

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rituzena 100 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 100 mg di rituximab.

Ogni ml di concentrato contiene 10 mg di rituximab.

Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico murino/umano ottenuto con tecniche di ingegneria genetica, costituito da una immunoglobulina glicosilata con le regioni costanti gG1 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 Hamster 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

Concentrato per soluzione per infusione.

Liquido limpido e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rituzena è indicato negli adulti per le seguenti indicazioni:

Linfoma non-Hodgkin (LNH)

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

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

Rituzena 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).

Leucemia linfatica cronica (LLC)

Rituzena in associazione a chemioterapia è indicato 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 per pazienti precedentemente trattati con anticorpi monoclonali,

incluso Rituzena, o per pazienti refrattari a un trattamento precedente con Rituzena più chemioterapia.

Vedere paragrafo 5.1 per ulteriori informazioni.

Granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica

Rituzena in associazione con glucocorticoidi è indicato per l'induzione della remissione nei pazienti adulti con granulomatosi con poliangite (di Wegener) (GPA) e poliangite microscopica (MPA) attiva di grado severo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Rituzena 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).

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

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

In pazienti affetti da granulomatosi con poliangite (di Wegener) o poliangite microscopica è raccomandata la somministrazione di metilprednisolone per via endovenosa alla dose di 1.000 mg/die da 1 a 3 giorni prima della prima infusione di Rituzena (l'ultima dose di metilprednisolone può essere somministrata nello stesso giorno della prima infusione di Rituzena). 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 il trattamento con Rituzena.

Posologia

Linfoma non-Hodgkin

Linfoma non-Hodgkin follicolare

Terapia di associazione

La dose raccomandata di Rituzena in associazione con 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.

Rituzena deve essere somministrato il giorno 1 di ogni ciclo di chemioterapia, dopo somministrazione e.v. della componente glucocorticoidea della chemioterapia, se applicabile.

Monoterapia

- Linfoma follicolare ricaduto/refrattario

La dose raccomandata di Rituzena 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 Rituzena in monoterapia per pazienti che hanno risposto al precedente trattamento con Rituzena 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

Rituzena 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 Rituzena in associazione ad altre chemioterapie nel linfoma non-Hodgkin diffuso a grandi cellule B.

Aggiustamenti del dosaggio durante il trattamento

Non sono raccomandate riduzioni della dose di Rituzena. Quando Rituzena è somministrato in associazione con chemioterapia, si devono applicare le riduzioni standard del dosaggio per i medicinali chemioterapici.

Leucemia linfatica cronica

Per i pazienti con LLC si raccomanda la profilassi con adeguata idratazione e somministrazione di uricostatici con inizio 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 x 10⁹/l si raccomanda di somministrare prednisone/prednisolone 100 mg per via endovenosa immediatamente prima dell'infusione di Rituzena per diminuire la percentuale e la gravità delle reazioni acute da infusione e/o la sindrome da rilascio di citochine.

Il dosaggio raccomandato di Rituzena 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 Rituzena.

Granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica

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

Il dosaggio raccomandato di Rituzena per la terapia d'induzione della remissione della granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica è di 375 mg/m² di superficie corporea, somministrato per infusione endovenosa una volta alla settimana per 4 settimane (4 infusioni totali).

Per i pazienti con granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica, durante e successivamente il trattamento con Rituzena, è raccomandata la profilassi per la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, (PCP), come appropriato.

Popolazioni particolari

Anziani

Non è necessario l'aggiustamento della dose in pazienti anziani (di età > 65 anni).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Rituzena nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non è ancora stata stabilita. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

La soluzione di Rituzena preparata deve essere somministrata per infusione endovenosa tramite deflussore dedicato. Non deve essere somministrata come push o bolo 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 gravi, soprattutto grave dispnea, 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 gravi reazioni avverse, la decisione di interrompere il trattamento deve essere attentamente considerata caso per caso.

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

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

Per tutte le indicazioni

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

4.3 Controindicazioni

Controindicazioni all'uso nel linfoma non-Hodgkin e nella leucemia linfatica cronica

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

Infezioni attive, gravi (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti in uno stato di grave immunocompromissione.

Controindicazioni all'uso nell'artrite reumatoide, nella granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica

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

Infezioni attive, gravi (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti in uno stato di grave immunocompromissione.

Scompenso cardiaco grave (classe IV New York Heart Association) o malattia cardiaca grave e non controllata (vedere paragrafo 4.4 per altri disordini cardiaci).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati (o dichiarati) nella cartella clinica del paziente.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML)

A tutti i pazienti in terapia con rituximab per l'artrite reumatoide, granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica 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 PML.

Casi fatali molto rari di PML sono stati riportati in seguito all'utilizzo di rituximab. I pazienti devono essere monitorati ad intervalli regolari per ogni sintomo neurologico nuovo o in peggioramento o per segni indicativi 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 potenzialmente indicativi di PML. Deve essere richiesta una consulenza neurologica se clinicamente indicata.

In caso di dubbio, deve essere presa in considerazione un'ulteriore valutazione, che include 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 indicativi 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 rituximab 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 rituximab possano portare ad una stabilizzazione o ad un miglioramento simili.

Linfoma non-Hodgkin e leucemia linfatica cronica

Reazioni infusionali correlate

Rituximab è associato a reazioni correlate all'infusione (IRR), 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 rituximab 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 rituximab. 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, brividi febbrili, ipotensione, orticaria, angioedema e altri sintomi (vedere paragrafo 4.8).

La sindrome grave da rilascio di citochine è caratterizzata da dispnea grave, spesso accompagnata da broncospasmo e ipossia, oltre a febbre, brividi, brividi febbrili, 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 grave 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 grave 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 grave, devono essere trattati soltanto 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 rituximab 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 rituximab e con la somministrazione di farmaci antipiretici, antistaminici e, occasionalmente, ossigeno, soluzioni saline endovena o farmaci broncodilatatori, e glucocorticoidi se necessario. Per le reazioni gravi vedere la sindrome da rilascio di citochine descritta sopra.

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 si verificano solitamente entro minuti dall'inizio dell'infusione. In caso di reazione allergica nel corso della somministrazione di rituximab, 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 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 rituximab si può verificare ipotensione, pertanto si deve prendere in considerazione la sospensione di medicinali anti-ipertensivi 12 ore prima dell'infusione di rituximab.

Disordini cardiaci

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

Insufficienza ematologiche

Sebbene rituximab 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. Rituximab 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 rituximab deve essere eseguita regolarmente la conta ematica completa, inclusa la conta dei neutrofili e delle piastrine.

Infezioni

Infezioni gravi, anche fatali, possono avvenire durante la terapia con rituximab (vedere paragrafo 4.8). Rituximab non deve essere somministrato a pazienti con infezioni attive gravi (ad esempio tubercolosi, sepsi e infezioni opportunistiche, vedere paragrafo 4.3).

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

Casi di riattivazione di epatite B sono stati riportati in soggetti che hanno ricevuto rituximab incluse segnalazioni di epatite fulminante ad esito fatale. La maggior parte di questi soggetti riceveva anche chemioterapia citotossica. Informazioni limitate provenienti da uno studio in pazienti con LLC recidiva/refrattaria suggeriscono che il trattamento con rituximab può anche peggiorare l'esito di infezioni di epatite B primarie. Lo screening per il virus dell'epatite B (HBV) deve essere effettuato in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento con rituximab e dovrebbe almeno includere il dosaggio dell'HBsAg e dell'HBcAb. Questi test 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 rituximab. I pazienti con sierologia positiva per epatite B (sia HBsAg che HBcAb) devono essere valutati da un clinico epatologo prima dell'inizio del trattamento e devono essere monitorati e seguiti secondo gli standard clinici locali per prevenire la riattivazione dell'epatite B.

Casi molto rari di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) sono stati riportati durante l'uso successivo alla commercializzazione di rituximab nel LNH e 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.

Immunizzazione

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi, in seguito alla terapia con rituximab, 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 rituximab possono ricevere vaccinazioni con virus non vivo. Comunque le percentuali di risposta ai vaccini con virus non vivo possono essere ridotte. In uno studio non randomizzato, pazienti con LNH a basso grado ricaduto che hanno ricevuto rituximab 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, varicella, rosolia, varicella) è stata mantenuta per almeno 6 mesi dopo il trattamento con rituximab.

Reazioni cutanee

Sono state segnalate reazioni cutanee gravi 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, se si sospetta una correlazione a rituximab, il trattamento deve essere interrotto permanentemente.

