasi momento dopo la somministrazione del medicinale sviluppino sintomi suggestivi di ipersensibilità severa o sindrome da rilascio di citochine.

Patologie cardiache

Nei pazienti trattati con MabThera si sono manifestati casi di angina pectoris, aritmia cardiaca quali flutter atriale e fibrillazione, insufficienza cardiaca e/o infarto del miocardio. Pertanto, i pazienti con anamnesi di cardiopatia e/o chemioterapia cardi tossica devono essere attentamente monitorati.

Tossicità ematologiche

Sebbene MabThera non sia mielosoppressivo in monoterapia, deve essere posta particolare attenzione nel considerare il trattamento di pazienti con neutrofili $< 1,5 \times 10^9/L$ e/o con conta delle piastrine $< 75 \times 10^9/L$, poiché per questo tipo di popolazione si ha una limitata esperienza clinica. MabThera formulazione endovenosa è stato utilizzato in 21 pazienti che avevano effettuato trapianto di midollo osseo autologo e in altri gruppi a rischio con una presumibile ridotta funzionalità midollare senza indurre mielotossicità.

Durante la terapia con MabThera deve essere eseguita regolarmente la conta ematica completa, inclusa la conta dei neutrofili e delle piastrine.

Infezioni

Durante la terapia con MabThera possono manifestarsi infezioni severe, anche fatali (vedere paragrafo 4.8). MabThera non deve essere somministrato a pazienti con infezioni attive gravi (ad es. tubercolosi, sepsi e infezioni opportunistiche, vedere paragrafo 4.3).

I medici devono essere cauti quando prendono in considerazione l'uso di MabThera in pazienti con anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche o con condizioni di salute basali che possono ulteriormente predisporre i pazienti a infezioni gravi (vedere paragrafo 4.8).

Casi di riattivazione di epatite B sono stati riportati in pazienti che hanno ricevuto MabThera formulazione endovenosa, incluse segnalazioni di epatite fulminante ad esito fatale. La maggior parte di questi pazienti era anche esposta a chemioterapia citotossica. Informazioni limitate ottenute da uno studio condotto su pazienti affetti da LLC recidiva/refrattaria suggeriscono che il trattamento con MabThera potrebbe anche peggiorare l'esito di infezioni primarie da epatite B.

Prima di iniziare il trattamento con MabThera, in tutti i pazienti deve essere effettuato lo screening del virus dell'epatite B (HBV) e dovrebbe includere almeno il dosaggio dell'HBsAg e dell'HBcAb. Questi tests possono poi essere integrati con altri marcatori appropriati secondo le linee guida locali. I pazienti con infezione attiva di epatite B non devono essere trattati con MabThera. I pazienti con sierologia positiva per epatite B (sia HBsAg che HBcAb) devono essere valutati da un clinico epatologo e devono essere monitorati e seguiti secondo gli standard clinici locali per prevenire la riattivazione dell'epatite B.

Casi molto rari di PML sono stati riportati durante l'uso successivo alla commercializzazione di MabThera nella LLC (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei pazienti aveva ricevuto rituximab in associazione a chemioterapia o come parte di un programma trapiantologico con cellule staminali ematopoietiche.

Casi di meningoencefalite enterovirale inclusi casi fatali sono stati registrati dopo il trattamento con rituximab.

Test sierologici per le infezioni falsi negativi

A causa del rischio di test sierologici falsi negativi per le infezioni, per i pazienti che presentano sintomi indicativi di malattie infettive rare, ad es., virus West Nile e neuroborreliosi, devono essere considerati strumenti diagnostici alternativi.

Immunizzazione

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi, in seguito alla terapia con MabThera, non è stata studiata per pazienti con LNH e LLC e non si raccomanda la vaccinazione con vaccini con virus vivo. I pazienti trattati con MabThera possono ricevere vaccinazioni con virus non vivo; tuttavia, le percentuali di risposta ai vaccini con virus non vivo possono essere ridotte. In uno studio non randomizzato, pazienti con LNH a basso grado recidivato che hanno ricevuto MabThera formulazione endovenosa in monoterapia quando confrontati con controlli non trattati di volontari sani hanno presentato un tasso di risposta inferiore alla vaccinazione con antigeni di richiamo del tetano (16% rispetto a 81%) e neoantigeni Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4% rispetto a 69% quando valutati per un aumento del titolo anticorpale > 2 volte). Nei pazienti affetti da LLC sono ipotizzabili risultati simili considerando le analogie tra le due patologie; questa eventualità non è stata tuttavia valutata mediante studi clinici.

La media dei titoli anticorpali pre-terapeutici contro un pannello di antigeni (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, parotite, rosolia, varicella) è stata mantenuta per almeno 6 mesi dopo il trattamento con MabThera.

Reazioni cutanee

Sono state segnalate reazioni cutanee severe quali la necrolisi epidermica tossica (Sindrome di Lyell) e la sindrome di Stevens-Johnson, alcune ad esito fatale (vedere paragrafo 4.8). In caso di tali eventi, correlabili all'uso di MabThera, il trattamento deve essere interrotto definitivamente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Al momento si hanno dati limitati sulla possibile interazione di farmaci con MabThera.

Nei pazienti affetti da LLC, la co-somministrazione con MabThera non sembra avere un effetto sulla farmacocinetica di fludarabina o ciclofosfamide. In aggiunta, non c'è un apparente effetto di fludarabina e ciclofosfamide sulla farmacocinetica di MabThera.

I pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-proteine murine (HAMA) o anticorpi anti-farmaco (ADA) possono avere reazioni allergiche o di ipersensibilità quando vengono trattati con altri anticorpi monoclonali diagnostici o terapeutici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contraccezione maschile e femminile

Dato che rituximab ha un lungo tempo di ritenzione nei pazienti con deplezione di cellule B, le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci nel corso del trattamento e fino a 12 mesi dal trattamento con MabThera.

Gravidanza

È noto che le immunoglobuline IgG oltrepassano la barriera placentare.

I livelli di cellule B nei neonati umani in seguito a esposizione materna a MabThera non sono stati valutati nel corso degli studi clinici. Non ci sono dati adeguati e ben controllati di studi su donne in gravidanza, tuttavia in neonati nati da madri esposte a MabThera durante la gravidanza sono state riportate transitoria deplezione delle cellule-B e linfocitopenia. Effetti simili sono stati osservati negli studi sull'animale (vedere paragrafo 5.3). Per questo motivo MabThera non deve essere somministrato a donne in gravidanza salvo nel caso in cui il possibile beneficio superi il potenziale rischio.

Allattamento

Dati limitati sull'escrezione di rituximab nel latte materno suggeriscono concentrazioni di rituximab nel latte molto basse (dose relativa per lattanti inferiore allo 0,4%). Pochi casi di follow-up di lattanti allattati con latte materno descrivono la crescita normale e lo sviluppo fino a 2 anni d'età. Tuttavia, poiché questi dati sono limitati e i risultati a lungo termine sui lattanti allattati con latte materno rimangono sconosciuti, l'allattamento non è raccomandato durante il trattamento con rituximab e in modo ottimale nei 6 mesi successivi al trattamento con rituximab.

Fertilità

Dagli studi sull'animale non sono emersi effetti nocivi di rituximab o della ialuronidasi ricombinante umana (rHuPH20) sugli organi riproduttivi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti di MabThera sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari, anche se l'attività farmacologica e le reazioni avverse ad oggi riportate suggeriscono che MabThera non altera, o altera in modo trascurabile, la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le informazioni fornite in questo paragrafo riguardano l'uso di MabThera in oncologia. Per informazioni relative alle indicazioni autoimmuni, fare riferimento all'RCP di MabThera formulazione endovenosa.

Riassunto del profilo di sicurezza

Durante il programma di sviluppo clinico il profilo di sicurezza di MabThera formulazione sottocutanea era sovrapponibile a quello della formulazione endovenosa, ad eccezione delle reazioni cutanee locali.

Le reazioni cutanee locali, incluse reazioni al sito di iniezione sono state molto comuni nei pazienti trattati con MabThera formulazione sottocutanea. Nello studio di fase III SABRINA (BO22334) sull'LNH sono state segnalate reazioni cutanee locali sin nel 20% dei pazienti trattati con MabThera formulazione sottocutanea. Le reazioni cutanee locali più comuni osservate nel braccio trattato con MabThera formulazione sottocutanea sono state eritema al sito di iniezione (13%), dolore al sito di iniezione (7%) ed edema al sito di iniezione (4%). Gli eventi osservati a seguito della somministrazione sottocutanea erano di grado lieve o moderato, ad eccezione di un paziente che ha riportato una reazione cutanea locale di grado 3 di intensità (rash in corrispondenza del sito di iniezione) a seguito della prima somministrazione di MabThera formulazione sottocutanea (Ciclo 2). Le reazioni cutanee locali di qualsiasi grado osservate nel braccio trattato con MabThera formulazione sottocutanea sono state più frequenti durante il primo ciclo di somministrazione sottocutanea (Ciclo 2), e a seguire dal secondo ciclo, l'incidenza si è ridotta con le iniezioni successive. Nello studio SAWYER (BO25341) sulla LLC sono stati osservati eventi simili, che sono stati segnalati sin nel 42% dei pazienti appartenenti al braccio trattato con MabThera formulazione sottocutanea. Le reazioni cutanee locali più comuni sono state eritema al sito di iniezione (26%), dolore al sito di iniezione (16%) ed edema al sito di iniezione (5%). Due pazienti nello studio SAWYER hanno manifestato reazioni cutanee locali di grado 3 (eritema al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione, ed edema al sito di iniezione).

Reazioni avverse riportate nell'uso di MabThera formulazione sottocutanea

Il rischio di reazioni acute correlate alla somministrazione di MabThera formulazione sottocutanea è stato valutato in tre studi clinici: SparkThera e SABRINA (due studi sull'LNH) e SAWYER, lo studio sulla LLC.

Nello studio SABRINA sono state segnalate reazioni severe correlate alla somministrazione (grado ≥ 3) in due pazienti (2%) a seguito della somministrazione di MabThera formulazione sottocutanea. Questi eventi sono stati rash al sito di iniezione e secchezza delle fauci di grado 3.

Nello studio SparkThera non sono state segnalate reazioni severe correlate alla somministrazione.

Nello studio SAWYER (BO25341) sono state segnalate reazioni severe correlate alla somministrazione (grado ≥ 3) in quattro pazienti (5%) a seguito della somministrazione di MabThera formulazione sottocutanea. Questi eventi sono stati trombocitopenia di grado 4 e ansia, eritema in corrispondenza del sito di iniezione e orticaria di grado 3.

Reazioni avverse riportate nell'uso di MabThera formulazione endovenosa

Esperienza clinica nel linfoma non-Hodgkin e nella leucemia linfatica cronica

Il profilo di sicurezza globale di MabThera nel linfoma non-Hodgkin e nella leucemia linfatica cronica si basa su dati di pazienti in studi clinici e sulla sorveglianza post-marketing. Questi pazienti sono stati trattati con MabThera in monoterapia (come trattamento di induzione o come trattamento di mantenimento post-induzione) o in associazione a chemioterapia.

Le reazioni avverse osservate più frequentemente in pazienti che hanno ricevuto MabThera sono state le reazioni correlate all'infusione, che sono avvenute nella maggior parte dei pazienti durante la prima infusione. L'incidenza di sintomi correlati all'infusione diminuisce significativamente con le successive infusioni ed è meno dell'1% dopo otto dosi di MabThera.

Gli eventi infettivi (soprattutto batterici e virali) si sono verificati nel 30-55% circa dei pazienti con LNH trattati in studi clinici e nel 30-50% dei pazienti con LLC trattati in studi clinici.

Le reazioni avverse gravi più frequentemente riportate o osservate sono state:

- Reazioni correlate all'infusione (incluse sindrome da rilascio di citochine e sindrome da lisi tumorale, vedere paragrafo 4.4).
- Infezioni (vedere paragrafo 4.4).
- Disordini cardiovascolari (vedere paragrafo 4.4).

Altre reazioni avverse gravi segnalate includono la riattivazione di epatite B e la PML (vedere paragrafo 4.4).

Le frequenze delle reazioni avverse segnalate con MabThera in monoterapia o in associazione a chemioterapia sono riassunte nella tabella 1. La frequenza è definita come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$) e non note (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Le reazioni avverse identificate solo durante la sorveglianza successivamente all'immissione in commercio e per le quali non è possibile stimare una frequenza, sono elencate alla voce frequenza "non nota"; vedere note a piè di pagina.