Artrite reumatoide, granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica

Popolazioni con artrite reumatoide naïve al metotrexato (MTX)

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

Reazioni correlate all'infusione

Rituximab è associato a reazioni correlate all'infusione (IRR), che possono essere associate al rilascio di citochine e/o di altri mediatori chimici. La premedicazione con medicinali analgesici/antipiretici ed un medicinale antistaminico deve sempre essere somministrata prima di ciascuna infusione di rituximab. In pazienti con artrite reumatoide la premedicazione con glucocorticoidi deve sempre essere somministrata prima di ciascuna infusione di rituximab al fine di ridurre la frequenza e la severità

delle IRR(vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Sono stati riportati casi gravi di IRR 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 erano 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 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 rituximab 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 rituximab. 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 rituximab.

Non ci sono dati relativi alla sicurezza di rituximab nei pazienti con scompenso cardiaco moderato (classe III NYHA) o malattia cardiaca grave e non controllata. Nei pazienti trattati con rituximab, 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 rituximab 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 rituximab si può verificare ipotensione, pertanto si deve prendere in considerazione la sospensione di medicinali anti-ipertensivi 12 ore prima dell'infusione di rituximab.

Le IRR per i pazienti con granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica erano simili a quelle osservate negli studi clinici condotti in pazienti con artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.8).

Disordini cardiaci

Nei pazienti trattati con rituximab si sono verificati casi di angina pectoris, aritmia cardiaca, come flutter e fibrillazione atriale e insufficienza cardiaca e/o infarto miocardico. Pertanto, i pazienti con anamnesi di malattia cardiaca devono essere attentamente monitorati (vedere "Reazioni correlate all'infusione", sopra).

Infezioni

Sulla base del meccanismo d'azione di rituximab e della conoscenza che le cellule B svolgono un ruolo importante nel mantenimento della normale risposta immune, i pazienti hanno un incremento del rischio di infezioni in seguito alla terapia con rituximab (vedere paragrafo 5.1). Infezioni gravi, inclusi eventi fatali, possono verificarsi durante la terapia con rituximab (vedere paragrafo 4.8). Rituximab non deve essere somministrato ai pazienti con infezione attiva grave (ad es. tubercolosi, sepsi e infezioni opportunistiche, vedere paragrafo 4.3) o ai pazienti gravemente immunocompromessi (ad es. laddove i valori di CD4 o CD8 sono molto bassi). I medici devono prestare attenzione nel considerare l'impiego di rituximab nei pazienti con anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche o con condizioni sottostanti che possono ulteriormente predisporre i pazienti a gravi infezioni ad es. ipogammaglobulinemia (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda che i livelli di immunoglobuline siano determinati prima dell'inizio del trattamento con rituximab.

I pazienti che manifestano segni e sintomi di infezione in seguito a trattamento con rituximab, devono essere prontamente valutati e adeguatamente trattati. Prima di iniziare un ciclo successivo di

trattamento con rituximab, i pazienti devono essere rivalutati per qualsiasi rischio potenziale di infezioni.

Casi molto rari di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) ad esito fatale sono stati riportati in seguito all'impiego di rituximab per il trattamento dell'artrite reumatoide e di patologie autoimmuni inclusi il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e la vasculite.

Infezione da Epatite B

Casi di riattivazione dell'epatite B, inclusi quelli a esito fatale, sono stati riportati nei pazienti affetti da artrite reumatoide, granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica che hanno ricevuto rituximab.

Lo screening per il virus dell'epatite B (HBV) deve essere effettuato in tutti i pazienti prima dell'inizio del trattamento con rituximab e dovrebbe almeno includere il dosaggio dell'HBsAg e dell'HBcAb. Questi test 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 rituximab. 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.

Neutropenia ad insorgenza tardiva

Misurare i neutrofili prima di ciascun ciclo di rituximab 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).

Reazioni cutanee

Sono state segnalate reazioni cutanee gravi 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, se si sospetta una correlazione a rituximab, il trattamento deve essere interrotto permanentemente.

Immunizzazione

I medici devono rivedere lo status delle vaccinazioni del paziente e seguire le linee guida vigenti per l'immunizzazione prima della terapia con rituximab. La vaccinazione deve essere completata almeno 4 settimane prima della prima somministrazione di rituximab.

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

I pazienti trattati con rituximab 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 rituximab 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 del pneumococco (43 % rispetto a 83 % ad almeno 2 sierotipi di anticorpi anti-pneumococco) e ai neoantigeni KLH (47 % rispetto a 93 %), quando dati 6 mesi dopo rituximab. Se vengono richieste vaccinazioni con virus non vivo durante la terapia con rituximab, queste devono essere completate almeno 4 settimane prima del inizio del successivo ciclo di rituximab.

Nell'esperienza globale di ripetuti trattamenti di rituximab 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 rituximab 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

rituximab 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 rituximab; comunque i pazienti devono essere strettamente osservati per segni di infezione se agenti biologici e/o DMARD vengono utilizzati dopo la terapia con rituximab.

Neoplasie

I medicinali immunomodulatori possono aumentare il rischio di neoplasie. Sulla base dell'esperienza limitata con rituximab nei pazienti affetti da artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.8) i dati attuali non sembrano suggerire un incremento del rischio di neoplasie. Tuttavia, al momento non si può escludere il possibile rischio di sviluppo di tumori solidi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Al momento si hanno dati limitati sulla possibile interazione di medicinali con rituximab.

In pazienti con LLC, la co-somministrazione con rituximab 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 rituximab.

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

I pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-proteine murine o anti-chimerici (HAMA/HACA) 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 rituximab. In questi pazienti, la percentuale di infezioni clinicamente rilevanti durante la terapia con rituximab 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

Contracezione 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 rituximab.

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 rituximab 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 rituximab 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 rituximab in donne in gravidanza ad eccezione che il possibile beneficio superi il potenziale rischio.

Allattamento al seno

Non è noto se rituximab sia escreto nel latte materno. Tuttavia, poiché le IgG materne sono escrete nel latte umano e il rituximab è stato rilevato nel latte di scimmie che allattano, le donne non devono allattare al seno durante il trattamento con rituximab e nei 12 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 rituximab sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari, anche se l'attività farmacologica e le reazioni avverse ad oggi riportate suggeriscono che rituximab non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza (linfoma non-Hodgkin e leucemia linfatica cronica)

Il profilo di sicurezza globale di rituximab 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 rituximab in monoterapia (come trattamento di induzione o come trattamento di mantenimento post-induzione) o in associazione a chemioterapia.

Le reazioni avverse da farmaco (ADR) osservate più frequentemente in pazienti che hanno ricevuto rituximab 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 rituximab.

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 da farmaco 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 ADR gravi riportate includono la riattivazione di epatite B e la PML (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle ADR riportate con rituximab in monoterapia o in associazione con chemioterapia sono riassunte nella tabella 1. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine crescente di gravità. 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).

Le ADR identificate solo durante la sorveglianza post-marketing e per le quali non è possibile stimare una frequenza, sono elencate sotto la voce "non nota".

Tabella 1 ADR riportate negli studi clinici o durante la sorveglianza post-marketing in pazienti con LNH e LLC trattati con rituximab in monoterapia/mantenimento o in associazione a chemioterapia

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota ⁸
Infezioni ed infestazioni	infezioni batteriche, infezioni virali, +bronchite	sepsi, +polmonite, +infezione febbrile, +herpes zoster, +infezioni del tratto respiratorio, infezioni fungine, infezioni a eziologia sconosciuta, +bronchite acuta, +sinusite, epatite B ¹		infezioni virali gravi ² , <i>Pneumocystis jirovecii</i>	PML	
Patologie del sistema emolinfopoietico	neutropenia, leucopenia, +neutropenia febbrile, +trombocitopenia	anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	disturbi della coagulazione, anemia aplastica, anemia emolitica, linfadenopatia		trattamento transitorio nel siero del livello delle IgM ³	neutropenia tardiva ³
Disturbi del sistema immunitario	reazioni correlate all'infusione, angioedema	ipersensibilità		anafilassi	sindrome da lisi tumorale, sindrome da rilascio delle citochine ⁴ , malattia da siero	trombocitopenia acuta reversibile correlata all'infusione ⁴
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		iperglicemia, calo ponderale, edema periferico, edema facciale, aumento della LDH, ipocalcemia				
Disturbi psichiatrici			depressione, nervosismo			
Patologie del sistema nervoso		parestesia, ipoestesia, agitazione, insonnia, vasodilatazione, capogiro, ansia	disgeusia		neuropatia periferica, paralisi del nervo facciale ⁵	neuropatia dei nervi cranici, perdita di altri sensi ⁵
Patologie dell'occhio		disturbi della lacrimazione, congiuntivite			perdita grave della vista ⁵	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Tinnito, otalgia				perdita dell'udito ⁵
Patologie cardiache		+infarto miocardico ^{4 e 6} , aritmia, +fibrillazione atriale, tachicardia, +disturbi cardiaci	+insufficienza del ventricolo sinistro, +tachicardia sopraventricolare, +tachicardia ventricolare, +angina, +ischemia miocardica, bradicardia	patologie cardiache severe ^{4 e 6}	insufficienza cardiaca ^{4 e 6}	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota ⁸
Patologie vascolari		ipertensione, ipotensione ortostatica, ipotensione			vasculite (soprattutto cutanea), vasculite leucocitoclastica	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		broncospasmo ⁴ , patologie respiratorie, dolore toracico, dispnea, incremento della tosse, rinite	asma, bronchiolite obliterante, disturbi polmonari, ipossia	malattia polmonare interstiziale ⁷	insufficienza respiratoria ⁴	infiltrati polmonari
Patologie gastrointestinali	nausea	vomito, diarrea, dolore addominale, disfagia, stomatite, costipazione, dispepsia, anoressia, irritazione della gola	dilatazione addominale		perforazione gastro-intestinale ⁷	
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) ⁷	
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa		Ipertonia, mialgia, artralgia, dolore alla schiena, dolore al collo, dolore				
Patologie renali e urinarie					insufficienza renale ⁴	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	febbre, brividi, astenia, cefalea	dolore in sede tumorale, vampate, malessere, sindrome da freddo, +affaticamento, +brividi, +insufficienza multi-organo ⁴	dolore al sito di infusione			
Esami diagnostici	diminuzione dei livelli di IgG					

Per ciascuna voce, la frequenza si è basata sulle reazioni di qualsiasi grado (da lieve a grave) ad eccezione delle voci contrassegnate con "+" dove la frequenza si è basata solo sulle reazioni gravi (\geq di grado 3 secondo i criteri di tossicità comuni NCI). E' riportata solo la frequenza più elevata osservata negli studi.

¹ Include riattivazione e infezioni primarie; frequenza basata sul regime R-FC nella LLC recidiva/refrattaria.

² Vedere anche la sottostante sezione "Infezioni".

³ Vedere anche la sottostante sezione "Reazioni avverse ematologiche".

⁴ Vedere anche la sottostante sezione relativa alle reazioni avverse correlate all'infusione. Raramente riportati casi fatali.

⁵ Segni e sintomi di neuropatia dei nervi cranici. Si è manifestata in tempi diversi fino a vari mesi dal completamento della terapia con rituximab.

⁶ Osservate soprattutto in pazienti con precedenti patologie cardiache e/o chemioterapia cardi tossica e sono state soprattutto associate con reazioni correlate all'infusione.

⁷ Inclusi casi fatali.

I seguenti termini sono stati riportati come eventi avversi durante gli studi clinici; tuttavia, sono stati riportati con un'incidenza simile o inferiore nei bracci rituximab rispetto ai bracci di controllo: tossicità ematologica, infezione neutropenica, infezione del tratto urinario, disturbi del sensorio, ipressia.

Descrizione di una selezione di reazioni avverse

Segni e sintomi caratteristici di una reazione correlata all'infusione sono stati riportati 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 brividi febbrili. Altri sintomi includono vampate, angioedema, broncospasmo, vomito, nausea, orticaria/rash, affaticamento, cefalea, irritazione della gola, rinite, prurito, dolore, tachicardia, ipertensione, ipotensione, dispnea, dispepsia, astenia e sintomi della sindrome da lisi tumorale. Reazioni correlate all'infusione gravi (come broncospasmo, ipotensione) si sono verificate 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 gravi patologie cardiache (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 riportate con una frequenza inferiore o sconosciuta. L'incidenza di sintomi correlati all'infusione è diminuita sostanzialmente con le infusioni successive ed è < 1 % dei pazienti dall'ottavo ciclo di trattamento contenente rituximab.

Infezioni

Rituximab 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 rituximab in studi randomizzati. Infezioni gravi sono state riportate nel 4 % circa dei pazienti trattati con rituximab 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 rituximab 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 rituximab 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 rituximab 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)) e virus dell'epatite C. 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 pazienti che hanno ricevuto rituximab in associazione con chemioterapia citotossica. In pazienti con LLC recidiva/recattaria, 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 rituximab con sarcoma di Kaposi preesistente. Questi casi si sono verificati in indicazioni non approvate e la maggior parte dei pazienti erano HIV positivi.

Reazioni avverse ematologiche

Negli studi clinici con impiego di rituximab in monoterapia somministrato per 4 settimane, anomalie ematologiche si sono verificate in una minoranza di pazienti e sono state generalmente lievi e reversibili. Neutropenia grave (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 rituximab 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 confrontata 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 rituximab 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 rituximab 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 rituximab 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 rituximab. 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 $\frac{3}{4}$ nell'11 % dei pazienti nel gruppo R-FC vs il 9 % dei pazienti nel gruppo FC.

Negli studi con rituximab 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 rituximab 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 rituximab e l'osservazione. Eventi cardiaci sono stati riportati come eventi avversi seri (inclusa la fibrillazione atriale, l'infarto del miocardio, l'insufficienza ventricolare sinistra, l'ischemia del miocardio) nel 3 % dei pazienti trattati con rituximab in confronto a < 1 % dell'osservazione. Negli studi di valutazione di rituximab 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 rituximab 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 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 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

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

Livelli di IgG

Nello studio clinico che ha valutato rituximab 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 osservazione che nel gruppo rituximab. Nel gruppo osservazione, la mediana dei livelli di IgG è aumentata successivamente sopra il LLN, ma è rimasta costante nel gruppo rituximab. La percentuale di pazienti con livelli di IgG sotto il LLN è stata del 60 % circa nel gruppo rituximab nei due anni del periodo di trattamento, mentre è diminuita nel gruppo osservazione (36 % dopo due anni).

Nei pazienti pediatriche trattati con rituximab sono stati osservati un piccolo numero di casi spontanei e di letteratura riferiti a ipogammaglobulinemia, in alcuni casi gravi che hanno richiesto una terapia sostitutiva con immunoglobuline a lungo termine. Le conseguenze della deplezione a lungo termine delle cellule B nei pazienti pediatriche 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 - rituximab in monoterapia

Pazienti anziani (≥ 65 anni):

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

Malattia bulky

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

Ritrattamento

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

Sottopopolazioni di pazienti - Terapia di associazione con rituximab

Pazienti anziani (≥ 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 (< 65 anni), con leucemia linfatica cronica precedentemente non trattata o recidiva/refrattaria.

Riassunto del profilo di sicurezza (artrite reumatoide)

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

Il profilo di sicurezza di rituximab in pazienti con artrite reumatoide da moderata a grave è riassunto

nelle sezioni sottostanti. Negli studi clinici più di 3.100 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 2.400 pazienti hanno ricevuto due o più cicli di trattamento con oltre 1.000 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 rituximab (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti hanno ricevuto 2 dosi da 1.000 mg di rituximab separate da un intervallo di due settimane, in associazione a metotrexato (10-25 mg/settimana). Le infusioni di rituximab sono state somministrate dopo infusione endovenosa di 100 mg di metilprednisolone; i pazienti hanno anche ricevuto un trattamento con prednisone orale per 15 giorni.

Tabella delle reazioni avverse

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 $< 1/100$) e molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse più frequenti ritenute dovute all'assunzione di rituximab 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 rituximab, sono stati riportati durante l'esperienza post-marketing leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) (vedere paragrafo 4.4) e reazione simil malattia da siero.