Elenco delle reazioni avverse sotto forma di tabella

Tabella 1 Reazioni avverse segnalate negli studi clinici o durante la sorveglianza
 successivamente all'immissione in commercio in pazienti con LNH e LLC trattati con
MabThera in monoterapia/mantenimento o in associazione a chemioterapia

Classificazione e per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Infezioni e infestazioni	infezioni batteriche, infezioni virali, *bronchite	sepsi, *infezione polmonare, *infezione febbrile, *herpes zoster, *infezione delle vie respiratorie, infezioni micotiche, infezioni a eziologia sconosciuta, *bronchite acuta, *sinusite, epatite B ¹		infezioni virali gravi ²		meningoencefalite e enterovirale ^{2,3}
Patologie del sistema emolinfopoietico	neutropenia, leucopenia, *neutropenia febbrile, *trombocitopenia	anemia, *pancitopenia, *granulocitopenia	disturbi della coagulazione, anemia aplastica, anemia emolitica, linfadenopatia		aumento transitorio nel siero del livello delle IgM ⁴	neutropenia tardiva ⁴
Disturbi del sistema immunitario	reazioni correlate a infusione ⁵ , angioedema	ipersensibilità		anafilassi	sindrome da lisi tumorale, sindrome da rilascio di citochine ⁵ , malattia da siero	trombocitopenia acuta reversibile correlata a infusione ⁵
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		iperglicemia, calo ponderale, edema periferico, edema della faccia, LDH aumentata, ipocalcemia				
Disturbi psichiatrici			depressione, nervosismo			
Patologie del sistema nervoso		parestesia, ipoestesia, agitazione, insonnia, vasodilatazione, capogiro, ansia	disgeusia		neuropatia periferica, paralisi del nervo facciale ⁶	neuropatia cranica, perdita di altri sensi ⁶
Patologie dell'occhio		disturbo della lacrimazione, congiuntivite			perdita severa della vista ⁶	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		tinnito, dolore all'orecchio				perdita dell'udito ⁶

Classificazione e per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie cardiache		+infarto del miocardio ^{5,7} , aritmia, +fibrillazione atriale, tachicardia, +disturbo cardiaco	+insufficienza ventricolare sinistra, +tachicardia sopraventricolare, +tachicardia ventricolare, +angina, +ischemia miocardica, bradicardia	disordini cardiaci severi ^{5,7}	insufficienza cardiaca ^{5,7}	
Patologie vascolari		ipertensione, ipotensione ortostatica, ipotensione			vasculite (soprattutto cutanea), vasculite leucocitoclastica	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		broncospasmo ⁵ , malattia respiratoria, dolore toracico, dispnea, tosse aumentata, rinite	asma, bronchiolite obliterante, malattia polmonare, ipossia	pneumopatia interstiziale ⁸	insufficienza respiratoria ⁵	infiltrazione polmonare
Patologie gastrointestinali	nausea	vomito, diarrea, dolore addominale, disfagia, stomatite, stipsi, dispepsia, anoressia, irritazione della gola	dilatazione addominale		perforazione gastrointestinale ⁸	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	prurito, eruzione cutanea, +alopecia	orticaria, sudorazione, sudorazioni notturne, +disordini della cute			reazioni cutanee bollose severe, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell) ⁸	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		ipertonìa, mialgia, artralgia, dolore dorsale, dolore al collo, dolore				
Patologie renali e urinarie					insufficienza renale ⁵	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	febbre, brividi, astenia, cefalea	dolore tumorale, rossore, malessere, sindrome da freddo, +stanchezza, +tremore, +insufficienza multi-organo ⁵	dolore in sede di infusione			

Classificazione e per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Esami diagnostici	livelli di IgG ridotti					
<p>Per ciascuna voce, la frequenza si è basata sulle reazioni di qualsiasi grado (da lieve a severe) ad eccezione delle voci contrassegnate con “+” dove la frequenza si è basata solo sulle reazioni severe (\geq grado 3 secondo i criteri di tossicità comuni NCI). È riportata solo la frequenza più elevata osservata negli studi.</p> <p>¹ Include riattivazione e infezioni primarie; frequenza basata sul regime R-FC nella LLC recidiva/refrattaria.</p> <p>² Vedere anche il sottostante paragrafo “Infezioni”.</p> <p>³ Osservate durante la sorveglianza successivamente all'immissione in commercio.</p> <p>⁴ Vedere anche il sottostante paragrafo “Reazioni avverse ematologiche”.</p> <p>⁵ Vedere anche il sottostante paragrafo riguardante le reazioni avverse correlate all'infusione. Raramente riportati casi fatali.</p> <p>⁶ Segni e sintomi di neuropatia dei nervi cranici. Si è manifestata in tempi diversi fino a diversi mesi dal completamento della terapia con MabThera.</p> <p>⁷ Osservate soprattutto in pazienti con precedenti patologie cardiache e/o chemioterapia cardi tossica e sono state soprattutto associate a reazioni correlate all'infusione.</p> <p>⁸ Inclusi casi fatali.</p>						

I seguenti termini sono stati riportati come reazioni avverse durante gli studi clinici, tuttavia, sono stati riportati con un'incidenza simile o inferiore nei bracci MabThera rispetto ai bracci di controllo: tossicità ematologica, infezione neutropenica, infezioni del tratto urinario, disturbi del sensorio, piressia.

Segni e sintomi suggestivi di una reazione ainfusione sono stati segnalati in oltre il 50% dei pazienti in studi clinici con MabThera formulazione endovenosa e sono stati osservati soprattutto durante la prima infusione, generalmente nelle prime una o due ore. Questi sintomi comprendevano soprattutto febbre, brividi e rigor. Altri sintomi includevano rossore, angioedema, broncospasmo, vomito, nausea, orticaria/eruzione cutanea, astenia, cefalea, irritazione della gola, rinite, prurito, dolore, tachicardia, ipertensione, ipotensione, dispnea, dispepsia, astenia e sintomi della sindrome da lisi tumorale. Reazioni severe correlate ainfusione (come broncospasmo, ipotensione) si sono manifestate fino al 12% dei casi. Ulteriori reazioni segnalate in alcuni casi sono state infarto del miocardio, fibrillazione atriale, edema polmonare e trombocitopenia acuta reversibile. Esacerbazione di condizioni cardiache preesistenti come angina pectoris o insufficienza cardiaca congestizia oppure disordini cardiaci severi (insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, fibrillazione atriale), edema polmonare, insufficienza multi-organo, sindrome da lisi tumorale, sindrome da rilascio di citochine, insufficienza renale e insufficienza respiratoria sono state segnalate con una frequenza inferiore o sconosciuta. L'incidenza di sintomi correlati ainfusione è sostanzialmente ridotta con le infusioni endovenose successive ed è < 1% dei pazienti all'ottavo ciclo di trattamento contenente MabThera.

Descrizione di una selezione di reazioni avverse

Infezioni

MabThera induce deplezione delle cellule B nel 70-80% circa dei pazienti, ma questo evento è stato associato ad una diminuzione delle immunoglobuline sieriche solo in una minoranza di pazienti.

Infezioni localizzate da candida così come da Herpes zoster sono state riportate con un'incidenza più elevata nel braccio contenente MabThera in studi randomizzati. Infezioni severe sono state riportate nel 4% circa dei pazienti trattati con MabThera in monoterapia. Frequenze più elevate di tutte le infezioni, incluse infezioni di grado 3 o 4, sono state osservate durante il trattamento di mantenimento con MabThera fino a 2 anni se confrontate con l'osservazione. Non si è verificata tossicità cumulativa in termini di infezioni riportate nel periodo di trattamento della durata di 2 anni. Inoltre, durante il trattamento con MabThera sono state riportate altre infezioni virali gravi, sia nuove, che riattivate o esacerbate, alcune delle quali sono state fatali. La maggior parte dei pazienti aveva ricevuto MabThera in associazione alla chemioterapia o come parte di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Esempi di queste infezioni virali gravi sono infezioni causate da herpes virus (Citomegalovirus, Virus Varicella Zoster e Herpes Simplex), JC virus (PML), enterovirus (meningoencefalite) e virus dell'epatite C (vedere paragrafo 4.4). Durante gli studi clinici sono stati anche riportati casi di PML ad esito fatale che si sono verificati dopo la progressione della malattia e il ritrattamento. Sono stati

riportati casi di riattivazione di epatite B, la maggior parte dei quali si sono verificati in soggetti che hanno ricevuto MabThera in associazione a chemioterapia citotossica. Nei pazienti con LLC recidiva/refrattaria, l'incidenza di infezioni da epatite B di grado 3/4 (riattivazione e infezione primaria) è stata del 2% con R-FC rispetto allo 0% con FC. Si è osservata progressione del sarcoma di Kaposi in pazienti esposti a MabThera con sarcoma di Kaposi preesistente. Questi casi si sono verificati in indicazioni non approvate e la maggior parte dei pazienti era HIV positiva.

Reazioni avverse ematologiche

Negli studi clinici con impiego di MabThera in monoterapia somministrato per 4 settimane, anomalie ematologiche si sono verificate in una minoranza di pazienti e sono state generalmente lievi e reversibili. Neutropenia severa (grado 3/4) è stata riportata nel 4,2% dei pazienti, anemia nell'1,1% e trombocitopenia nell'1,7%. Durante il trattamento di mantenimento con MabThera fino a 2 anni, leucopenia (5% vs 2%, grado 3/4) e neutropenia (10% vs 4%, grado 3/4) sono state riportate con un'incidenza più elevata rispetto all'osservazione. L'incidenza di trombocitopenia è stata bassa (< 1%, grado 3/4) e non è stata differente tra i bracci di trattamento. Durante i cicli di trattamento negli studi con MabThera in associazione a chemioterapia, leucopenia di grado 3/4 (R-CHOP 88% vs CHOP 79%; R-FC 23% vs FC 12%), neutropenia di grado 3/4 (R-CVP 24% vs CVP 14%; R-CHOP 97% vs CHOP 88%; R-FC 30% vs FC 19% nella LLC precedentemente non trattata), pancitopenia di grado 3/4 (R-FC 3% vs FC 1% nella LLC precedentemente non trattata) sono state riportate generalmente con frequenze più elevate rispetto alla chemioterapia da sola. Tuttavia, l'incidenza più elevata di neutropenia in pazienti trattati con MabThera e chemioterapia non è stata associata ad una maggiore incidenza di infezioni e infestazioni se confrontata con pazienti trattati con la sola chemioterapia. Studi condotti con MabThera formulazione endovenosa nella LLC precedentemente non trattata e in recidiva/refrattaria hanno stabilito che sin nel 25% dei pazienti trattati con R-FC la neutropenia è risultata prolungata (definita come una conta dei neutrofili inferiore a $1 \times 10^9/L$ tra il Giorno 24 e il Giorno 42 dopo la somministrazione dell'ultima dose) o si è manifestata con esordio tardivo (definita come una conta dei neutrofili inferiore a $1 \times 10^9/L$ dopo 42 giorni dalla somministrazione dell'ultima dose in pazienti in cui non si sia riscontrata una precedente neutropenia prolungata o nei quali la neutropenia si sia risolta prima del Giorno 42) dopo il trattamento con MabThera più FC. Non sono state riportate differenze nell'incidenza di anemia. Sono stati riportati alcuni casi di neutropenia tardiva che si sono verificati più di quattro settimane dopo l'ultima infusione di MabThera. Nello studio di prima linea sulla LLC i pazienti in stadio Binet C hanno manifestato più eventi avversi nel braccio trattato con R-FC rispetto al braccio trattato con FC (R-FC 83% vs FC 71%). Nello studio sulla LLC recidiva/refrattaria è stata segnalata trombocitopenia di grado 3/4 nell'11% dei pazienti del gruppo trattato con R-FC rispetto al 9% dei pazienti del gruppo trattato con FC.

Negli studi condotti con MabThera in pazienti affetti da macroglobulinemia di Waldenström, dopo l'inizio del trattamento è stato osservato un incremento transitorio dei livelli sierici di IgM, che può essere associato a iperviscosità e sintomi correlati. L'aumento transitorio delle IgM ritorna generalmente entro 4 mesi almeno al livello basale.

Reazioni avverse cardiovascolari

Negli studi clinici con MabThera in monoterapia sono state riportate reazioni cardiovascolari nel 18,8% dei pazienti con ipotensione e ipertensione quali eventi più frequentemente riportati. Durante l'infusione sono stati riportati casi di aritmia di grado 3 o 4 (incluse tachicardia ventricolare e sopraventricolare) e angina pectoris. Durante il trattamento di mantenimento, l'incidenza di disturbi cardiaci di grado 3/4 è stata paragonabile tra i pazienti trattati con MabThera e l'osservazione. Eventi cardiaci sono stati riportati come reazioni avverse gravi (inclusi fibrillazione atriale, infarto del miocardio, insufficienza ventricolare sinistra e ischemia del miocardio) nel 3% dei pazienti trattati con MabThera rispetto a < 1% dell'osservazione. Negli studi di valutazione di MabThera in associazione a chemioterapia, l'incidenza di aritmie cardiache di grado 3 e 4, soprattutto aritmie sopraventricolari come la tachicardia e il flutter/fibrillazione atriali, è stata più elevata nel gruppo R-CHOP (14 pazienti, 6,9%) rispetto al gruppo CHOP (3 pazienti, 1,5%). Tutte queste aritmie si sono verificate nel contesto dell'infusione di MabThera o sono state associate a condizioni predisponenti quali febbre, infezione, infarto acuto del miocardio o patologia respiratoria e cardiovascolare preesistente. Non è stata osservata differenza tra il gruppo R-CHOP e CHOP in termini di incidenza di altri eventi cardiaci di grado 3 e 4, inclusi insufficienza cardiaca, patologia del miocardio e manifestazioni di coronaropatia.

Nella LLC l'incidenza globale di patologie cardiache di grado 3 o 4 è risultata bassa sia nello studio di prima linea (4% R-FC, 3% FC) sia nello studio sulla malattia recidiva/refrattaria (4% R-FC, 4% FC).

Apparato respiratorio

Sono stati riportati casi di malattia polmonare interstiziale, alcuni con esito fatale.

Disordini neurologici

Durante il periodo di trattamento (fase del trattamento di induzione comprendente R-CHOP per un massimo di otto cicli), quattro pazienti (2%) trattati con R-CHOP, tutti con fattori di rischio cardiovascolare, hanno manifestato accidenti tromboembolici cerebrovascolari durante il primo ciclo di trattamento. Non c'è stata differenza tra i gruppi di trattamento in termini di incidenza di altri eventi tromboembolici. Al contrario, tre pazienti (1,5%) hanno manifestato eventi cerebrovascolari nel gruppo CHOP, i quali si sono manifestati tutti durante il periodo di follow-up. Nella LLC l'incidenza globale delle patologie del sistema nervoso di grado 3 o 4 è risultata bassa sia nello studio di prima linea (4% R-FC, 4% FC) sia nello studio sulla malattia in recidiva/refrattaria (3% R-FC, 3% FC).

Sono stati riportati casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)/sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS). I segni e i sintomi includevano disturbi visivi, cefalea, convulsioni e alterazioni dello stato mentale, con o senza ipertensione associata. La diagnosi di PRES/RPLS richiede conferma con *imaging* cerebrale. I casi riportati presentavano fattori di rischio riconosciuti per PRES/RPLS, inclusi il concomitante stato di malattia del paziente, ipertensione, terapia immunosoppressiva e/o chemioterapia.

Patologie gastrointestinali

È stata osservata perforazione gastrointestinale che in alcuni casi ha portato al decesso in pazienti che ricevevano MabThera per il trattamento del linfoma non-Hodgkin. Nella maggior parte di questi casi, MabThera era somministrato con la chemioterapia.

Livelli di IgG

Nello studio clinico che ha valutato MabThera nel trattamento di mantenimento nel linfoma follicolare recidivato/refrattario, la mediana dei livelli di IgG era sotto il limite inferiore di normalità (LLN) (< 7 g/L) dopo il trattamento di induzione sia nel gruppo di osservazione che nel gruppo MabThera. Nel gruppo di osservazione, la mediana dei livelli di IgG è aumentata successivamente sopra il LLN, ma è rimasta costante nel gruppo MabThera. La percentuale di pazienti con livelli di IgG sotto il LLN era del 60% circa nel gruppo MabThera nei 2 anni del periodo di trattamento, mentre è diminuita nel gruppo di osservazione (36% dopo 2 anni).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Sono stati segnalati molto raramente casi di necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell) e sindrome di Stevens Johnson, alcuni ad esito fatale.