Tabella 2 Riassunto delle reazioni avverse da farmaco riportate negli studi clinici o durante la sorveglianza post-marketing che si sono verificate nei pazienti con artrite reumatoide che hanno ricevuto rituximab

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Infezioni e Infestazioni	infezione del tratto respiratorio superiore, infezioni del tratto urinario	bronchiti, sinusiti, gastroenteriti, onice pedis			PML, riattivazione dell'epatite B
Patologie del sistema emolinfopoietico		neutropenia ¹		Neutropenia tardiva ²	Reazione simil malattia da siero
Disturbi del sistema immunitario	³ Reazioni correlate all'infusione (ipertensione, nausea, eruzione cutanea, ipertensione, prurito, orticaria, irritazione alla gola, vampate, ipotensione, rinite, brividi febbrili, tachicardia, affaticamento, dolore orofaringeo, edema periferico, eritema)		³ Reazioni correlate all'infusione (edema generalizzato, broncospasmo, dispnea, edema laringeo, edema angioneurotico, prurito generalizzato, anafilassi, reazione anafilattoide)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		ipercolesterolemia			
Disturbi psichiatrici		depressione, ansia			
Patologie del sistema nervoso	cefalea	parestesia, emicrania, vertigini, sciatica			

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Patologie cardiache				angina pectoris, fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca, infarto del miocardio	flutter atriale
Patologie gastrointestinali		Dispepsia, diarrea, reflusso gastroesofageo, ulcerazione della bocca, dolore della parte addominale superiore			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		alopecia			Necrolisi Epiidermica Tossica (sindrome di Lyell) / sindrome di Stevens-Johnson ⁵
Patologie del sistema muscoloscheletrico		artralgia / dolore muscoloscheletrico, osteoartrite, borsiti			
Esami diagnostici	ridotti livelli di IgM ⁴	ridotti livelli di IgG ⁴			

¹ Categoria di frequenza derivante dai valori di laboratorio raccolti nell'ambito del monitoraggio laboratoristico di routine negli studi clinici.

² Categoria di frequenza derivante dai dati post-marketing.

³ 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.

⁴ Include osservazioni raccolte nell'ambito del monitoraggio laboratoristico di routine.

⁵ Include casi fatali.

Descrizione di una selezione di reazioni avverse

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 rituximab 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.

Reazioni correlate all'infusione

Negli studi clinici le reazioni avverse da farmaco (ADR) più frequenti dopo il trattamento con rituximab erano le IRR. Tra i 3.189 pazienti trattati con rituximab, 1.135 (36 %) ha mostrato almeno una IRR con 733 (23 %) di pazienti che hanno manifestato una IRR successiva alla prima infusione del primo trattamento con rituximab. L'incidenza delle IRR diminuisce con le infusioni successive. Negli studi clinici meno dell'1 % (17/3.189) dei pazienti hanno manifestato un 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 glucocorticoide endovena ha ridotto in modo significativo l'incidenza e la gravità delle IRR (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Sono stati riportati casi gravi di IRR con esito fatale nella fase post-marketing.

In uno studio disegnato per valutare la sicurezza di un'infusione più rapida di rituximab in pazienti affetti da artrite reumatoide, ai pazienti con artrite reumatoide attiva da moderata a grave 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 rituximab della durata di 2 ore. I pazienti con anamnesi di grave reazione all'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 era di circa 94 su 100 pazienti/anno nel gruppo trattato con rituximab. 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 rituximab. Nel corso degli studi clinici sono state riportate infezioni delle basse vie respiratorie (inclusa polmonite), con incidenza simile nei gruppi trattati con rituximab rispetto ai gruppi di controllo.

Casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva con esito fatale sono stati riportati in seguito all'uso di rituximab 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 di non-Hodgkin che avevano ricevuto rituximab in combinazione con chemioterapia citotossica (vedere linfoma non-Hodgkin). Molto raramente sono state anche riportate riattivazioni di infezione da epatite B in pazienti con AR che avevano ricevuto rituximab (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 rituximab 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 rituximab 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 rituximab (vedere paragrafo 4.4).

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

Nell'esperienza post-marketing eventi neutropenici, inclusa neutropenia ad esordio tardivo grave 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 rituximab 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 rituximab sono stati osservati un piccolo numero di casi spontanei e di letteratura riferiti a ipogammaglobulinemia, in alcuni casi gravi 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.

Riassunto del profilo di sicurezza (granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica)

In uno studio clinico condotto sulla granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica, 99 pazienti sono stati trattati con rituximab (375 mg/m², una volta alla settimana per 4 settimane) e glucocorticoidi (vedere paragrafo 5.1).

Tabella delle reazioni avverse

Le ADR elencate nella tabella 3 rappresentano tutti gli eventi avversi che si sono verificati con un'incidenza $\geq 5\%$ nel gruppo rituximab.

Tabella 3: Reazioni avverse da farmaco verificatesi in $\geq 5\%$ dei pazienti che hanno ricevuto rituximab e ad una frequenza più alta rispetto al gruppo di confronto, nello studio clinico pilota a 6 mesi.

Sistema corporeo Reazione avversa	Rituximab (n=99)
Infezioni ed infestazioni	
Infezioni del tratto urinario	7 %
Bronchite	5 %
Herpes zoster	5 %
Nasofaringite	5 %
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Trombocitopenia	7 %
Disturbi del sistema immunitario	
Sindrome da rilascio delle citochine	5 %
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Iperpotassiemia	5 %
Disturbi psichiatrici	
Insomnia	14 %
Patologie del sistema nervoso	
Capogiro	10 %
Tremore	10 %
Patologie vascolari	
Iperensione	12 %
Rossore	5 %
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Tosse	12 %
Dispnea	11 %
Epistassi	11 %
Congestione nasale	6 %
Patologie gastrointestinali	
Diarrea	18 %
Dispepsia	6 %
Costipazione	5 %
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Acne	7 %
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	

Sistema corporeo	Rituximab (n=99)
Reazione avversa	
Spasmi muscolari	18 %
Artralgia	15 %
Dolore alla schiena	10 %
Debolezza muscolare	5 %
Dolore muscoloscheletrico	5 %
Dolore alle estremità	5 %
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Edema periferico	16 %
Esami diagnostici	
Riduzione dell'emoglobina	6 %

Descrizione di una selezione di reazioni avverse da farmaco

Reazioni correlate all'infusione

Le IRR negli studi clinici riferiti alla granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica 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.

Novantanove pazienti sono stati trattati con rituximab e il 12 % ha 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. Rituximab è stato somministrato in associazione a glucocorticoidi per via endovenosa che possono ridurre l'incidenza e la severità di questi eventi.

Infezioni

Nei 99 pazienti trattati con rituximab, il tasso complessivo di infezioni è stato circa 237 per 100 paziente-anno (95 % IC 197-285) all'endpoint primario a 6 mesi. Le infezioni erano prevalentemente da lievi a moderate e consistevano principalmente in infezioni delle alte vie respiratorie, 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 rituximab è stata la polmonite con una frequenza del 4 %.

Neoplasie

L'incidenza di neoplasie nei pazienti trattati con rituximab negli studi clinici riferiti alla granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica 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.

Reazioni avverse cardiovascolari

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

Eventi neurologici

Sono stati segnalati casi di sindrome encefalopatica posteriore reversibile (PRES)-sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile (RPLS) in corso di malattie autoimmuni. 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, sono stati segnalati in pazienti affetti da granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica in trattamento con rituximab nella fase post-marketing.

Ipogammaglobulinemia

In pazienti affetti da granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica in trattamento con rituximab, è stata osservata ipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM al di sotto del limite inferiore di normalità). Nello studio di non inferiorità, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso trattamento attivo a 6 mesi nel gruppo rituximab, 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. Non è stato osservato un incrementato tasso di infezioni complessive o di infezioni serie nei pazienti con bassi livelli di IgA, IgG o IgM.

Neutropenia

Nello studio di non inferiorità, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso trattamento attivo di rituximab per la granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica, il 24 % dei pazienti nel gruppo rituximab (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 rituximab. L'effetto di cicli multipli di rituximab nello sviluppo di neutropenia in pazienti con granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica non è stato studiato negli studi clinici.

Disordini 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.

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 rituximab. La più alta dose di rituximab per via endovenosa testata finora sull'uomo è 5.000 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 tossicità.

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 rituximab. 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, codice ATC: L01XC02

Rituzena è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

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 (NHLs).

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. E' stato anche dimostrato che il legame del rituximab all'antigene CD20 sui linfociti B induce la morte cellulare per apoptosi.

La conta delle cellule B periferiche è scesa al di sotto dei valori normali successivamente alla somministrazione della prima dose di rituximab. 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 granulomatosi con poliangite o poliangite microscopica, 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 12 mesi, raggiungendo l'87 % dei pazienti entro il mese 18.

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

Linfoma follicolare

Monoterapia

Trattamento iniziale, settimanale per 4 dosi

Nello studio registrativo, 60 pazienti con NHL ricaduto o chemioresistente a basso grado o follicolare a cellule B hanno ricevuto 375 mg/m² di rituximab 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 % (IC₉₅ % 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 rituximab. 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 NHL ricaduto o chemioresistente, a basso grado o follicolare a cellule B hanno ricevuto rituximab 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 NHL ricaduto o chemioresistente, malattia bulky (singola lesione ≥ 10 cm di diametro), a basso grado o follicolare a cellule B, hanno ricevuto rituximab 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).

Ritratamento, settimanale per 4 dosi

In uno studio multicentrico, con un singolo braccio di trattamento, 58 pazienti con NHL 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 rituximab, sono stati ritrattati con 375 mg/m² di rituximab in infusione endovenosa settimanale per quattro dosi. Tre di questi pazienti avevano ricevuto due cicli di rituximab 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 trattamenti 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 rituximab (12,4 mesi).

Trattamento iniziale, in combinazione con chemioterapia

In uno studio clinico in aperto randomizzato, 312 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 e rituximab 375 mg/m² in associazione a CVP (R-CVP). Rituximab 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 (RC, RCu, RP) 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 rituximab 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 4.

Tabella 4 Riassunto dei risultati più importanti dei quattro studi randomizzati di fase III che hanno valutato il beneficio di rituximab 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 = 0,015
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 PFS: 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

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 rituximab 375 mg/m² in associazione a CHOP (R-CHOP). Rituzena 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 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, β₂-

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 HACA, l'1,1 % (4 pazienti) sono risultati positivi.

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 rituximab in associazione con FC (R-FC). Rituximab 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 5a e tabella 5b) e 552 pazienti (276 R-FC, 276 FC) per lo studio sulla recidiva/refrattaria (tabella 6), 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 5a). 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 5b).

Tabella 5a **Trattamento di prima linea della leucemia linfatica cronica**
Descrizione dei risultati di efficacia di rituximab 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 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 5b **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 6 **Trattamento della leucemia linfatica cronica recidiva/refrattaria – descrizione dei risultati di efficacia di rituximab 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	15,6 %	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 rituximab in associazione con altri regimi di chemioterapia (inclusi CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustina e cladribina) per il trattamento di pazienti con LFC 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 elevata (soprattutto mielotossicità). Questi studi supportano l'uso di rituximab con ogni chemioterapia.

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

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con rituximab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per linfoma follicolare e leucemia linfatica cronica. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

Esperienza clinica nella granulomatosi con poliangite (di Wegener) e nella poliangite microscopica

Un totale di 197 pazienti di età pari o superiore a 15 anni con granulomatosi con poliangite (75 %) e poliangite microscopica (24 %) attiva e di grado grave 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 rituximab (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 1.000 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 (BVA/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 rituximab rispetto a ciclofosfamide per la remissione completa (CR) a 6 mesi (tabella 7).

L'efficacia è stata osservata sia per i pazienti di nuova diagnosi sia per i pazienti con malattia recidivante (tabella 8).

Tabella 7 Percentuale di pazienti che hanno raggiunto la remissione completa a 6 mesi (Intent-to-Treat Population*)

	Rituximab (n = 99)	Ciclofosfamide (n = 98)	Differenza tra i trattamenti (Rituximab- ciclofosfamide)
Tasso	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % ^b IC (-3,2 %, 24,3 %) ^a

- IC = intervallo di confidenza.

* Imputazione del caso peggiore.

^a La non inferiorità era dimostrata nel momento in cui il limite inferiore (-3,2 %) era maggiore del margine di non inferiorità predefinito (-20 %).

^b Il livello di confidenza al 95,1 % riflette un ulteriore 0,001 alfa per considerare un'analisi *ad interim* di efficacia.

Tabella 8 Remissione completa a 6 mesi in base allo stato di malattia

	Rituximab	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	63,9 %	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 rituximab, 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 rituximab, sono state osservate 8 recidive rispetto a 4 nel gruppo ciclofosfamide.

Ritratamento con rituximab

In base al giudizio dello sperimentatore, 15 pazienti hanno ricevuto un secondo ciclo di terapia con rituximab per il trattamento della recidiva dell'attività di malattia che si è osservata tra i 6 e i 18 mesi dopo il primo ciclo di rituximab. I dati limitati provenienti dallo studio attuale precludono qualsiasi conclusione relativa all'efficacia di cicli successivi di rituximab in pazienti con granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica.

Una terapia continuativa immunosoppressiva può essere particolarmente appropriata nei pazienti a rischio di recidive (ad esempio con una storia di recidive precedenti e granulomatosi con poliangite, o pazienti con la ricostituzione dei linfociti B, oltre a PR3-ANCA durante il monitoraggio). Quando la remissione con rituximab è stata raggiunta, il proseguimento della terapia immunosoppressiva può essere considerato per prevenire le ricadute. L'efficacia e la sicurezza di rituximab nella terapia di mantenimento non è stata stabilita.

Esami di laboratorio

Un totale di 23/99 (23 %) di pazienti trattati con rituximab nello studio sono risultati positivi a HACA entro 18 mesi. Nessuno dei 99 pazienti trattati con rituximab era positivo ad HACA allo screening. Il significato clinico dello sviluppo di HACA nei pazienti trattati con rituximab non è chiaro.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Linfoma non-Hodgkin

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione condotta su 298 pazienti con LNH che hanno ricevuto un'infusione singola o infusioni multiple di rituximab come agente singolo o in associazione con terapia CHOP (dosi di rituximab 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 0,14 l/die, 0,59 l/die e 7,7 l, rispettivamente. La mediana stimata dell'emivita di eliminazione terminale di rituximab 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 rituximab 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 CL₂ più elevata. Comunque, è rimasta una grande componente di variabilità inter-individuale per la CL₂ dopo correzione per conta di cellule CD19-positive e diametro delle lesioni tumorali. Il V₁ è variato sulla base dell'area di superficie corporea (*Body Surface Area*, BSA) e della terapia CHOP. Questa variabilità nel V₁ (27,1 % e 19,0 %) determinata dall'intervallo della BSA (da 1,53 a 2,32 m²) e dalla terapia CHOP concomitante, rispettivamente, è stata relativamente piccola. Età, sesso e performance status WHO non hanno avuto effetto sulla farmacocinetica di rituximab. Questa analisi suggerisce che è poco probabile che l'aggiustamento della dose di rituximab con ognuna delle covariate valutate risulti in una riduzione significativa della sua variabilità farmacocinetica.

Rituximab somministrato come infusione endovenosa alla dose di 375 mg/m² a intervalli settimanali per 4 dosi a 203 pazienti con LNH naïve a rituximab, 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 rituximab 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 rituximab 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 rituximab.

Leucemia linfatica cronica

Rituximab 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 rituximab alla dose di 1.000 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 1.000 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 1.000 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 1.000 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 1.000 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 1.000 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 1.000 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 1.000 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 1.000 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 1.000 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 e poliangite microscopica

In base alle analisi farmacocinetiche di popolazione dei dati di 97 pazienti con granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica che hanno ricevuto 375 mg/m² di rituximab una volta alla settimana per quattro settimane, l'emivita media dell'eliminazione terminale stimata era di 23 giorni (range da 9 a 49 giorni). La clearance media e il volume di distribuzione di rituximab erano di 0,313 l/die (range da 0,116 a 0,726 l/die) e 4,50 l (range da 2,25 a 7,39 l) rispettivamente. I parametri farmacocinetici di rituximab in questi pazienti appaiono simili a quelli che sono stati osservati nei pazienti con artrite reumatoide.

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 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 cloruro
Trisodio citrato diidrato
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino mai aperto
3 anni

Dopo diluizione del medicinale

La soluzione di rituximab preparata per l'infusione è stabile fisicamente e chimicamente per 24 ore a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e successivamente per 12 ore a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C).

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). Tenere il contenitore 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

Flaconcini in vetro trasparente di Tipo I con tappo in gomma butilica, contenenti 100 mg di rituximab in 10 ml. Confezioni da 2 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Aspirare, in condizioni di sterilità, la quantità necessaria di Rituzena 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

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

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

EU/1/17/1206/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 luglio 2017

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rituzena 500 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 500 mg di rituximab.

Ogni ml di concentrato contiene 10 mg di rituximab.

Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico murino/umano ottenuto con tecniche di ingegneria genetica, costituito da una immunoglobulina glicosilata con le regioni costanti gG1 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 Hamster 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

Concentrato per soluzione per infusione.

Liquido limpido e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rituzena è indicato negli adulti per le seguenti indicazioni:

Linfoma non-Hodgkin (LNH)

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

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

Rituzena 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).