Sottopopolazioni di pazienti - MabThera in monoterapia

Anziani (età pari o superiore a 65 anni):

L'incidenza di reazioni avverse di tutti i gradi e di grado 3/4 è stata simile nei pazienti anziani rispetto a pazienti più giovani (età inferiore a 65 anni).

Malattia bulky:

Si è verificata un'incidenza più elevata di reazioni avverse di grado 3/4 in pazienti con malattia bulky rispetto a pazienti senza malattia bulky (25,6% vs 15,4%). L'incidenza di reazioni avverse di ogni grado è stata simile in questi due gruppi.

Ritrattamento:

La percentuale di pazienti che hanno riportato reazioni avverse durante il ritrattamento con ulteriori cicli di MabThera è stata simile alla percentuale di pazienti che hanno riportato reazioni avverse durante l'esposizione iniziale (reazioni avverse di ogni grado e di grado 3/4).

Sottopopolazioni di pazienti - Terapia di combinazione con MabThera

Anziani (età pari o superiore a 65 anni)

L'incidenza di eventi avversi di grado 3/4 a carico del sistema emolinfopoietico è risultata superiore nei pazienti anziani rispetto a quelli più giovani (età inferiore a 65 anni) affetti da LLC precedentemente non trattata o recidiva/refrattaria.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

Dagli studi clinici condotti sull'uomo è disponibile un'esperienza limitata con dosi di MabThera formulazione endovenosa superiori rispetto alla dose approvata. La più alta dose di MabThera per via endovenosa testata finora nell'uomo è 5000 mg (2250 mg/m²), sperimentata in uno studio a dosi incrementali condotto su pazienti con leucemia linfatica cronica. Non sono stati identificati ulteriori segnali di sicurezza.

I pazienti che manifestano sintomi di un sovradosaggio devono interrompere immediatamente l'infusione ed essere sottoposti a un attento monitoraggio.

Nello studio clinico SABRINA (BO22334) sull'LNH, condotto con MabThera formulazione sottocutanea in tre pazienti è stata accidentalmente somministrata per via endovenosa la formulazione sottocutanea di rituximab fino a una dose massima di 2780 mg senza effetti indesiderati.

I pazienti che manifestano sintomi di un sovradosaggio o subiscono un errore terapeutico con MabThera devono essere attentamente monitorati.

Successivamente alla commercializzazione sono stati riportati cinque casi di sovradosaggio di MabThera. Tre di questi non hanno riportato eventi avversi. I due eventi avversi che sono stati riportati erano sintomi simil-influenzali, con una dose di 1,8 g di rituximab e insufficienza respiratoria ad esito fatale, con una dose da 2 g di rituximab.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali e coniugati farmaco-anticorpo, codice ATC: L01FA01.

MabThera formulazione sottocutanea contiene ialuronidasi ricombinante umana (rHuPH20), un enzima utilizzato per aumentare la dispersione e l'assorbimento dei farmaci somministrati in concomitanza per via sottocutanea.

Meccanismo d'azione

Rituximab si lega in modo specifico all'antigene transmembranico CD20, una fosfoproteina non glicosilata, che si trova sui linfociti pre-B e sui linfociti B maturi. L'antigene viene espresso su >95% di tutti i linfomi non-Hodgkin a cellule B.

Il CD20 si ritrova nelle cellule B normali e neoplastiche, ma non sulle cellule staminali emopoietiche, sulle cellule pro-B, sulle plasmacellule normali o su altri tessuti normali. L'antigene non viene internalizzato dopo legame con l'anticorpo e non viene rilasciato dalla superficie cellulare. Il CD20 non circola nel sangue come antigene libero e quindi non compete con il legame degli anticorpi.

Il dominio Fab di rituximab si lega all'antigene CD20 sui linfociti B e il dominio Fc può attivare le funzioni effettrici del sistema immunitario con lo scopo di provocare la lisi delle cellule B. I meccanismi possibili della lisi cellulare mediata dall'effettore comprendono la citotossicità complemento-dipendente (CDC) attraverso il legame con il C1q e la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) mediata da uno o più recettori Fcγ sulla superficie di granulociti, macrofagi e cellule NK. È stato anche dimostrato che il legame di rituximab all'antigene CD20 sui linfociti B induce la morte cellulare per apoptosi.

Effetti farmacodinamici

La conta delle cellule B periferiche è scesa al di sotto dei valori normali successivamente alla somministrazione della prima dose di MabThera. Nei pazienti trattati per tumori ematologici il ripristino delle cellule B è iniziato entro 6 mesi dal trattamento e generalmente è ritornato ai livelli di normalità entro 12 mesi dopo il completamento della terapia, sebbene in alcuni pazienti il recupero possa essere più lungo (con una mediana di recupero pari a fino 23 mesi dopo la terapia di induzione). Nei pazienti con artrite reumatoide, la deplezione immediata delle cellule B nel sangue periferico è stata osservata in seguito a due infusioni da 1000 mg ciascuna di MabThera, separate da un intervallo di 14 giorni. La conta periferica delle cellule B inizia ad aumentare dalla Settimana 24 e segnali di ripopolamento si osservano nella maggior parte dei pazienti entro la Settimana 40, sia quando MabThera è somministrato in monoterapia, sia quando è somministrato in associazione a metotrexato.

Efficacia e sicurezza clinica

Efficacia e sicurezza clinica di MabThera formulazione sottocutanea nella leucemia linfatica cronica

Uno studio di fase Ib in due parti, multicentrico, randomizzato, in aperto e a gruppi paralleli (SAWYER BO25341) è stato condotto su pazienti affetti da LLC precedentemente non trattata al fine di valutare la non inferiorità del profilo farmacocinetico, l'efficacia e la sicurezza di MabThera formulazione sottocutanea in associazione a chemioterapia.

L'obiettivo della parte 1 era stabilire la dose di MabThera formulazione sottocutanea che determinasse livelli di C_{trough} sierica di MabThera sovrapponibili a quelli di MabThera formulazione endovenosa. Sono stati arruolati un totale di 64 pazienti affetti da LLC in qualsiasi momento prima del ciclo 5 durante il trattamento con MabThera formulazione endovenosa in associazione a chemioterapia. Per la parte 2 dello studio è stata selezionata la dose di 1600 mg di MabThera formulazione sottocutanea.

L'obiettivo della parte 2 era stabilire la non inferiorità dei livelli di C_{trough} osservati tra la dose selezionata di MabThera formulazione sottocutanea e la dose di riferimento di MabThera formulazione endovenosa.

Sono stati randomizzati un totale di 176 pazienti affetti da LLC ai due gruppi di trattamento seguenti:

- MabThera formulazione sottocutanea (n = 88); primo ciclo con MabThera formulazione endovenosa 375 mg/m² in associazione a chemioterapia più successivi cicli (2-6) di MabThera formulazione sottocutanea 1600 mg in associazione a chemioterapia.
- MabThera formulazione endovenosa (n = 88): primo ciclo con MabThera formulazione endovenosa 375 mg/m² in associazione a chemioterapia seguito da 5 cicli di MabThera formulazione endovenosa 500 mg/m² in associazione a chemioterapia.

I tassi di risposta per l'analisi di 176 pazienti nello studio SAWYER Parte 2 sono mostrati nella figura 2.

Tabella 2 Risultati di efficacia per lo studio SAWYER (BO25341) (Popolazione *Intent-to-Treat*)

		Part 2 N = 176	
		Rituximab formulazione endovenosa (n = 88)	Rituximab formulazione sottocutanea (n = 88)
ORR^a	Stima puntuale	80,7% (n = 71)	85,2% (n = 75)
	IC al 95%	[70,9%, 88,3%]	[76,1%, 91,9%]
CRR^a	Stima puntuale	31,8% (n = 28)	27,3% (n = 24)
	IC al 95%	[22,3%, 42,6%]	[18,3%, 37,8%]
PFS^b	Proporzione con evento di PFS	42,0% (n = 37)	34,1% (n = 30)
	IC al 95%	0,76 [0,47%, 1,23%]	

ORR – Tasso di Risposta Globale

CRR – Tasso Completo di Risposta

PFS – Sopravvivenza libera da progressione (proporzione con evento, progressione della malattia, recidiva o morte per qualsiasi causa)

^a – al mese 3 visita di follow up (Parte 2)

^b – al tempo dell'analisi finale (follow-up mediana di 53 mesi)

Tutti i risultati confermano che MabThera formulazione sottocutanea 1600 mg ha un profilo beneficio/rischio paragonabile al MabThera formulazione endovenosa 500 mg/m².

Immunogenicità

I dati ottenuti dal programma di sviluppo clinico di MabThera formulazione sottocutanea indicano che la formazione di anticorpi anti-rituximab dopo somministrazione sottocutanea è paragonabile a quella osservata dopo somministrazione endovenosa. Nello studio SAWYER (BO25341) l'incidenza degli anticorpi anti-rituximab indotti/aumentati dal trattamento è risultata simile nei due bracci di trattamento (15% nel braccio trattato per via endovenosa vs 12% nel braccio trattato per via sottocutanea). L'incidenza degli anticorpi anti-rHuPH20 indotti/aumentati dal trattamento, misurata nei soli pazienti del braccio trattato con la formulazione sottocutanea, è stata del 12%. Nessuno dei pazienti risultati positivi agli anticorpi anti-rHuPH20 è risultato positivo per anticorpi neutralizzanti.

La rilevanza clinica dello sviluppo di anticorpi anti-rituximab o anti-rHuPH20 dopo il trattamento con MabThera formulazione sottocutanea non è nota. La presenza di anticorpi anti-rituximab o anti-rHuPH20 non ha apparentemente determinato alcun impatto sulla sicurezza, sull'efficacia o sulla farmacocinetica di MabThera.

Efficacia e sicurezza clinica di MabThera concentrato per soluzione per infusione nella LLC

In due studi in aperto randomizzati, in totale 817 pazienti precedentemente non trattati e 552 pazienti affetti da LLC recidiva/refrattaria sono stati assegnati casualmente al trattamento con il regime chemioterapico FC (fludarabina 25 mg/m² e ciclofosfamide 250 mg/m², i Giorni 1-3) ogni 4 settimane per 6 cicli o con MabThera in associazione a FC (R-FC). MabThera è stato somministrato al dosaggio di 375 mg/m² durante il primo ciclo, un giorno prima della chemioterapia, e al dosaggio di 500 mg/m² il Giorno 1 di ogni ciclo di trattamento successivo. I pazienti sono stati esclusi dallo studio sulla LLC in recidiva/refrattaria se erano stati precedentemente trattati con anticorpi monoclonali o se erano refrattari (ossia mancato ottenimento di remissione parziale per almeno 6 mesi) alla fludarabina o a qualsiasi analogo nucleosidico. Sono stati analizzati complessivamente 810 pazienti (403 R-FC, 407

FC) nello studio di prima linea (tabella 2a e tabella 2b) e 552 pazienti (276 R-FC, 276 FC) nello studio sulla malattia recidiva/refrattaria (tabella 3) al fine di valutare l'efficacia.

Nello studio di prima linea, dopo un tempo di osservazione mediano di 48,1 mesi, la PFS mediana è stata di 55 mesi nel gruppo trattato con R-FC e di 33 mesi nel gruppo trattato con FC ($p < 0,0001$, *log-rank test*). L'analisi della sopravvivenza globale ha dimostrato un beneficio significativo del trattamento con R-FC rispetto alla sola chemioterapia con FC ($p = 0,0319$, *log-rank test*) (tabella 2a). Il beneficio in termini di PFS è stato osservato in modo coerente nella maggior parte dei sottogruppi dei pazienti analizzati in accordo al rischio di malattia al basale (nello specifico stadi Binet A-C) (tabella 2b).

Tabella 2a Trattamento di prima linea della leucemia linfatica cronica
Panoramica dei risultati di efficacia di MabThera più FC vs FC da sola - tempo di osservazione mediano di 48,1 mesi

Parametro di efficacia	Stima di Kaplan-Meier del tempo all'evento mediano (mesi)			Riduzione del rischio
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Log-rank valore di p	
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)	32,8	55,3	< 0,0001	45%
Sopravvivenza globale	NR	NR	0,0319	27%
Sopravvivenza libera da eventi	31,3	51,8	< 0,0001	44%
Tasso di risposta (CR, nPR o PR)	72,6%	85,8%	< 0,0001	n.a.
Tassi di CR	16,9%	36,0%	< 0,0001	n.a.
Durata della risposta*	36,2	57,3	< 0,0001	44%
Sopravvivenza libera da malattia (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31%
Tempo al nuovo trattamento	47,2	69,7	<0,0001	42%

Tasso di risposta e tasso di CR analizzati secondo il test del chi-quadrato. NR: non raggiunta; n.a.: non applicabile.

*: applicabile solo ai pazienti che ottengono una CR, nPR, PR.

**: applicabile solo ai pazienti che ottengono una CR.

Tabella 2b Trattamento di prima linea della leucemia linfatica cronica
Hazard ratio della sopravvivenza libera da progressione secondo lo stadio Binet (ITT) – tempo di osservazione mediano di 48,1 mesi

Sopravvivenza libera da progressione (PFS)	Numero di pazienti		Hazard ratio (IC al 95%)	Valore di p (Wald test, non corretto)
	FC	R-FC		
Stadio Binet A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Stadio Binet B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Stadio Binet C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

IC: intervallo di confidenza.

Nello studio sulla malattia in recidiva/refrattaria, la sopravvivenza libera da progressione mediana (endpoint primario) è stata di 30,6 mesi nel gruppo trattato con R-FC e di 20,6 mesi nel gruppo trattato con FC ($p = 0,0002$, *log-rank test*). Il beneficio in termini di PFS è stato osservato in quasi tutti i sottogruppi di pazienti analizzati secondo il rischio di malattia al basale. Rispetto a quanto osservato nel braccio FC, nel braccio trattato con R-FC è stato segnalato un miglioramento della sopravvivenza globale lieve ma non significativo.

Non sono disponibili dati farmacocinetici/clinici in pazienti con malattia refrattaria o in recidiva.

Tabella 3 Trattamento della leucemia linfatica cronica recidiva/refrattaria – panoramica dei risultati di efficacia di MabThera più FC vs FC da sola (tempo di osservazione mediano di 25,3 mesi)

Parametro di efficacia	Stima di Kaplan-Meier della mediana di tempo all'evento (mesi)			Riduzione del rischio
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Log-rank valore di p	
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)	20,6	30,6	0,0002	35%
Sopravvivenza globale	51,9	NR	0,2874	17%
Sopravvivenza libera da eventi	19,3	28,7	0,0002	36%
Tasso di risposta (CR, nPR o PR)	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
Tassi di CR	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
Durata della risposta*	27,6	39,6	0,0252	31%
Sopravvivenza libera da malattia (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Tempo al nuovo trattamento per la LLC	34,2	NR	0,0024	35%

Tasso di risposta e tassi di CR analizzati secondo il test del chi-quadrato.