Leucemia linfatica cronica (LLC)

Rituzena in associazione a chemioterapia è indicato 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 per pazienti precedentemente trattati con anticorpi monoclonali,

incluso Rituzena, o per pazienti refrattari a un trattamento precedente con Rituzena più chemioterapia.

Vedere paragrafo 5.1 per ulteriori informazioni.

Granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica

Rituzena in associazione con glucocorticoidi è indicato per l'induzione della remissione nei pazienti adulti con granulomatosi con poliangite (di Wegener) (GPA) e poliangite microscopica (MPA) attiva di grado severo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Rituzena 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).

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

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

In pazienti affetti da granulomatosi con poliangite (di Wegener) o poliangite microscopica è raccomandata la somministrazione di metilprednisolone per via endovenosa alla dose di 1.000 mg/die da 1 a 3 giorni prima della prima infusione di Rituzena (l'ultima dose di metilprednisolone può essere somministrata nello stesso giorno della prima infusione di Rituzena). 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 il trattamento con Rituzena.

Posologia

Linfoma non-Hodgkin

Linfoma non-Hodgkin follicolare

Terapia di associazione

La dose raccomandata di Rituzena in associazione con 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.

Rituzena deve essere somministrato il giorno 1 di ogni ciclo di chemioterapia, dopo somministrazione e.v. della componente glucocorticoidea della chemioterapia, se applicabile.

Monoterapia

- Linfoma follicolare ricaduto/refrattario

La dose raccomandata di Rituzena 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 Rituzena in monoterapia per pazienti che hanno risposto al precedente trattamento con Rituzena 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

Rituzena 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 Rituzena in associazione ad altre chemioterapie nel linfoma non-Hodgkin diffuso a grandi cellule B.

Aggiustamenti del dosaggio durante il trattamento

Non sono raccomandate riduzioni della dose di Rituzena. Quando Rituzena è somministrato in associazione con chemioterapia, si devono applicare le riduzioni standard del dosaggio per i medicinali chemioterapici.

Leucemia linfatica cronica

Per i pazienti con LLC si raccomanda la profilassi con adeguata idratazione e somministrazione di uricostatici con inizio 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 x 10⁹/l si raccomanda di somministrare prednisone/prednisolone 100 mg per via endovenosa immediatamente prima dell'infusione di Rituzena per diminuire la percentuale e la gravità delle reazioni acute da infusione e/o la sindrome da rilascio di citochine.

Il dosaggio raccomandato di Rituzena 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 Rituzena.

Granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica

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

Il dosaggio raccomandato di Rituzena per la terapia d'induzione della remissione della granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica è di 375 mg/m² di superficie corporea, somministrato per infusione endovenosa una volta alla settimana per 4 settimane (4 infusioni totali).

Per i pazienti con granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica, durante e successivamente il trattamento con Rituzena, è raccomandata la profilassi per la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, (PCP), come appropriato.

Popolazioni particolari

Anziani

Non è necessario l'aggiustamento della dose in pazienti anziani (di età > 65 anni).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Rituzena nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non è ancora stata stabilita. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

La soluzione di Rituzena preparata deve essere somministrata per infusione endovenosa tramite deflussore dedicato. Non deve essere somministrata come push o bolo 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 gravi, soprattutto grave dispnea, 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 gravi reazioni avverse, la decisione di interrompere il trattamento deve essere attentamente considerata caso per caso.

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

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

Per tutte le indicazioni

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

4.3 Controindicazioni

Controindicazioni all'uso nel linfoma non-Hodgkin e nella leucemia linfatica cronica

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

Infezioni attive, gravi (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti in uno stato di grave immunocompromissione.

Controindicazioni all'uso nell'artrite reumatoide, nella granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica

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

Infezioni attive, gravi (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti in uno stato di grave immunocompromissione.

Scompenso cardiaco grave (classe IV New York Heart Association) o malattia cardiaca grave e non controllata (vedere paragrafo 4.4 per altri disordini cardiaci).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati (o dichiarati) nella cartella clinica del paziente.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML)

A tutti i pazienti in terapia con rituximab per l'artrite reumatoide, granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica 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 PML.

Casi fatali molto rari di PML sono stati riportati in seguito all'utilizzo di rituximab. I pazienti devono essere monitorati ad intervalli regolari per ogni sintomo neurologico nuovo o in peggioramento o per segni indicativi 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 potenzialmente indicativi di PML. Deve essere richiesta una consulenza neurologica se clinicamente indicata.

In caso di dubbio, deve essere presa in considerazione un'ulteriore valutazione, che include 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 indicativi 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 rituximab 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 rituximab possano portare ad una stabilizzazione o ad un miglioramento simili.

Linfoma non-Hodgkin e leucemia linfatica cronica

Reazioni infusionali correlate

Rituximab è associato a reazioni correlate all'infusione (IRR), 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 rituximab 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 rituximab. 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, brividi febbrili, ipotensione, orticaria, angioedema e altri sintomi (vedere paragrafo 4.8).

La sindrome grave da rilascio di citochine è caratterizzata da dispnea grave, spesso accompagnata da broncospasmo e ipossia, oltre a febbre, brividi, brividi febbrili, 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 grave 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 grave 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 grave, devono essere trattati soltanto 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 rituximab 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 rituximab e con la somministrazione di farmaci antipiretici, antistaminici e, occasionalmente, ossigeno, soluzioni saline endovena o farmaci broncodilatatori, e glucocorticoidi se necessario. Per le reazioni gravi vedere la sindrome da rilascio di citochine descritta sopra.

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 si verificano solitamente entro minuti dall'inizio dell'infusione. In caso di reazione allergica nel corso della somministrazione di rituximab, 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 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 rituximab si può verificare ipotensione, pertanto si deve prendere in considerazione la sospensione di medicinali anti-ipertensivi 12 ore prima dell'infusione di rituximab.

Disordini cardiaci

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

Pressività ematologiche

Sebbene rituximab 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. Rituximab 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 rituximab deve essere eseguita regolarmente la conta ematica completa, inclusa la conta dei neutrofili e delle piastrine.

Infezioni

Infezioni gravi, anche fatali, possono avvenire durante la terapia con rituximab (vedere paragrafo 4.8). Rituximab non deve essere somministrato a pazienti con infezioni attive gravi (ad esempio tubercolosi, sepsi e infezioni opportunistiche, vedere paragrafo 4.3).

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

Casi di riattivazione di epatite B sono stati riportati in soggetti che hanno ricevuto rituximab incluse segnalazioni di epatite fulminante ad esito fatale. La maggior parte di questi soggetti riceveva anche chemioterapia citotossica. Informazioni limitate provenienti da uno studio in pazienti con LLC recidiva/refrattaria suggeriscono che il trattamento con rituximab può anche peggiorare l'esito di infezioni di epatite B primarie. Lo screening per il virus dell'epatite B (HBV) deve essere effettuato in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento con rituximab e dovrebbe almeno includere il dosaggio dell'HBsAg e dell'HBcAb. Questi test 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 rituximab. I pazienti con sierologia positiva per epatite B (sia HBsAg che HBcAb) devono essere valutati da un clinico epatologo prima dell'inizio del trattamento e devono essere monitorati e seguiti secondo gli standard clinici locali per prevenire la riattivazione dell'epatite B.

Casi molto rari di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) sono stati riportati durante l'uso successivo alla commercializzazione di rituximab nel LNH e 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.

Immunizzazione

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi, in seguito alla terapia con rituximab, 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 rituximab possono ricevere vaccinazioni con virus non vivo. Comunque le percentuali di risposta ai vaccini con virus non vivo possono essere ridotte. In uno studio non randomizzato, pazienti con LNH a basso grado ricaduto che hanno ricevuto rituximab 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, pertosse, rosolia, varicella) è stata mantenuta per almeno 6 mesi dopo il trattamento con rituximab.

Reazioni cutanee

Sono state segnalate reazioni cutanee gravi 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, se si sospetta una correlazione a rituximab, il trattamento deve essere interrotto permanentemente.

Artrite reumatoide, granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica

Popolazioni con artrite reumatoide naïve al metotrexato (MTX)

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

Reazioni correlate all'infusione

Rituximab è associato a reazioni correlate all'infusione (IRR), che possono essere associate al rilascio di citochine e/o di altri mediatori chimici. La premedicazione con medicinali analgesici/antipiretici ed un medicinale antistaminico deve sempre essere somministrata prima di ciascuna infusione di rituximab. In pazienti con artrite reumatoide la premedicazione con glucocorticoidi deve sempre essere somministrata prima di ciascuna infusione di rituximab al fine di ridurre la frequenza e la severità

delle IRR(vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Sono stati riportati casi gravi di IRR 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 erano 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 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 rituximab 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 rituximab. 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 rituximab.

Non ci sono dati relativi alla sicurezza di rituximab nei pazienti con scompenso cardiaco moderato (classe III NYHA) o malattia cardiaca grave e non controllata. Nei pazienti trattati con rituximab, 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 rituximab 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 rituximab si può verificare ipotensione, pertanto si deve prendere in considerazione la sospensione di medicinali anti-ipertensivi 12 ore prima dell'infusione di rituximab.

Le IRR per i pazienti con granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica erano simili a quelle osservate negli studi clinici condotti in pazienti con artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.8).

Disordini cardiaci

Nei pazienti trattati con rituximab si sono verificati casi di angina pectoris, aritmia cardiaca, come flutter e fibrillazione atriale e insufficienza cardiaca e/o infarto miocardico. Pertanto, i pazienti con anamnesi di malattia cardiaca devono essere attentamente monitorati (vedere "Reazioni correlate all'infusione", sopra).

Infezioni

Sulla base del meccanismo d'azione di rituximab e della conoscenza che le cellule B svolgono un ruolo importante nel mantenimento della normale risposta immune, i pazienti hanno un incremento del rischio di infezioni in seguito alla terapia con rituximab (vedere paragrafo 5.1). Infezioni gravi, inclusi eventi fatali, possono verificarsi durante la terapia con rituximab (vedere paragrafo 4.8). Rituximab non deve essere somministrato ai pazienti con infezione attiva grave (ad es. tubercolosi, sepsi e infezioni opportunistiche, vedere paragrafo 4.3) o ai pazienti gravemente immunocompromessi (ad es. laddove i valori di CD4 o CD8 sono molto bassi). I medici devono prestare attenzione nel considerare l'impiego di rituximab nei pazienti con anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche o con condizioni sottostanti che possono ulteriormente predisporre i pazienti a gravi infezioni ad es. ipogammaglobulinemia (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda che i livelli di immunoglobuline siano determinati prima dell'inizio del trattamento con rituximab.

I pazienti che manifestano segni e sintomi di infezione in seguito a trattamento con rituximab, devono essere prontamente valutati e adeguatamente trattati. Prima di iniziare un ciclo successivo di

trattamento con rituximab, i pazienti devono essere rivalutati per qualsiasi rischio potenziale di infezioni.

Casi molto rari di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) ad esito fatale sono stati riportati in seguito all'impiego di rituximab per il trattamento dell'artrite reumatoide e di patologie autoimmuni inclusi il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e la vasculite.

Infezione da Epatite B

Casi di riattivazione dell'epatite B, inclusi quelli a esito fatale, sono stati riportati nei pazienti affetti da artrite reumatoide, granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica che hanno ricevuto rituximab.

Lo screening per il virus dell'epatite B (HBV) deve essere effettuato in tutti i pazienti prima dell'inizio del trattamento con rituximab e dovrebbe almeno includere il dosaggio dell'HBsAg e dell'HBcAb. Questi test 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 rituximab. 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.

Neutropenia ad insorgenza tardiva

Misurare i neutrofili prima di ciascun ciclo di rituximab 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).

Reazioni cutanee

Sono state segnalate reazioni cutanee gravi 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, se si sospetta una correlazione a rituximab, il trattamento deve essere interrotto permanentemente.

Immunizzazione

I medici devono rivedere lo status delle vaccinazioni del paziente e seguire le linee guida vigenti per l'immunizzazione prima della terapia con rituximab. La vaccinazione deve essere completata almeno 4 settimane prima della prima somministrazione di rituximab.

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

I pazienti trattati con rituximab 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 rituximab 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 del pneumococco (43 % rispetto a 83 % ad almeno 2 sierotipi di anticorpi anti-pneumococco) e ai neoantigeni KLH (47 % rispetto a 93 %), quando dati 6 mesi dopo rituximab. Se vengono richieste vaccinazioni con virus non vivo durante la terapia con rituximab, queste devono essere completate almeno 4 settimane prima del inizio del successivo ciclo di rituximab.

Nell'esperienza globale di ripetuti trattamenti di rituximab 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 rituximab 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

rituximab 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 rituximab; comunque i pazienti devono essere strettamente osservati per segni di infezione se agenti biologici e/o DMARD vengono utilizzati dopo la terapia con rituximab.

Neoplasie

I medicinali immunomodulatori possono aumentare il rischio di neoplasie. Sulla base dell'esperienza limitata con rituximab nei pazienti affetti da artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.8) i dati attuali non sembrano suggerire un incremento del rischio di neoplasie. Tuttavia, al momento non si può escludere il possibile rischio di sviluppo di tumori solidi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Al momento si hanno dati limitati sulla possibile interazione di medicinali con rituximab.

In pazienti con LLC, la co-somministrazione con rituximab 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 rituximab.

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

I pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-proteine murine o anti-chimerici (HAMA/HACA) 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 rituximab. In questi pazienti, la percentuale di infezioni clinicamente rilevanti durante la terapia con rituximab 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

Contracezione 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 rituximab.

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 rituximab 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 rituximab 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 rituximab in donne in gravidanza ad eccezione che il possibile beneficio superi il potenziale rischio.

Allattamento al seno

Non è noto se rituximab sia escreto nel latte materno. Tuttavia, poiché le IgG materne sono escrete nel latte umano e il rituximab è stato rilevato nel latte di scimmie che allattano, le donne non devono allattare al seno durante il trattamento con rituximab e nei 12 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 rituximab sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari, anche se l'attività farmacologica e le reazioni avverse ad oggi riportate suggeriscono che rituximab non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza (linfoma non-Hodgkin e leucemia linfatica cronica)

Il profilo di sicurezza globale di rituximab 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 rituximab in monoterapia (come trattamento di induzione o come trattamento di mantenimento post-induzione) o in associazione a chemioterapia.

Le reazioni avverse da farmaco (ADR) osservate più frequentemente in pazienti che hanno ricevuto rituximab 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 rituximab.

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 da farmaco 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 ADR gravi riportate includono la riattivazione di epatite B e la PML (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle ADR riportate con rituximab in monoterapia o in associazione con chemioterapia sono riassunte nella tabella 1. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine crescente di gravità. 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).

Le ADR identificate solo durante la sorveglianza post-marketing e per le quali non è possibile stimare una frequenza, sono elencate sotto la voce "non nota".

Tabella 1 ADR riportate negli studi clinici o durante la sorveglianza post-marketing in pazienti con LNH e LLC trattati con rituximab in monoterapia/mantenimento o in associazione a chemioterapia

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota ⁸
Infezioni ed infestazioni	infezioni batteriche, infezioni virali, +bronchite	sepsi, +polmonite, +infezione febbrile, +herpes zoster, +infezioni del tratto respiratorio, infezioni fungine, infezioni a eziologia sconosciuta, +bronchite acuta, +sinusite, epatite B ¹		infezioni virali gravi ² , <i>Pneumocystis jirovecii</i>	PML	
Patologie del sistema emolinfopoietico	neutropenia, leucopenia, +neutropenia febbrile, +trombocitopenia	anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	disturbi della coagulazione, anemia aplastica, anemia emolitica, linfadenopatia		trattamento transitorio nel siero del livello delle IgM ³	neutropenia tardiva ³
Disturbi del sistema immunitario	reazioni correlate all'infusione, angioedema	ipersensibilità		anafilassi	sindrome da lisi tumorale, sindrome da rilascio delle citochine ⁴ , malattia da siero	trombocitopenia acuta reversibile correlata all'infusione ⁴
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		iperglicemia, calo ponderale, edema periferico, edema facciale, aumento della LDH, ipocalcemia				
Disturbi psichiatrici			depressione, nervosismo			
Patologie del sistema nervoso		parestesia, ipoestesia, agitazione, insonnia, vasodilatazione, capogiro, ansia	disgeusia		neuropatia periferica, paralisi del nervo facciale ⁵	neuropatia dei nervi cranici, perdita di altri sensi ⁵
Patologie dell'occhio		disturbi della lacrimazione, congiuntivite			perdita grave della vista ⁵	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Tinnito, otalgia				perdita dell'udito ⁵
Patologie cardiache		+infarto miocardico ^{4 e 6} , aritmia, +fibrillazione atriale, tachicardia, +disturbi cardiaci	+insufficienza del ventricolo sinistro, +tachicardia sopraventricolare, +tachicardia ventricolare, +angina, +ischemia miocardica, bradicardia	patologie cardiache severe ^{4 e 6}	insufficienza cardiaca ^{4 e 6}	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota ⁸
Patologie vascolari		ipertensione, ipotensione ortostatica, ipotensione			vasculite (soprattutto cutanea), vasculite leucocitoclastica	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		broncospasmo ⁴ , patologie respiratorie, dolore toracico, dispnea, incremento della tosse, rinite	asma, bronchiolite obliterante, disturbi polmonari, ipossia	malattia polmonare interstiziale ⁷	insufficienza respiratoria ⁴	infiltrati polmonari
Patologie gastrointestinali	nausea	vomito, diarrea, dolore addominale, disfagia, stomatite, costipazione, dispepsia, anoressia, irritazione della gola	dilatazione addominale		perforazione gastro-intestinale ⁷	
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) ⁷	
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa		Ipertonia, mialgia, artralgia, dolore alla schiena, dolore al collo, dolore				
Patologie renali e urinarie					insufficienza renale ⁴	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	febbre, brividi, astenia, cefalea	dolore in sede tumorale, vampate, malessere, sindrome da freddo, +affaticamento, +brividi, +insufficienza multi-organo ⁴	dolore al sito di infusione			
Esami diagnostici	diminuzione dei livelli di IgG					