*: applicabile solo ai pazienti che ottengono una CR, nPR, PR; NR = non raggiunto/a; n.a. = non applicabile.

**: applicabile solo ai pazienti che ottengono una CR.

Anche i risultati di altri studi di supporto condotti con MabThera in associazione ad altri regimi di chemioterapia (inclusi CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustina e cladribina) per il trattamento di pazienti affetti da LLC precedentemente non trattata e/o recidiva/refrattaria, hanno evidenziato tassi di risposta globale elevati con benefici in termini di tasso di PFS, sebbene con una tossicità leggermente più alta (soprattutto mielotossicità). Questi studi supportano l'uso di MabThera con ogni chemioterapia.

I dati provenienti da circa 180 pazienti pre-trattati con MabThera hanno dimostrato un beneficio clinico (incluse CR) e supportano la possibilità di un nuovo trattamento con MabThera.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con MabThera in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la LLC. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

MabThera è stato somministrato per via sottocutanea a una dose fissa di 1600 mg per 5 cicli ad intervalli di 4 settimane, dopo un primo ciclo di MabThera formulazione endovenosa, in pazienti affetti da LLC precedentemente non trattata in associazione a chemioterapia (fludarabina e ciclofosfamide - FC). Il valore della C_{max} sierica di MabThera al ciclo 6 è risultato inferiore nel braccio di trattamento sottocutaneo rispetto a quello endovenoso, con un valore medio geometrico (CV%) rispettivamente di 202 (36,1) µg/mL e 280 (24,6) µg/mL e un rapporto medio geometrico (C_{max} s.c./ C_{max} e.v.) conseguente di 0,719 (IC al 90%: 0,653; 0,792). La media geometrica di t_{max} nel gruppo trattato con MabThera formulazione sottocutanea è stata di circa 3 giorni rispetto alla t_{max} in corrispondenza o alla fine dell'infusione nel gruppo trattato con MabThera formulazione endovenosa. I valori medi geometrici della C_{trough} (CV%) al ciclo 5 (pre-dose al ciclo 6) sono risultati superiori nel gruppo

trattato con MabThera formulazione sottocutanea rispetto al gruppo trattato con MabThera formulazione endovenosa, rispettivamente di 97,5 µg/mL (42,6) e 61,5 µg/mL (63,9), con un rapporto medio geometrico rettificato conseguente [IC al 90%] di 1,53 [1,27-1,85]. Analogamente, i valori geometrici medi di AUC (CV%) al ciclo 6 sono risultati superiori nel gruppo trattato per via sottocutanea rispetto al gruppo trattato per via endovenosa, rispettivamente di 4088 µg•giorno/mL (34,2) e 3630 µg•giorno/mL (32,8), con un rapporto medio geometrico rettificato conseguente [IC al 90%] di 1,10 [0,98-1,24].

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione dello studio BO25341 (SAWYER) è stata stimata una biodisponibilità assoluta del 68,4%.

Distribuzione/Eliminazione

L'emivita stimata di MabThera formulazione sottocutanea 1600 mg è pari a 30 giorni, l'eliminazione è 0,22 L/giorno e il volume di distribuzione del compartimento centrale è 4,65 L.

Popolazioni particolari

Come accade generalmente con gli anticorpi monoclonali, i parametri farmacocinetici di rituximab sono stati subordinati alle dimensioni corporee. Tutti i parametri di eliminazione e volumetrici sono aumentati in modo direttamente proporzionale alla BSA. Il volume centrale è risultato inoltre lievemente inferiore (9%) nelle donne rispetto a quanto osservato negli uomini. I parametri di assorbimento della formulazione sottocutanea si sono ridotti in modo inversamente proporzionale al BMI (*Body Mass Index*). Le simulazioni condizionate che hanno riassunto l'impatto delle dimensioni corporee sull'esposizione a rituximab hanno dimostrato che sebbene la somministrazione sottocutanea di una dose fissa determini differenze maggiori in termini di esposizione (C_{trough} e AUC_T) tra i soggetti con dimensioni corporee basse ed elevate rispetto alla somministrazione per via endovenosa corretta in base al peso corporeo, essa consente di mantenere valori di C_{trough} e AUC_T in tutti i gruppi di dimensioni corporee a livelli non inferiori a quelli evidenziati con la somministrazione per via endovenosa, ottenendo così almeno la medesima saturazione bersaglio di quest'ultima modalità di somministrazione. Nei soggetti di peso > 90 kg, i valori di C_{trough} sono risultati identici con entrambi i regimi endovenoso e sottocutaneo. Nei soggetti di peso 60-90 kg e < 60 kg, i valori di C_{trough} medi a seguito di somministrazione per via endovenosa sono stati inferiori rispettivamente di circa il 16% e il 34% rispetto al regime sottocutaneo. Analogamente, per quanto riguarda i soggetti nel terzile con BSA superiore, i valori di C_{trough} sono risultati identici con entrambi i regimi endovenoso e sottocutaneo. Per quanto concerne i soggetti nei terzili con BSA intermedio e inferiore, i valori di C_{trough} medi a seguito di somministrazione per via endovenosa sono stati inferiori rispettivamente di circa il 12% e il 26% rispetto al regime sottocutaneo.

Oltre ad essere subordinata alle dimensioni corporee, l'eliminazione tempo-dipendente è risultata superiore nei soggetti con dimensioni tumorali più elevate al basale, il che è compatibile con una clearance target-mediata. Una maggiore eliminazione tempo-dipendente nei soggetti con elevato carico tumorale necessiterebbe di un'esposizione iniziale inferiore e di periodi di tempo più lunghi per ottenere la medesima esposizione dei pazienti con minore carico tumorale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Rituximab si è rivelato altamente specifico per l'antigene CD20 sulle cellule B. Gli studi di tossicità effettuati sulla scimmia *cynomolgus* non hanno rivelato altri effetti se non l'attesa deplezione farmacologica delle cellule B nel sangue periferico e nel tessuto linfonodale.

Studi di tossicità evolutiva sono stati condotti sulla scimmia *cynomolgus* a dosaggi fino a 100 mg/kg (trattamento nei giorni di gestazione 20-50) e hanno dimostrato che non c'è evidenza di tossicità per il feto dovuta a rituximab. Negli organi linfoidi del feto è stata tuttavia osservata deplezione farmacologica delle cellule B dose-dipendente, che si è mantenuta fino a dopo la nascita ed è stata associata ad una riduzione dei livelli di IgG negli animali neonati affetti. In questi animali la conta delle cellule B è ritornata ai valori normali entro 6 mesi dalla nascita e non ha compromesso le reazioni all'immunizzazione.

Non sono stati eseguiti i test standard per lo studio della mutagenicità, poiché tali studi non sono rilevanti per questa molecola. Non sono stati eseguiti studi a lungo termine sull'animale per la definizione del potenziale carcinogenico di rituximab.

Non sono stati eseguiti studi specifici per determinare gli effetti di rituximab o rHuPH20 sulla fertilità. Negli studi di tossicità generale condotti sulla scimmia *cynomolgus* non si sono osservati effetti nocivi a carico degli organi riproduttivi in maschi e femmine. Inoltre, per rHuPH20 non sono emersi effetti sulla qualità dello sperma.

Negli studi di sviluppo embrio-fetale condotti sul topo rHuPH20 ha provocato una riduzione del peso fetale e la perdita degli impianti a esposizioni sistemiche sufficientemente superiori all'esposizione terapeutica umana.

Non risulta evidenza di dismorfogenesi (ovvero teratogenicità) derivante dall'esposizione sistemica a rHuPH20.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ialuronidasi ricombinante umana (rHuPH20)

L-istidina

L-istidina cloridrato monoidrato

α,α -trealosio diidrato

L-metionina

Polisorbato 80 (E433)

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non sono state osservate incompatibilità tra MabThera formulazione sottocutanea e siringhe in propilene o policarbonato, aghi per iniezione e di trasferimento in acciaio inossidabile o attacchi con cono Luer in polietilene.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino mai aperto

3 anni

Dopo prima apertura

Una volta trasferita dal flaconcino alla siringa, la soluzione di MabThera formulazione sottocutanea è fisicamente e chimicamente stabile per 48 ore a una temperatura di 2 °C – 8 °C e successivamente per 8 ore a 30 °C alla luce del giorno diffusa.

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente. Se il medicinale non viene utilizzato immediatamente, la preparazione deve avvenire in condizioni asettiche controllate e convalidate. I tempi e le condizioni di conservazione in uso prima della somministrazione sono di responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Tenere il flaconcino nel cartone esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo l'apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro trasparente di tipo I con tappo in gomma butilica, sigillo in alluminio e dischetto in plastica blu di tipo *flip-off*, contenente 1600 mg/13,4 mL di rituximab.

Ogni confezione contiene un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

MabThera viene fornito in flaconcini sterili, senza conservanti, apirogeni, monouso. Per preparare MabThera devono essere usati un ago e una siringa sterili. Sui flaconcini è presente un'etichetta adesiva rimovibile che specifica il dosaggio, la via di somministrazione e l'indicazione. Questa etichetta adesiva deve essere rimossa dal flaconcino e applicata sulla siringa prima dell'uso. I seguenti punti devono essere strettamente osservati al fine di utilizzare e smaltire le siringhe e altri oggetti affilati:

- Aghi e siringhe non devono mai essere riutilizzati.
- Mettere tutti gli aghi e le siringhe in un contenitore per oggetti affilati (contenitore di smaltimento a prova di puntura).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/067/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 2 giugno 1998
Data dell'ultimo rinnovo: 20 maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu/en>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
USA

Genentech, Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA 92056 5802
USA

Samsung BioLogics
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon 21987,
Corea

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le **date per** la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Indicazioni non oncologiche:

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che a tutti i medici che possono prescrivere MabThera sia fornito quanto segue:

Riassunto delle caratteristiche del prodotto
Scheda di allerta per il paziente.

La Scheda di allerta per il paziente per MabThera per indicazioni non-oncologiche, deve contenere i seguenti elementi chiave:

- La necessità di portare con sé la Scheda in ogni momento e di mostrarla a tutti gli operatori sanitari che trattano la patologia;
- L'avvertenza circa il rischio di infezioni e PML, inclusi i sintomi;
- La necessità per i pazienti di contattare l'operatore sanitario, se si manifestano sintomi.

Le informazioni della Scheda di allerta per il paziente devono essere concordate con le Autorità nazionali competenti prima della distribuzione.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MabThera 100 mg concentrato per soluzione per infusione

rituximab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 flaconcino contiene rituximab 10 mg/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio citrato, polisorbato 80, sodio cloruro, sodio idrossido, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

100 mg / 10 mL

2 flaconcini da 10 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo diluizione

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/067/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLAONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

MabThera 100 mg concentrato per soluzione per infusione
rituximab
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo diluizione

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Flaconcino da 10 mL (10 mg/mL)
100 mg / 10 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MabThera 500 mg concentrato per soluzione per infusione

rituximab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 flaconcino contiene rituximab 10 mg/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio citrato, polisorbato 80, sodio cloruro, sodio idrossido, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

500 mg / 50 mL

1 flaconcino da 50 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo diluizione

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/067/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

MabThera 500 mg concentrato per soluzione per infusione
rituximab
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo diluizione

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Flaconcino da 50 mL (10 mg/mL)
500 mg / 50 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MabThera 1400 mg soluzione per iniezione sottocutanea

rituximab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 flaconcino contiene 1400 mg/11,7 mL di rituximab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20)

L-istidina

L-istidina cloridrato monoidrato

α,α -trealosio diidrato

L-metionina

Polisorbato 80

Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1400 mg/11,7 mL

1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Tenere il flaconcino nel cartone esterno per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/067/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

MabThera 1400 mg soluzione per iniezione sottocutanea.
rituximab
sottocutanea

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso sottocutaneo

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1400 mg/11,7 mL

6. ALTRO

Informazioni da riportare sull'etichetta adesiva rimovibile

Lotto

MabThera 1400 mg
rituximab

1400 mg/11,7 mL

SC per Linfoma Non-Hodgkin

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MabThera 1600 mg soluzione per iniezione sottocutanea
rituximab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 flaconcino contiene 1600 mg/13,4 mL di rituximab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20)
L-istidina
L-istidina cloridrato monoidrato
 α,α -trealosio diidrato
L-metionina
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1600 mg/13,4 mL
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Tenere il flaconcino nel cartone esterno per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/98/067/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

MabThera 1600 mg soluzione per iniezione sottocutanea
rituximab
sottocutanea

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso sottocutaneo

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1600 mg/13,4 mL

6. ALTRO

Informazioni da riportare sull'etichetta adesiva rimovibile

Lotto
MabThera 1600 mg
rituximab

1600 mg/13,4 mL

SC per Leucemia Linfatica Cronica

TESTO DELLA SCHEDA DI ALLERTA PER IL PAZIENTE PER INDICAZIONI NON ONCOLOGICHE

<p><u>Scheda di allerta per MabThera per il paziente con malattie non oncologiche</u></p> <p>Perché mi è stata fornita questa scheda?</p> <p>Questo medicinale può esporla maggiormente allo sviluppo di infezioni. La presente scheda le fornisce informazioni su:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cosa deve sapere prima che le venga somministrato MabThera; • quali sono i segni di un'infezione; • cosa deve fare nel caso in cui ritenga possibile di aver sviluppato un'infezione. <p>La scheda, inoltre, riporta sul retro il suo nome, nonché il nome e il numero di telefono del medico che la segue.</p> <p>Cosa devo fare di questa scheda?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Porti sempre con sé questa scheda, per esempio nel portafoglio o nella borsa. • Mostri questa scheda a qualsiasi medico, infermiere o dentista che si occupa di lei, non soltanto allo specialista che le prescrive MabThera. <p>È possibile che gli effetti indesiderati si manifestino diversi mesi dopo aver terminato il trattamento. Pertanto, porti con sé questa scheda per 2 anni dopo la somministrazione dell'ultima dose di MabThera.</p> <p>Quando non devo essere trattato con MabThera?</p> <p>Non deve essere trattato con MabThera se ha un'infezione attiva o un problema grave al sistema immunitario.</p> <p>Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo o ha precedentemente assunto medicinali che possono influenzare il sistema immunitario, inclusa la chemioterapia.</p>	<p>Cos'altro devo sapere?</p> <p>In rari casi, MabThera può causare una grave infezione cerebrale chiamata "leucoencefalopatia multifocale progressiva" o PML, che può essere fatale.</p> <ul style="list-style-type: none"> • I segni della PML includono: <ul style="list-style-type: none"> - confusione, perdita della memoria o difficoltà di pensiero; - perdita dell'equilibrio o modifica nel modo di camminare o parlare; - riduzione della forza o debolezza su un lato del corpo; - visione annebbiata o perdita della vista. <p>Nel caso in cui lei manifesti uno qualsiasi di questi segni, contatti immediatamente un medico o un infermiere. Deve inoltre informarli che sta assumendo un trattamento con MabThera.</p> <p>Dove posso reperire maggiori informazioni?</p> <p>Per maggiori informazioni, legga il foglio illustrativo di MabThera.</p> <p>Data di inizio del trattamento e informazioni di contatto</p> <p>Data dell'infusione più recente: _____</p> <p>Data della prima infusione: _____</p> <p>Nome del paziente: _____</p> <p>Nome del medico: _____</p> <p>Informazioni di contatto del medico: _____</p> <p>Si accerti di portare sempre con sé, ogniqualvolta si rivolga a un operatore sanitario, un elenco di tutti i medicinali che sta assumendo.</p> <p>Si rivolga al medico o all'infermiere per eventuali domande sulle informazioni contenute nella presente scheda.</p>
--	--

<p>Quali sono i segni di sviluppo di un'infezione?</p> <p>Presti attenzione ai possibili segni di infezione riportati di seguito:</p> <ul style="list-style-type: none"> • febbre o tosse persistente; • perdita di peso; • dolore senza trauma; • sensazione di stare poco bene o svogliatezza. <p>Nel caso in cui manifesti uno qualsiasi di questi segni, contatti immediatamente un medico o un infermiere.</p> <p>Deve inoltre informarli che sta assumendo un trattamento con MabThera.</p>	
--	--

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

MabThera 100 mg concentrato per soluzione per infusione

MabThera 500 mg concentrato per soluzione per infusione

rituximab

Legga attentamente tutto questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è MabThera e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato MabThera
3. Come viene somministrato MabThera
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare MabThera
6. Contenuto della confezione e altre informazioni.

1. Cos'è MabThera e a cosa serve

Cos'è MabThera

MabThera contiene il principio attivo "rituximab", un tipo di proteina chiamata "anticorpo monoclonale" che si lega alla superficie di particolari globuli bianchi, ovvero i linfociti B. Quando rituximab si lega alla superficie di queste cellule ne causa la morte.

A cosa serve MabThera

MabThera può essere usato per il trattamento di molte e diverse condizioni negli adulti e nei bambini. Il medico può prescrivere MabThera per il trattamento di:

a) Linfoma non-Hodgkin

Il linfoma non-Hodgkin è una malattia del tessuto linfatico (parte del sistema immunitario) che coinvolge i linfociti B, un particolare tipo di globuli bianchi.

Negli adulti MabThera può essere somministrato in monoterapia (da solo) o con altri medicinali chiamati nell'insieme "chemioterapia".

Nei pazienti adulti in cui il trattamento si dimostra efficace MabThera può essere utilizzato come terapia di mantenimento per 2 anni dopo il completamento del trattamento iniziale.

Nei bambini e negli adolescenti MabThera viene somministrato in associazione alla "chemioterapia".

b) Leucemia linfatica cronica

La leucemia linfatica cronica (LLC) è la forma più comune di leucemia dell'adulto. La LLC coinvolge un particolare linfocita, la cellula B, che origina dal midollo osseo e matura nei linfonodi. I pazienti con LLC hanno troppi linfociti abnormi, che si accumulano soprattutto nel midollo osseo e nel sangue. La proliferazione di questi linfociti B abnormi è la causa dei sintomi che lei può avere. MabThera in associazione alla chemioterapia distrugge queste cellule che sono gradualmente rimosse dall'organismo da processi biologici.

c) Artrite reumatoide

MabThera è usato per il trattamento dell'artrite reumatoide. L'artrite reumatoide è una malattia che colpisce le articolazioni. I linfociti B sono responsabili di alcuni dei sintomi che lei ha. MabThera è utilizzato per trattare l'artrite reumatoide in persone che hanno già provato altri medicinali, che però hanno smesso di funzionare, non hanno funzionato abbastanza bene o hanno causato effetti indesiderati. MabThera è assunto generalmente con un altro farmaco detto metotrexato.

MabThera rallenta il danno alle articolazioni causato dall'artrite reumatoide e aumenta la capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

La miglior risposta a MabThera si è osservata in coloro che hanno un esame del sangue positivo al fattore reumatoide (RF) e/o al Peptide anti-Ciclico Citrullinato (anti-CCP). Entrambi gli esami sono comunemente positivi nell'artrite reumatoide e aiutano nella conferma della diagnosi.

d) Granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica

MabThera è usato per il trattamento di adulti e bambini di età pari o superiore a 2 anni affetti da granulomatosi con poliangite (in precedenza chiamata malattia di Wegener) o da poliangite microscopica, in associazione con glucocorticoidi.

La granulomatosi con poliangite e la poliangite microscopica sono due forme di infiammazione dei vasi sanguigni che colpiscono principalmente polmone e reni, ma possono colpire anche altri organi. I linfociti B sono coinvolti nella causa di queste condizioni.

e) Pemfigo volgare

MabThera è usato per il trattamento di pazienti con pemfigo volgare da moderato a grave. Il pemfigo volgare è una malattia autoimmune che provoca la formazione di vesciche dolorose sulla pelle e sulle mucose (tessuti di rivestimento) di bocca, naso, gola e genitali.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato MabThera

Non prenda MabThera:

- se è allergico al rituximab, ad altre proteine simili al rituximab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se attualmente ha un'infezione attiva grave;
- se il suo sistema immunitario è debole;
- se soffre di insufficienza cardiaca grave o grave malattia cardiaca non controllata e ha l'artrite reumatoide, la granulomatosi con poliangite, la poliangite microscopica o il pemfigo volgare.

Non assuma MabThera se una qualsiasi delle condizioni sopra riportate la riguarda. Se ha dubbi, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima che le venga somministrato MabThera.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima che le venga somministrato MabThera:

- se in passato ha avuto un'infezione da epatite o potrebbe averla ora, poiché in un esiguo numero di casi MabThera potrebbe causare la riattivazione dell'epatite B, che in casi molto rari può causare la morte. I pazienti con pregressa infezione da epatite B saranno attentamente monitorati dal medico per rilevare eventuali segni di questa infezione;
- se in passato ha sofferto di problemi cardiaci (quali angina, palpitazioni o insufficienza cardiaca) o ha avuto problemi respiratori.

Se una qualsiasi delle condizioni sopra riportate la riguarda (o se ha dei dubbi), parli con il medico, il farmacista o l'infermiere prima che le venga somministrato MabThera. Può essere necessario che il medico le presti particolare attenzione durante il trattamento con MabThera.

Parli con il medico anche se pensa di aver bisogno di qualsiasi vaccinazione nell'immediato futuro, comprese vaccinazioni necessarie per viaggiare in altri paesi. Alcuni vaccini non devono essere somministrati contemporaneamente a MabThera o nei mesi successivi all'assunzione di MabThera. Il medico valuterà se potrà sottoporsi a qualsiasi vaccino prima di assumere MabThera.

Se ha l'artrite reumatoide, la granulomatosi con poliangite, la poliangite microscopica o il pemfigo volgare parli con il medico

- se pensa di avere un'infezione, anche lieve come il raffreddore. Le cellule che sono colpite da MabThera servono per combattere le infezioni ed è necessario aspettare che l'infezione sia guarita prima di prendere MabThera. Inoltre, informi il medico se in passato ha avuto numerose infezioni o se soffre di infezioni gravi.

Bambini e adolescenti

Linfoma non-Hodgkin

MabThera può essere usato per il trattamento di bambini e adolescenti di età uguale o superiore a 6 mesi affetti da linfoma non-Hodgkin, nello specifico linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) CD20 positivo, linfoma di Burkitt (BL)/leucemia di Burkitt (leucemia acuta a cellule B mature; BAL) o linfoma simil-Burkitt (BLL).

Parli con il medico, il farmacista o l'infermiere prima della somministrazione di questo medicinale se lei o suo figlio ha meno di 18 anni di età.

Granulomatosi con poliangite o poliangite microscopica

MabThera può essere utilizzato per il trattamento di bambini e adolescenti, di età pari o superiore a 2 anni, affetti da granulomatosi con poliangite (in precedenza chiamata malattia di Wegener) o poliangite microscopica. Al momento non sono disponibili molte informazioni riguardo all'uso di MabThera nei bambini e negli adolescenti con altre malattie.

Parli con il medico, il farmacista o l'infermiere prima della somministrazione di questo medicinale se lei o suo figlio ha meno di 18 anni di età.

Altri farmaci e MabThera

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza obbligo di ricetta medica e quelli a base di erbe, poiché MabThera può influire sul funzionamento di alcuni farmaci, che a loro volta possono interferire sul funzionamento di MabThera.

In particolare, informi il medico:

- se sta assumendo medicinali per il trattamento dell'ipertensione. Potrebbe esserle chiesto di sospendere la terapia con questi medicinali nelle 12 ore prima dell'assunzione di MabThera, poiché alcune persone manifestano un calo della pressione arteriosa durante la somministrazione di MabThera;
- se in passato ha assunto medicinali che hanno effetti sul sistema immunitario – quali chemioterapia o farmaci immunosoppressivi.

Se una qualsiasi delle condizioni sopra riportate la riguarda (o se ha dei dubbi), parli con il medico, il farmacista o l'infermiere prima che le venga somministrato MabThera.

Gravidanza e allattamento

Deve informare il medico o l'infermiere se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, poiché MabThera può attraversare la placenta e avere effetti sul bambino.

Se esiste la possibilità che lei inizi una gravidanza, durante la terapia con MabThera e nei 12 mesi successivi alla somministrazione dell'ultimo trattamento con MabThera, lei e il suo partner dovrete utilizzare un metodo contraccettivo efficace.

MabThera passa nel latte materno in quantità molto piccole. Poiché gli effetti a lungo termine sui lattanti allattati con latte materno non sono noti, per motivi precauzionali, l'allattamento non è consigliato durante il trattamento con MabThera e nei 6 mesi successivi al trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non è noto se MabThera abbia effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di strumenti o macchinari.

MabThera contiene sodio

Questo medicinale contiene 52,6 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per ogni flaconcino da 10 mL e 263,2 mg di sodio per ogni flaconcino da 50 mL, rispettivamente equivalenti al 2,6% e al 13,2% dell'apporto giornaliero nutrizionale massimo di sodio raccomandato per un adulto.

3. Come viene somministrato MabThera

Somministrazione

MabThera le sarà somministrato da un medico o un infermiere esperto nell'uso di questo trattamento. Questi la monitoreranno attentamente durante la somministrazione del medicinale al fine di rilevare l'eventuale comparsa di effetti indesiderati.

La somministrazione di MabThera avverrà sempre mediante infusione goccia a goccia in vena (infusione endovenosa).

Medicinali somministrati prima di ciascuna infusione di MabThera

Prima dell'infusione di MabThera le verranno somministrati altri medicinali (premedicazione) per evitare o ridurre la comparsa di possibili effetti indesiderati.

Quantità e frequenza con cui riceverà la terapia

a) Se è in trattamento per il linfoma non-Hodgkin

- *Se le viene somministrato solo MabThera*
MabThera le sarà somministrato una volta a settimana per 4 settimane. Sono possibili cicli ripetuti di trattamento con MabThera.
- *Se le viene somministrato MabThera associato a chemioterapia*
Riceverà MabThera lo stesso giorno in cui riceverà la chemioterapia; la loro somministrazione avviene generalmente ogni 3 settimane per un massimo di 8 volte.
- Se risponde bene al trattamento, MabThera potrebbe esserle somministrato come terapia di mantenimento ogni 2 o 3 mesi per due anni. In base alla sua risposta al medicinale, il medico potrebbe modificare questo regime di somministrazione.
- Se ha meno di 18 anni, le verrà somministrato MabThera con la chemioterapia. Riceverà MabThera fino a 6 volte nell'arco di un periodo di 3,5-5,5 mesi.

b) Se è in trattamento per la leucemia linfatica cronica

Se è in trattamento con MabThera in associazione a chemioterapia, riceverà infusioni di MabThera il Giorno 0 del ciclo 1, poi il Giorno 1 di ogni ciclo per 6 cicli totali. Ogni ciclo ha una durata di 28 giorni. La chemioterapia deve essere somministrata dopo l'infusione di MabThera. Il medico deciderà se deve ricevere una terapia di supporto concomitante.

c) Se è in trattamento per l'artrite reumatoide

Ciascun ciclo di trattamento prevede due infusioni distinte, somministrate a un intervallo di 2 settimane l'una dall'altra. Sono possibili cicli ripetuti di trattamento con MabThera. In base ai segni e ai sintomi della malattia, il medico stabilirà quando somministrarle ulteriori cicli. Questo potrebbe verificarsi tra diversi mesi.

d) Se è in trattamento per la granulomatosi con poliangite o la poliangite microscopica

Il trattamento con MabThera prevede quattro infusioni distinte date ad intervalli settimanali. I corticosteroidi saranno somministrati per iniezione prima dell'inizio del trattamento con MabThera. La somministrazione di corticosteroidi per via orale può essere iniziata in qualsiasi momento dal medico per curare la sua condizione.

Se la sua età è pari o superiore a 18 anni e lei risponde bene al trattamento, MabThera potrebbe esserle somministrato come terapia di mantenimento. Questa consisterà in due infusioni distinte, somministrate a un intervallo di 2 settimane l'una dall'altra, seguite da una infusione ogni 6 mesi per almeno 2 anni. In base alla sua risposta al medicinale, il medico potrà decidere di prolungare il trattamento con MabThera (fino a una durata massima di 5 anni).

e) **Se è in trattamento per il pemfigo volgare**

Ciascun ciclo di trattamento prevede due infusioni distinte, somministrate a un intervallo di 2 settimane l'una dall'altra. Se risponde bene al trattamento, MabThera potrebbe esserle somministrato come terapia di mantenimento a 1 anno e a 18 mesi dal trattamento iniziale e, successivamente, se necessario, ogni 6 mesi. In base alla sua risposta al medicinale, il medico potrebbe modificare questo regime di somministrazione.

Se ha altre domande relative all'utilizzo di questo medicinale chiedi al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La maggior parte degli effetti indesiderati sono lievi o moderati, ma in alcuni casi possono essere gravi e richiedere un trattamento. Raramente, alcune di queste reazioni sono state fatali.

Reazioni infusionali

Durante o entro le prime 24 ore dall'infusione lei può sviluppare febbre, brividi e tremore. Meno frequentemente, alcuni pazienti possono presentare dolore in sede di infusione, formazione di vescicole, sensazione di prurito, malattia (nausea), stanchezza, mal di testa, respirazione difficoltosa, pressione arteriosa innalzata, respiro sibilante, fastidio alla gola, gonfiore della lingua o della gola, naso pruriginoso o che cola, vomito, rossore o palpitazioni, attacco cardiaco o basso numero di piastrine. Se lei presenta malattie cardiache o angina, si può verificare un peggioramento di queste condizioni. Se lei o suo figlio manifestaste uno qualsiasi di questi sintomi, **informi immediatamente la persona che sta somministrando l'infusione**, poiché può essere necessario rallentare la velocità di infusione oppure interromperla. Può essere necessario un trattamento aggiuntivo, per esempio con un antistaminico o paracetamolo. Quando questi sintomi sono risolti o migliorati, è possibile riprendere l'infusione. È meno probabile che queste reazioni si manifestino dopo la seconda infusione. Il medico potrebbe decidere di interrompere il trattamento con MabThera nel caso in cui queste reazioni fossero gravi.

Infezioni

Informi immediatamente il medico se lei o suo figlio presenta segni di un'infezione, comprendenti:

- febbre, tosse, mal di gola, bruciore quando urina, sensazione di debolezza o di stare poco bene;
- perdita della memoria, disturbi del pensiero, difficoltà a camminare o perdita della vista – è possibile che siano dovuti a un'infezione del cervello, molto rara e grave, che può essere fatale (leucoencefalopatia multifocale progressiva o PML);
- febbre, mal di testa e collo rigido, mancanza di coordinazione (atassia), alterazione della personalità, allucinazioni, stato di coscienza alterato, crisi convulsive o coma – è possibile siano dovuti a una grave infezione del cervello (meningoencefalite enterovirale), che può essere fatale.

Potrebbe sviluppare infezioni più facilmente durante il trattamento con MabThera.

Spesso si tratta di raffreddori, ma si sono verificati casi di infezione polmonare, infezioni delle vie urinarie e infezioni virali gravi. Queste condizioni figurano nell'elenco sotto riportato al paragrafo "Altri effetti indesiderati".

Se lei è in trattamento per artrite reumatoide, granulomatosi con poliangite, poliangite microscopica o pemfigo volgare, troverà queste informazioni anche nella Scheda di allerta per il paziente che le sarà consegnata dal medico. È importante che porti con sé questa scheda di allerta e che la mostri al familiare o a tutti coloro che si prendono cura di lei.

Reazioni cutanee

Molto raramente si possono manifestare gravi reazioni cutanee, con formazione di vescicole, che possono essere rischiose per la vita. L'arrossamento, spesso associato alle vescicole, può comparire sulla pelle o sulle membrane mucose, come all'interno della bocca, nell'area dei genitali o delle palpebre, e può essere presente febbre. **Informi immediatamente il medico se si manifesta uno qualsiasi di questi sintomi.**

Altri effetti indesiderati

a) Se lei o suo figlio è in trattamento per il linfoma non-Hodgkin o la leucemia linfatica cronica

Effetti indesiderati molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 su 10 persone):

- infezioni batteriche o virali, bronchite,
- basso numero di globuli bianchi, con o senza febbre, o di piastrine (cellule del sangue),
- sensazione di star male (nausea),
- aree di calvizie sul cuoio capelluto, brividi, mal di testa,
- abbassamento delle difese immunitarie – a causa di una riduzione dei livelli di alcuni anticorpi chiamati “immunoglobuline” (IgG) nel sangue, che aiutano l'organismo a proteggersi dalle infezioni.

Effetti indesiderati comuni (possono manifestarsi fino a 1 su 10 persone):

- infezioni del sangue (sepsi), infezione polmonare, herpes zoster, raffreddore, infezione bronchiale, infezioni fungine, infezioni di origine sconosciuta, infiammazione di seno, epatite B,
- basso numero di globuli rossi (anemia), basso numero di tutte le cellule ematiche,
- reazioni allergiche (ipersensibilità),
- livello di zuccheri nel sangue elevato, perdita di peso, gonfiore del viso e del corpo, livelli dell'enzima “LDH” nel sangue elevati, livelli di calcio nel sangue bassi,
- sensazioni anomale a livello cutaneo – quali intorpidimento, formicolio, pizzicore, bruciore, sensazione di cute stirata, riduzione del senso del tatto,
- sensazione di irrequietezza, difficoltà di addormentamento,
- arrossamento marcato del viso e di altre aree cutanee, come conseguenza della dilatazione dei vasi sanguigni,
- capogiri o ansia,
- produzione lacrimale aumentata, problemi al dotto lacrimale, occhio infiammato (congiuntivite),
- ronzio nelle orecchie, dolore all'orecchio,
- problemi cardiaci – come attacco cardiaco, frequenza cardiaca irregolare o accelerata;
- pressione arteriosa elevata o bassa (riduzione della pressione arteriosa in particolare quando si sta in piedi),
- tensione dei muscoli delle vie respiratorie che causa respiro sibilante (broncospasmo), infiammazione, irritazione di polmoni, gola e seni paranasali, mancanza di respiro, naso che cola,
- vomito, diarrea, dolore di stomaco, irritazione o ulcere della gola e della bocca, disturbo della deglutizione, stipsi, indigestione, • disturbi dell'alimentazione: assunzione insufficiente di cibo con conseguente perdita di peso,
- orticaria, aumento della sudorazione, sudorazioni notturne,
- problemi muscolari – quali tensione muscolare, dolore articolare o muscolare, dolore dorsale e al collo,
- dolore tumorale,
- fastidio diffuso, sentirsi a disagio o stanco, tremori, segni di influenza,
- insufficienza multiorgano.

Effetti indesiderati non comuni (possono manifestarsi fino a 1 su 100 persone):

- problemi della coagulazione, produzione di globuli rossi ridotta e distruzione dei globuli rossi (anemia emolitica e aplastica) aumentata, gonfiore o linfonodi ingrossati,

- umore depresso e perdita di interesse o piacere nello svolgere attività, nervosismo,
- disturbi del gusto – come alterazioni del senso del gusto,
- problemi cardiaci – come frequenza cardiaca ridotta o dolore toracico (angina),
- asma, quantità di ossigeno insufficiente che raggiunge gli organi del corpo,
- gonfiore dello stomaco.

Effetti indesiderati molto rari (possono manifestarsi fino a 1 su 10.000 persone):

- aumento, di breve durata, della quantità di alcuni tipi di anticorpi (immunoglobuline - IgM) nel sangue, alterazione chimica del sangue dovuta alla rottura di cellule tumorali morte,
- danni ai nervi di braccia e gambe, paralisi facciale,
- insufficienza cardiaca,
- infiammazione dei vasi sanguigni, inclusi quelli che provocano sintomi cutanei,
- insufficienza respiratoria,
- danno alla parete intestinale (perforazione),
- gravi reazioni cutanee, con formazione di vescicole, che possono essere rischiose per la vita. Arrossamento, spesso associato a vescicole, può comparire sulla pelle o sulle membrane mucose, come all'interno della bocca, nell'area dei genitali o delle palpebre, e può essere presente febbre,
- insufficienza renale,
- grave perdita della vista.

Non nota (la frequenza con cui si manifestano questi effetti indesiderati non è nota):

- riduzione non immediata dei globuli bianchi,
- numero delle piastrine ridotto, subito dopo l'infusione – tale condizione può essere reversibile, ma in rari casi può risultare fatale,
- perdita dell'udito, perdita di altri sensi,
- infezione/infiammazione di cervello e meningi (meningoencefalite enterovirale).

Bambini e adolescenti con linfoma non-Hodgkin

In generale, gli effetti indesiderati registrati nei bambini e negli adolescenti con linfoma non-Hodgkin sono risultati simili a quelli riscontrati negli adulti con linfoma non-Hodgkin o leucemia linfatica cronica. Gli effetti indesiderati più comuni osservati sono stati febbre associata a bassi livelli di un tipo di globuli bianchi (neutrofili), infiammazione o afte a carico del rivestimento della bocca e reazioni allergiche (ipersensibilità).

b) Se è in trattamento per l'artrite reumatoide

Effetti indesiderati molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 su 10 persone):

- infezione polmonare (batterica),
- dolore quando si urina (infezioni delle vie urinarie),
- reazioni allergiche che, verosimilmente, si manifestano durante l'infusione ma che possono manifestarsi fino a 24 ore dopo l'infusione,
- variazioni nella pressione del sangue, nausea, eruzioni cutanee, febbre, sensazione di prurito, naso chiuso o che cola, starnuti, tremore, battito del cuore accelerato e stanchezza,
- mal di testa,
- alterazioni nelle analisi di laboratorio, richieste dal medico. Queste includono una riduzione della quantità di alcune specifiche proteine nel sangue (immunoglobuline) che aiutano a proteggere dalle infezioni.

Effetti indesiderati comuni (possono manifestarsi fino a 1 su 10 persone):

- infezioni quali infiammazioni bronchiali (bronchite),
- una sensazione di pienezza o un dolore pulsante dietro a naso, guance e occhi (sinusite), dolore addominale, vomito e diarrea, problemi respiratori,
- infezione fungina ai piedi (piede da atleta),
- livelli di colesterolo nel sangue elevati,

- sensazioni sulla pelle anormali, quali intorpidimento, formicolio, pizzicore o bruciore, sciatica, emicrania, capogiro,
- perdita di capelli,
- ansia, depressione,
- indigestione, diarrea, reflusso acido, irritazione e/o ulcerazione di gola e bocca,
- dolore di pancia, schiena, muscoli e/o alle articolazioni.

Effetti indesiderati non comuni (possono manifestarsi fino a 1 su 100 persone):

- ritenzione di liquidi in eccesso nel viso e nel corpo,
- infiammazione, irritazione e/o tensione a polmoni e gola, tosse,
- reazioni cutanee, inclusi orticaria, prurito, eruzioni cutanee,
- reazioni allergiche che includono respiro sibilante o fiato corto, gonfiore di volto e lingua, collasso.

Effetti indesiderati molto rari (possono manifestarsi fino a 1 su 10.000 persone):

- un complesso di sintomi che si manifestano entro poche settimane dall'infusione di MabThera che includono reazioni di tipo allergico quali eruzioni cutanee, prurito, dolori alle articolazioni, tumefazione delle ghiandole linfatiche e febbre,
- gravi reazioni cutanee con formazione di vescicole che possono essere rischiose per la vita. L'arrossamento, spesso associato alle vescicole, può comparire sulla pelle o sulle membrane mucose, come all'interno della bocca, nell'area dei genitali o delle palpebre, e può essere presente febbre.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- infezioni virali gravi,
- infezione/infiammazione di cervello e meningi (meningoencefalite enterovirale).

Altri effetti indesiderati raramente segnalati dovuti al trattamento con MabThera includono una riduzione del numero dei globuli bianchi nel sangue (neutrofili) che aiutano a combattere le infezioni. Alcune infezioni possono essere gravi (si prega di prendere visione delle informazioni relative alle **Infezioni** all'interno di questo paragrafo).

c) Se lei o suo figlio è in trattamento per la granulomatosi con poliangioite o per la poliangioite microscopica

Effetti indesiderati molto comuni (possono manifestarsi più di 1 su 10 persone):

- infezioni, quali infezioni del torace, infezioni delle vie urinarie (dolore quando si urina), raffreddori e infezioni da herpes,
- reazioni allergiche che verosimilmente si manifestano durante l'infusione, ma che possono manifestarsi fino a 24 ore dopo l'infusione,
- diarrea,
- tosse o respiro affannoso,
- sanguinamento dal naso,
- pressione sanguigna aumentata,
- dolore alle articolazioni o alla schiena,
- tensione muscolare o tremori,
- sensazione di capogiro,
- tremori (spesso alle mani),
- difficoltà a dormire (insonnia),
- gonfiore a mani e caviglie.

Effetti indesiderati comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10):

- indigestione,
- stipsi,
- eruzioni cutanee, incluse acne o macchie,

- vampate di calore o arrossamento della pelle,
- febbre,
- naso chiuso o che cola,
- tensione muscolare o dolori muscolari,
- dolore ai muscoli o a mani o piedi,
- basso numero di globuli rossi (anemia),
- basso numero di piastrine nel sangue,
- quantità di potassio nel sangue aumentata,
- variazioni del ritmo cardiaco o battito cardiaco accelerato rispetto alla norma.

Effetti indesiderati molto rari (possono manifesta fino a 1 su 10.000 persone):

- gravi reazioni cutanee con formazione di vescicole che possono essere rischiose per la vita. L'arrossamento, spesso associato alle vescicole, può comparire sulla pelle o sulle membrane mucose, come all'interno della bocca, nell'area dei genitali o delle palpebre, e può essere presente febbre,
- recidiva di una precedente infezione da epatite B.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- infezioni virali gravi;
- infezione/inflammatione di cervello e meningi (meningoencefalite enterovirale).

Bambini e adolescenti affetti da granulomatosi con poliangioite o poliangioite microscopica

In generale, nei bambini e negli adolescenti affetti da granulomatosi con poliangioite o poliangioite microscopica, gli effetti indesiderati sono risultati simili, per tipologia, a quelli evidenziati negli adulti affetti da granulomatosi con poliangioite o poliangioite microscopica. Gli effetti indesiderati osservati con maggiore frequenza sono stati infezioni, reazioni allergiche e sensazione di star male (nausea).

d) Se è in trattamento per il pemfigo volgare

Effetti indesiderati molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 su 10 persone):

- reazioni allergiche che verosimilmente si manifestano durante l'infusione ma che possono manifestarsi fino a 24 ore dopo l'infusione,
- mal di testa,
- infezioni, quali infezioni del torace,
- depressione persistente,
- perdita di capelli.

Effetti indesiderati comuni (possono manifestarsi fino a 1 su 10 persone):

- infezioni, quali raffreddore, infezioni da herpes, infezioni agli occhi, mugghetto orale e infezioni delle vie urinarie (dolore durante la minzione),
- disturbi dell'umore, quali irritabilità e depressione,
- patologie della cute, quali prurito, orticaria e cisti benigne,
- stanchezza o capogiri,
- febbre,
- dolore alle articolazioni o alla schiena,
- mal di testa,
- dolore addominale,
- dolore muscolare,
- battito del cuore accelerato rispetto al normale.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- infezioni virali gravi,
- infezione/inflammatione di cervello e meningi (meningoencefalite enterovirale).

MabThera può anche provocare alterazioni degli esami di laboratorio richiesti dal medico. Se lei sta assumendo MabThera in associazione ad altri farmaci, alcuni degli effetti indesiderati che si manifestano possono essere dovuti agli altri farmaci.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare MabThera

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene MabThera

- Il principio attivo è rituximab.
Il flaconcino da 10 mL contiene 100 mg di rituximab (10 mg/mL). Il flaconcino da 50 mL contiene 500 mg di rituximab (10 mg/mL).
- Gli eccipienti sono sodio citrato, polisorbato 80, sodio cloruro, sodio idrossido, acido cloridrico e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere paragrafo 2 "MabThera contiene sodio".

Descrizione dell'aspetto di MabThera e contenuto della confezione

MabThera è una soluzione limpida e incolore, fornita come concentrato per soluzione per infusione.

I flaconcini da 10 mL sono disponibili in confezioni da 2 flaconcini.

I flaconcini da 50 mL sono disponibili in confezioni da 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Produttore

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Per ulteriori informazioni su MabThera, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See 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

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu/en>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

MabThera 1400 mg soluzione per iniezione sottocutanea rituximab

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è MabThera e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato MabThera
3. Come viene somministrato MabThera
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare MabThera
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è MabThera e a cosa serve

Che cos'è MabThera

MabThera contiene il principio attivo "rituximab", un tipo di proteina chiamata "anticorpo monoclonale". Rituximab si lega alla superficie di un tipo di globuli bianchi chiamati "linfociti B". Quando rituximab si lega alla superficie di queste cellule, ne causa la morte.

MabThera è disponibile come medicinale da somministrare mediante flebo (MabThera 100 mg o MabThera 500 mg, concentrato per soluzione per infusione) e come medicinale da somministrare mediante iniezione sotto la pelle (MabThera 1400 mg o MabThera 1600 mg, soluzione per iniezione sottocutanea).

A cosa serve MabThera

MabThera 1400 mg è usato per il trattamento del linfoma non-Hodgkin negli adulti,

- una malattia del tessuto linfoide (che fa parte del sistema immunitario) che colpisce un tipo di globuli bianchi chiamati linfociti B.

MabThera 1400 mg può essere somministrato da solo o con altri medicinali ("chemioterapia").

All'inizio del trattamento le verrà sempre somministrato MabThera mediante flebo (infusione endovenosa).

Successivamente, le verrà somministrato MabThera mediante iniezione sotto la pelle. Il medico deciderà quando iniziare le iniezioni di MabThera.

Dopo il completamento del trattamento iniziale, nei pazienti in cui la terapia si dimostra efficace, MabThera può essere usato come trattamento di mantenimento per 2 anni.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato MabThera

Non prenda MabThera

- se è allergico al rituximab o ad altre proteine simili al rituximab, o qualsiasi altro eccipiente di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è allergico alla ialuronidasi (un enzima che aiuta ad aumentare l'assorbimento del principio attivo iniettato);

- se ha un'infezione attiva grave in corso;
- se ha un sistema immunitario debole.

Non prenda MabThera se rientra in uno dei casi elencati sopra. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima che le venga somministrato MabThera.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima che le venga somministrato MabThera:

- se pensa di avere un'infezione da epatite o se l'ha avuta in passato, poiché in qualche caso MabThera potrebbe causare la riattivazione dell'epatite B, condizione che in rarissimi casi può causare la morte. I pazienti con pregressa infezione da epatite B saranno attentamente controllati dal medico per segni di questa infezione;
- se ha mai sofferto di malattie cardiache (ad esempio angina, palpitazioni o insufficienza cardiaca) o ha avuto problemi respiratori.

Se una di queste condizioni la riguarda, o se non ne è sicuro, ne parli con il medico, il farmacista o l'infermiere prima che le venga somministrato MabThera. Può essere necessario che il medico le presti particolare attenzione durante il trattamento con MabThera.

Parli con il medico anche se pensa di aver bisogno di qualsiasi vaccinazione nell'immediato futuro, comprese vaccinazioni necessarie per viaggiare in altri paesi. Alcuni vaccini non devono essere somministrati contemporaneamente a MabThera o nei mesi successivi all'assunzione di MabThera. Il medico valuterà se potrà sottoporsi a qualsiasi vaccino prima di assumere MabThera.

Bambini e adolescenti

Se la sua età o quella di suo figlio è inferiore a 18 anni, ne parli con il medico, il farmacista o l'infermiere prima che le venga somministrato questo medicinale, poiché non sono disponibili molte informazioni riguardo all'uso di MabThera nei bambini e negli adolescenti.

Altri medicinali e MabThera

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi i medicinali non soggetti a prescrizione e quelli a base di erbe, poiché MabThera può interferire sul funzionamento di altri medicinali, che a loro volta possono interferire sul funzionamento di MabThera.

In particolare, informi il medico:

- se sta assumendo medicinali per la pressione alta. Le potrebbe essere chiesto di sospenderne l'assunzione 12 ore prima che le venga somministrato MabThera, poiché durante la somministrazione di questo medicinale alcune persone hanno un calo della pressione sanguigna;
- se ha mai assunto medicinali che influiscono sul sistema immunitario – quali medicinali chemioterapici o immunosoppressori.

Se una di queste condizioni la riguarda, o se non ne è sicuro, ne parli con il medico, il farmacista o l'infermiere prima che le venga somministrato MabThera.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, informi il medico o l'infermiere. Questo perché MabThera può attraversare la placenta e avere effetti sul bambino.

Se esiste la possibilità che lei rimanga incinta, durante la terapia con MabThera e nei 12 mesi successivi all'ultimo trattamento con MabThera dovrà utilizzare un metodo contraccettivo efficace. Questo perché MabThera passa nel latte materno in quantità molto piccole.

Poiché gli effetti a lungo termine sui lattanti allattati con latte materno non sono noti, per motivi precauzionali, l'allattamento non è consigliato durante il trattamento con MabThera e nei 6 mesi successivi al trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non è noto se MabThera abbia un effetto sulla sua capacità di guidare o usare attrezzi o macchinari.

MabThera contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino da 11,7 mL, cioè è praticamente “senza sodio”.

3. Come viene somministrato MabThera

Somministrazione

La somministrazione di MabThera verrà praticata da un medico o da un infermiere esperto nell'uso di questo trattamento. Questi la terranno sotto stretta osservazione mentre le verrà somministrato il medicinale, nel caso in cui lei manifesti un qualsiasi effetto indesiderato.

All'inizio del trattamento le verrà sempre somministrato MabThera mediante flebo (infusione endovenosa).

Successivamente, le verrà somministrato MabThera mediante iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea) della durata approssimativa di 5 minuti. Sul flaconcino di vetro è presente un'etichetta adesiva rimovibile che riporta le informazioni del farmaco. Il medico o l'infermiere posizionerà l'adesivo sulla siringa prima dell'iniezione. Il medico deciderà quando iniziare le iniezioni di MabThera.

L'iniezione sotto la pelle viene praticata nella regione dello stomaco, non in altre sedi del corpo, evitando le aree dove la cute è arrossata, livida, sensibile o indurita oppure dove sono presenti nei o cicatrici.

Medicinali somministrati prima di ogni somministrazione di MabThera

Prima della somministrazione di MabThera, le verranno somministrati altri medicinali (premedicazione) allo scopo di prevenire o ridurre i possibili effetti indesiderati.

Quanto e quanto spesso riceverà il trattamento

- MabThera le verrà somministrato lo stesso giorno della chemioterapia. Questa viene somministrata in genere ogni 3 settimane fino a 8 volte.
- Se risponde bene al trattamento, MabThera potrebbe esserle somministrato come trattamento di mantenimento ogni 2 o 3 mesi per due anni.

Il medico potrebbe cambiare questo schema a seconda della sua risposta al medicinale.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La maggior parte degli effetti indesiderati sono lievi o moderati, ma in alcuni casi possono essere gravi e richiedere un trattamento. Raramente, alcune di queste reazioni sono state fatali.

Reazioni alla sede di iniezione del medicinale

Molti pazienti manifestano alcuni effetti indesiderati locali al sito di iniezione di MabThera. Questi includono: dolore, gonfiore, formazione di lividi, sanguinamento, arrossamento della pelle, prurito ed eruzione cutanea.

Il medico potrebbe decidere di interrompere il trattamento con MabThera se queste reazioni sono gravi.

Infezioni

Informi immediatamente il medico se presenta sintomi di infezione, tra cui:

- febbre, tosse, mal di gola, bruciore quando urina, se si sente debole o non si sente bene;
- perdita della memoria, disturbi del pensiero, difficoltà a camminare o perdita della vista. Questi potrebbero essere dovuti a un'infezione del cervello molto rara e grave che può essere fatale (leucoencefalopatia multifocale progressiva o PML);
- febbre, mal di testa e collo rigido, mancanza di coordinazione (atassia), alterazione della personalità, allucinazioni, stato di coscienza alterato, crisi convulsive o coma – è possibile siano dovuti a una grave infezione cerebrale (meningoencefalite enterovirale), che può essere fatale.

Potrebbe sviluppare infezioni più facilmente durante il trattamento con MabThera. Spesso si tratta di raffreddori, ma si sono verificati casi di infezione polmonare o infezioni delle vie urinarie. Tali infezioni sono elencate al paragrafo “Altri effetti indesiderati”.

Altri effetti indesiderati includono:

Effetti indesiderati molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10):

- infezioni batteriche o infezioni virali, bronchite;
- basso numero di globuli bianchi, con o senza febbre, o di piastrine (cellule del sangue);
- sensazione di stare male (nausea);
- aree di calvizie sul cuoio capelluto, brividi, mal di testa;
- abbassamento delle difese immunitarie - a causa dei livelli inferiori nel sangue degli anticorpi chiamati “immunoglobuline” (IgG) che aiutano l'organismo a proteggersi dalle infezioni.

Effetti indesiderati comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10):

- infezioni del sangue (sepsi), infezione polmonare, herpes zoster, raffreddore, infezioni dei tubi bronchiali, infezioni fungine, infezioni di origine sconosciuta, infiammazione dei seni nasali, epatite B;
- basso numero di globuli rossi (anemia) e di tutte le cellule del sangue;
- reazioni allergiche (ipersensibilità);
- livello di zucchero nel sangue elevato, perdita di peso, gonfiore al viso e al corpo, aumento dei livelli dell'enzima LDH nel sangue, livelli di calcio nel sangue bassi;
- sensazioni anormali a livello cutaneo quali intorpidimento, formicolio, sensazione pungente, sensazione di bruciore, sensazione di cute stirata, riduzione del senso del tatto;
- sensazione di irrequietezza, difficoltà di addormentamento;
- arrossamento del viso e di altre aree della pelle, come conseguenza della dilatazione dei vasi sanguigni;
- capogiri, ansia;
- produzione lacrimale aumentata, problemi al dotto lacrimale, occhio infiammato (congiuntivite);
- ronzio nelle orecchie, dolore alle orecchie;
- problemi al cuore, come attacco cardiaco, battito cardiaco accelerato o irregolare;
- pressione sanguigna elevata o bassa (riduzione della pressione sanguigna soprattutto quando ci si alza in piedi);
- irrigidimento dei muscoli delle vie aeree che provoca respiro sibilante (broncospasmo), infiammazione, irritazione dei polmoni, gola o seni nasali, affanno, naso che cola;
- vomito, diarrea, dolore addominale, irritazione o ulcere della gola e della bocca, difficoltà a deglutire, stipsi, indigestione;
- difficoltà nell'assunzione di cibo, assunzione insufficiente di cibo con conseguente perdita di peso;
- orticaria, aumento della sudorazione, sudorazioni notturne;
- problemi ai muscoli quali tensione dei muscoli, dolore ai muscoli o alle articolazioni, dolore dorsale e al collo;
- dolore tumorale;

- sensazione generale di stanchezza e fastidio, tremori, segni di influenza;
- insufficienza multi-organo.

Effetti indesiderati non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100):

- problemi nella coagulazione, produzione di globuli rossi ridotta e distruzione dei globuli rossi (anemia emolitica aplastica) aumentata, gonfiore o linfonodi ingrossati;
- umore depresso e perdita di interesse o piacere nelle attività usuali, nervosismo;
- disturbi del gusto, come alterazioni del gusto;
- problemi al cuore, come battito cardiaco ridotto o dolore toracico(angina);
- asma, apporto insufficiente di ossigeno agli organi del corpo;
- gonfiore allo stomaco.

Effetti indesiderati molto rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10.000):

- temporaneo aumento di alcuni tipi di anticorpi nel sangue (detti immunoglobuline - IgM), alterazioni chimiche del sangue dovute alla rottura di cellule tumorali morte;
- danni ai nervi di braccia e gambe, paralisi facciale;
- insufficienza cardiaca;
- infiammazione dei vasi sanguigni, inclusi quelli che provocano sintomi cutanei;
- insufficienza respiratoria;
- danno alla parete gastrointestinale (perforazione);
- gravi reazioni alla pelle con formazione di vescicole che possono essere rischiosi per la vita;
- insufficienza renale;
- grave perdita della vista (segno di danno ai nervi cranici).

Non noti (la frequenza con cui possono manifestano questi effetti indesiderati non è nota):

- riduzione ritardata dei globuli bianchi;
- numero di piastrine ridotto immediatamente dopo l'infusione - è reversibile, ma in casi rari può causare la morte;
- perdita dell'udito, perdita di altri sensi;
- infezione/infiammazione di cervello e meningi (meningoencefalite enterovirale).

MabThera può inoltre determinare delle variazioni nei risultati delle analisi di laboratorio prescritte dal medico.

Se sta assumendo MabThera insieme ad altri medicinali, alcuni effetti indesiderati possono essere dovuti agli altri medicinali.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare MabThera

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Tenere il flaconcino nel cartone esterno per proteggerlo dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene MabThera 1400 mg, soluzione per iniezione sottocutanea

- Il principio attivo è rituximab. Ogni flaconcino contiene 1400 mg/11,7 mL di rituximab. Ogni mL contiene 120 mg di rituximab.
- Gli altri componenti sono ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20), L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, α,α -trealosio diidrato, L-metionina, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere paragrafo 2 "MabThera contiene sodio".

Descrizione dell'aspetto di MabThera 1400 mg, soluzione per iniezione sottocutanea e contenuto della confezione

MabThera si presenta come un liquido pronto all'uso, da chiaro a opalescente, da incolore a giallastro, fornito come una soluzione per iniezione sottocutanea in un flaconcino di vetro trasparente con tappo in gomma butilica con l'alluminio sulla chiusura e un disco di plastica rosa flip-off.

Ciascun flaconcino contiene 1400 mg/11,7 mL di rituximab. Ogni confezione contiene un flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Produttore

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu/en>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito dell'Agenzia europea per i medicinali.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

MabThera 1600 mg soluzione per iniezione sottocutanea rituximab

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è MabThera e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato MabThera
3. Come viene somministrato MabThera
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare MabThera
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è MabThera e a cosa serve

Che cos'è MabThera

MabThera contiene il principio attivo "rituximab", un tipo di proteina chiamata "anticorpo monoclonale". Rituximab si lega alla superficie di un tipo di globuli bianchi chiamati "linfociti B". Quando rituximab si lega alla superficie di queste cellule, ne causa la morte.

MabThera è disponibile come medicinale da somministrare mediante flebo (MabThera 100 mg o MabThera 500 mg, concentrato per soluzione per infusione) e come medicinale da somministrare mediante iniezione sotto la pelle chiamato MabThera 1400 mg o MabThera 1600 mg, soluzione per iniezione sottocutanea.

A cosa serve MabThera

MabThera 1600 mg è usato per il trattamento della leucemia linfatica cronica negli adulti.

- La leucemia linfatica cronica (LLC) è la forma più comune di leucemia dell'adulto. La LLC coinvolge un particolare tipo di globulo bianco chiamato linfocita B, che origina dal midollo osseo e matura nei linfonodi. I pazienti affetti da LLC presentano troppi linfociti anomali, che si accumulano soprattutto nel midollo osseo e nel sangue. La proliferazione di questi linfociti B anomali è la causa dei sintomi che lei può avere.
MabThera in associazione alla chemioterapia distrugge queste cellule, che vengono gradualmente eliminate dall'organismo tramite processi biologici.

MabThera 1600 mg le verrà somministrato con altri medicinali chiamati nell'insieme "chemioterapia". All'inizio del trattamento le verrà sempre somministrato MabThera mediante flebo (infusione endovenosa).

Successivamente, le verrà somministrato MabThera mediante iniezione sotto la pelle. Il medico deciderà quando iniziare le iniezioni di MabThera.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato MabThera

Non prenda MabThera

- se è allergico al rituximab o ad altre proteine simili al rituximab, o qualsiasi altro eccipiente di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se è allergico alla ialuronidasi (un enzima che aiuta ad aumentare l'assorbimento del principio attivo iniettato),

- se ha un'infezione attiva grave in corso,
- se ha un sistema immunitario debole.

Non prenda MabThera se una qualsiasi delle condizioni sopra riportate la riguarda. Se ha dubbi si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima che le venga somministrato MabThera.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima che le venga somministrato MabThera:

- se pensa di avere un'infezione da epatite o se l'ha avuta in passato, poiché in qualche caso MabThera potrebbe causare la riattivazione dell'epatite B, condizione che in rarissimi casi può causare la morte. I pazienti con pregressa infezione da epatite B saranno attentamente controllati dal medico per rilevare eventuali segni di questa infezione;
- se ha mai sofferto di malattie cardiache (ad esempio angina, palpitazioni o insufficienza cardiaca) o ha avuto problemi respiratori.

Se una di queste condizioni la riguarda, o se non ne è sicuro, ne parli con il medico, il farmacista o l'infermiere prima che le venga somministrato MabThera. Può essere necessario che il medico le presti particolare attenzione durante il trattamento con MabThera.

Parli con il medico anche se pensa di aver bisogno di qualsiasi vaccinazione nell'immediato futuro, comprese vaccinazioni necessarie per viaggiare in altri paesi. Alcuni vaccini non devono essere somministrati contemporaneamente a MabThera o nei mesi successivi all'assunzione di MabThera. Il medico valuterà se potrà sottoporsi a qualsiasi vaccino prima di assumere MabThera.

Bambini e adolescenti

Se la sua età o quella di suo figlio è inferiore a 18 anni, ne parli con il medico, il farmacista o l'infermiere prima che le venga somministrato questo medicinale, poiché non sono disponibili molte informazioni riguardo all'uso di MabThera nei bambini e negli adolescenti.

Altri medicinali e MabThera

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi i medicinali non soggetti a prescrizione e quelli a base di erbe, poiché MabThera può interferire sul funzionamento di altri medicinali, che a loro volta possono interferire sul funzionamento di MabThera.

In particolare, informi il medico:

- se sta assumendo medicinali per la pressione alta. Le potrebbe essere chiesto di sospenderne l'assunzione 12 ore prima che le venga somministrato MabThera, poiché durante la somministrazione di questo medicinale alcune persone hanno un calo della pressione sanguigna;
- se ha mai assunto medicinali che influiscono sul sistema immunitario – quali medicinali chemioterapici o immunosoppressori.

Se una di queste condizioni la riguarda, o se non ne è sicuro, ne parli con il medico, il farmacista o l'infermiere prima che le venga somministrato MabThera.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, informi il medico o l'infermiere. Questo perché MabThera può attraversare la placenta e avere effetti sul bambino.

Se esiste la possibilità che lei rimanga incinta, durante la terapia con MabThera e nei 12 mesi successivi all'ultimo trattamento con MabThera dovrà utilizzare un metodo contraccettivo efficace. Questo perché MabThera passa nel latte materno in quantità molto piccole.

Poiché gli effetti a lungo termine sui lattanti allattati con latte materno non sono noti, per motivi precauzionali, l'allattamento non è consigliato durante il trattamento con MabThera e nei 6 mesi successivi al trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non è noto se MabThera abbia un effetto sulla sua capacità di guidare o usare attrezzi o macchinari.

MabThera contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino da 13,4 mL, cioè è praticamente “senza sodio”.

3. Come viene somministrato MabThera

Somministrazione

La somministrazione di MabThera verrà praticata da un medico o da un infermiere esperto nell'uso di questo trattamento. Questi la terranno sotto stretta osservazione mentre le verrà somministrato il medicinale, nel caso in cui lei manifesti un qualsiasi effetto indesiderato.

All'inizio del trattamento le verrà sempre somministrato MabThera mediante flebo (infusione endovenosa).

Successivamente, le verrà somministrato MabThera mediante iniezione sotto la pelle. (Iniezione sottocutanea) della durata approssimativa di 7 minuti. Sul flaconcino di vetro è presente un'etichetta adesiva rimovibile che riporta le informazioni del farmaco.

Il medico o l'infermiere posizionerà l'adesivo sulla siringa prima dell'iniezione. Il medico deciderà quando iniziare le iniezioni di MabThera.

L'iniezione sotto la pelle viene praticata nella regione dello stomaco, non in altre sedi del corpo, evitando le aree dove la cute è arrossata, livida, sensibile o indurita oppure dove sono presenti nei o cicatrici.

Medicinali somministrati prima di ogni somministrazione di MabThera

Prima della somministrazione di MabThera, le verranno somministrati altri medicinali (premedicazione) allo scopo di prevenire o ridurre i possibili effetti indesiderati.

Quanto e quanto spesso riceverà il trattamento

Se è in trattamento con MabThera in associazione a chemioterapia, le verrà somministrata un'infusione di MabThera il Giorno 0 del ciclo 1, seguita da iniezioni per via sottocutanea il Giorno 1 di ogni ciclo successivo. Il numero totale di cicli è 6 e ogni ciclo ha una durata di 28 giorni. La chemioterapia deve essere somministrata dopo la somministrazione di MabThera.

Il medico deciderà se lei debba ricevere una terapia di supporto concomitante.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La maggior parte degli effetti indesiderati sono lievi o moderati, ma in alcuni casi possono essere gravi e richiedere un trattamento. Raramente, alcune di queste reazioni sono state fatali.

Reazioni alla sede di iniezione del medicinale

Molti pazienti manifestano alcuni effetti indesiderati locali alla sede di iniezione di MabThera. Questi includono: dolore, gonfiore, formazione di lividi, sanguinamento, arrossamento della pelle, prurito ed eruzione cutanea.

Il medico potrebbe decidere di interrompere il trattamento con MabThera se queste reazioni sono gravi.

Infezioni

Informi immediatamente il medico se presenta sintomi di infezione, tra cui:

- febbre, tosse, mal di gola, bruciore quando urina, se si sente debole o non si sente bene;
- perdita della memoria, disturbi del pensiero, difficoltà a camminare o perdita della vista. Questi potrebbero essere dovuti a un'infezione del cervello molto rara e grave che può essere fatale (leucoencefalopatia multifocale progressiva o PML);
- febbre, mal di testa e collo rigido, mancanza di coordinazione (atassia), alterazione della personalità, allucinazioni, stato di coscienza alterato, crisi convulsive o coma – è possibile siano dovuti a una grave infezione del cervello (meningoencefalite enterovirale), che può essere fatale.

Potrebbe sviluppare infezioni più facilmente durante il trattamento con MabThera. Spesso si tratta di raffreddori, ma si sono verificati casi di infezione polmonare o infezioni delle vie urinarie. Tali infezioni sono elencate al paragrafo “Altri effetti indesiderati”.

Altri effetti indesiderati includono:

Effetti indesiderati molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10):

- infezioni batteriche o infezioni virali, bronchite;
- basso numero di globuli bianchi, con o senza febbre, o di piastrine (cellule del sangue);
- sensazione di star male (nausea);
- aree di calvizie sul cuoio capelluto, brividi, mal di testa;
- abbassamento delle difese immunitarie - a causa dei livelli inferiori nel sangue degli anticorpi chiamati “immunoglobuline” (IgG) che aiutano l'organismo a proteggersi dalle infezioni.

Effetti indesiderati comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10):

- infezioni del sangue (sepsi), infezione polmonare, herpes zoster, raffreddore, infezioni dei tubi bronchiali, infezioni fungine, infezioni di origine sconosciuta, infiammazione dei seni nasali, epatite B;
- basso numero di globuli rossi (anemia) e di tutte le cellule del sangue;
- reazioni allergiche (ipersensibilità);
- livello di zucchero nel sangue elevato, perdita di peso, gonfiore al viso e al corpo, aumento dei livelli dell'enzima LDH nel sangue, livelli di calcio nel sangue bassi;
- sensazioni anormali a livello cutaneo quali intorpidimento, formicolio, sensazione pungente, sensazione di bruciore, sensazione di cute stirata, riduzione del senso del tatto;
- sensazione di irrequietezza, difficoltà di addormentamento;
- arrossamento del viso e di altre aree della pelle come conseguenza della dilatazione dei vasi sanguigni;
- capogiri, ansia;
- produzione lacrimale aumentata, problemi al dotto lacrimale, occhio infiammato (congiuntivite);
- ronzio nelle orecchie, dolore alle orecchie;
- problemi al cuore, come attacco cardiaco, battito cardiaco accelerato o irregolare;
- pressione sanguigna elevata o bassa (riduzione della pressione sanguigna soprattutto quando ci si alza in piedi);
- irrigidimento dei muscoli delle vie aeree che provoca respiro sibilante (broncospasmo), infiammazione, irritazione dei polmoni, gola o seni nasali, affanno, naso che cola;

- vomito, diarrea, dolore addominale, irritazione o ulcere della gola e della bocca, disturbo a deglutire, stipsi, indigestione;
- disturbi dell'alimentazione, assunzione insufficiente di cibo con conseguente perdita di peso;
- orticaria, aumento della sudorazione, sudorazioni notturne;
- problemi ai muscoli quali tensione muscolare, dolore ai muscoli o alle articolazioni, dolore dorsale e al collo;
- dolore tumorale;
- sensazione generale di stanchezza e fastidio, tremori, segni di influenza;
- insufficienza multi-organo.

Effetti indesiderati non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100):

- problemi nella coagulazione, produzione di globuli rossi ridotta e distruzione dei globuli rossi (anemia emolitica aplastica) aumentata, gonfiore o linfonodi ingrossati;
- umore depresso e perdita di interesse o piacere nelle attività usuali, nervosismo;
- disturbi del gusto, come alterazioni del gusto;
- problemi al cuore, come frequenza cardiaca ridotta o dolore toracico (angina);
- asma, apporto insufficiente di ossigeno agli organi del corpo;
- gonfiore allo stomaco.

Effetti indesiderati molto rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10.000):

- temporaneo aumento di alcuni tipi di anticorpi nel sangue (detti immunoglobuline - IgM), alterazioni chimiche del sangue dovute alla rottura di cellule tumorali morte;
- danni ai nervi di braccia e gambe, paralisi facciale;
- insufficienza cardiaca;
- infiammazione dei vasi sanguigni, inclusi quelli che provocano sintomi cutanei;
- insufficienza respiratoria;
- danno alla parete gastrointestinale (perforazione);
- gravi reazioni cutanee con formazione di vescicole che possono essere rischiose per la vita;
- insufficienza renale;
- grave perdita della vista (segno di danno ai nervi cranici).

Non noti (la frequenza con cui possono manifestarsi questi effetti indesiderati non è nota):

- riduzione ritardata dei globuli bianchi;
- numero di piastrine ridotto, immediatamente dopo l'infusione - è reversibile, ma in casi rari può causare la morte;
- perdita dell'udito, perdita di altri sensi;
- infezione/infiammazione di cervello e meningi (meningoencefalite enterovirale).

MabThera può inoltre determinare delle variazioni nei risultati delle analisi di laboratorio prescritte dal medico.

Se sta assumendo MabThera insieme ad altri medicinali, alcuni effetti indesiderati possono essere dovuti agli altri medicinali.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare MabThera

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Tenere il flaconcino nel cartone esterno per proteggerlo dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene MabThera 1600 mg, soluzione per iniezione sottocutanea

- Il principio attivo è rituximab. Ogni flaconcino contiene 1600 mg/13,4 mL di rituximab. Ogni mL contiene 120 mg di rituximab.
- Gli altri componenti sono ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20), L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, α,α -trealosio diidrato, L-metionina, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere paragrafo 2 "MabThera contiene sodio".

Descrizione dell'aspetto di MabThera 1600 mg, soluzione per iniezione sottocutanea e contenuto della confezione

MabThera si presenta come un liquido pronto all'uso, da chiaro a opalescente, da incolore a giallastro, fornito come una soluzione per iniezione sottocutanea in un flaconcino di vetro trasparente con tappo in gomma butilica con l'alluminio sulla chiusura e un disco di plastica blu flip-off.

Ciascun flaconcino contiene 1600 mg/13,4 mL di rituximab. Ogni confezione contiene un flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Produttore

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See 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

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu/en>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito dell'Agenzia europea per i medicinali.