Per ciascuna voce, la frequenza si è basata sulle reazioni di qualsiasi grado (da lieve a grave) ad eccezione delle voci contrassegnate con "+" dove la frequenza si è basata solo sulle reazioni gravi (\geq di grado 3 secondo i criteri di tossicità comuni NCI). E' riportata solo la frequenza più elevata osservata negli studi.

¹ Include riattivazione e infezioni primarie; frequenza basata sul regime R-FC nella LLC recidiva/refrattaria.

² Vedere anche la sottostante sezione "Infezioni".

³ Vedere anche la sottostante sezione "Reazioni avverse ematologiche".

⁴ Vedere anche la sottostante sezione relativa alle reazioni avverse correlate all'infusione. Raramente riportati casi fatali.

⁵ Segni e sintomi di neuropatia dei nervi cranici. Si è manifestata in tempi diversi fino a vari mesi dal completamento della terapia con rituximab.

⁶ Osservate soprattutto in pazienti con precedenti patologie cardiache e/o chemioterapia cardi tossica e sono state soprattutto associate con reazioni correlate all'infusione.

⁷ Inclusi casi fatali.

I seguenti termini sono stati riportati come eventi avversi durante gli studi clinici; tuttavia, sono stati riportati con un'incidenza simile o inferiore nei bracci rituximab rispetto ai bracci di controllo: tossicità ematologica, infezione neutropenica, infezione del tratto urinario, disturbi del sensorio, ipressia.

Descrizione di una selezione di reazioni avverse

Segni e sintomi caratteristici di una reazione correlata all'infusione sono stati riportati 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 brividi febbrili. Altri sintomi includono vampate, angioedema, broncospasmo, vomito, nausea, orticaria/rash, affaticamento, cefalea, irritazione della gola, rinite, prurito, dolore, tachicardia, ipertensione, ipotensione, dispnea, dispepsia, astenia e sintomi della sindrome da lisi tumorale. Reazioni correlate all'infusione gravi (come broncospasmo, ipotensione) si sono verificate 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 gravi patologie cardiache (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 riportate con una frequenza inferiore o sconosciuta. L'incidenza di sintomi correlati all'infusione è diminuita sostanzialmente con le infusioni successive ed è < 1 % dei pazienti dall'ottavo ciclo di trattamento contenente rituximab.

Infezioni

Rituximab 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 rituximab in studi randomizzati. Infezioni gravi sono state riportate nel 4 % circa dei pazienti trattati con rituximab 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 rituximab 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 rituximab 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 rituximab 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)) e virus dell'epatite C. 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 pazienti che hanno ricevuto rituximab in associazione con chemioterapia citotossica. In pazienti con LLC recidiva/recattaria, 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 rituximab con sarcoma di Kaposi preesistente. Questi casi si sono verificati in indicazioni non approvate e la maggior parte dei pazienti erano HIV positivi.

Reazioni avverse ematologiche

Negli studi clinici con impiego di rituximab in monoterapia somministrato per 4 settimane, anomalie ematologiche si sono verificate in una minoranza di pazienti e sono state generalmente lievi e reversibili. Neutropenia grave (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 rituximab 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 confrontata 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 rituximab 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 rituximab 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 rituximab 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 rituximab. 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 $\frac{3}{4}$ nell'11 % dei pazienti nel gruppo R-FC vs il 9 % dei pazienti nel gruppo FC.

Negli studi con rituximab 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 rituximab 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 e 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 rituximab e l'osservazione. Eventi cardiaci sono stati riportati come eventi avversi seri (inclusa la fibrillazione atriale, l'infarto del miocardio, l'insufficienza ventricolare sinistra, l'ischemia del miocardio) nel 3 % dei pazienti trattati con rituximab in confronto a < 1 % dell'osservazione. Negli studi di valutazione di rituximab 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 rituximab 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 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 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

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

Livelli di IgG

Nello studio clinico che ha valutato rituximab 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 osservazione che nel gruppo rituximab. Nel gruppo osservazione, la mediana dei livelli di IgG è aumentata successivamente sopra il LLN, ma è rimasta costante nel gruppo rituximab. La percentuale di pazienti con livelli di IgG sotto il LLN è stata del 60 % circa nel gruppo rituximab nei due anni del periodo di trattamento, mentre è diminuita nel gruppo osservazione (36 % dopo due anni).

Nei pazienti pediatriche trattati con rituximab sono stati osservati un piccolo numero di casi spontanei e di letteratura riferiti a ipogammaglobulinemia, in alcuni casi gravi che hanno richiesto una terapia sostitutiva con immunoglobuline a lungo termine. Le conseguenze della deplezione a lungo termine delle cellule B nei pazienti pediatriche 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 - rituximab in monoterapia

Pazienti anziani (≥ 65 anni):

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

Malattia bulky

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

Ritrattamento

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

Sottopopolazioni di pazienti - Terapia di associazione con rituximab

Pazienti anziani (≥ 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 (< 65 anni), con leucemia linfatica cronica precedentemente non trattata o recidiva/refrattaria.

Riassunto del profilo di sicurezza (artrite reumatoide)

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

Il profilo di sicurezza di rituximab in pazienti con artrite reumatoide da moderata a grave è riassunto

nelle sezioni sottostanti. Negli studi clinici più di 3.100 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 2.400 pazienti hanno ricevuto due o più cicli di trattamento con oltre 1.000 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 rituximab (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti hanno ricevuto 2 dosi da 1.000 mg di rituximab separate da un intervallo di due settimane, in associazione a metotrexato (10-25 mg/settimana). Le infusioni di rituximab sono state somministrate dopo infusione endovenosa di 100 mg di metilprednisolone; i pazienti hanno anche ricevuto un trattamento con prednisone orale per 15 giorni.

Tabella delle reazioni avverse

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 $< 1/100$) e molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse più frequenti ritenute dovute all'assunzione di rituximab 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 rituximab, sono stati riportati durante l'esperienza post-marketing leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) (vedere paragrafo 4.4) e reazione simil malattia da siero.

Tabella 2 Riassunto delle reazioni avverse da farmaco riportate negli studi clinici o durante la sorveglianza post-marketing che si sono verificate nei pazienti con artrite reumatoide che hanno ricevuto rituximab

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Infezioni e Infestazioni	infezione del tratto respiratorio superiore, infezioni del tratto urinario	bronchiti, sinusiti, gastroenteriti, onice pedis			PML, riattivazione dell'epatite B
Patologie del sistema emolinfopoietico		neutropenia ¹		Neutropenia tardiva ²	Reazione simil malattia da siero
Disturbi del sistema immunitario	³ Reazioni correlate all'infusione (ipertensione, nausea, eruzione cutanea, ipertensione, prurito, orticaria, irritazione alla gola, vampate, ipotensione, rinite, brividi febbrili, tachicardia, affaticamento, dolore orofaringeo, edema periferico, eritema)		³ Reazioni correlate all'infusione (edema generalizzato, broncospasma, dispnea, edema laringeo, edema angioneurotico, prurito generalizzato, anafilassi, reazione anafilattoide)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		ipercolesterolemia			
Disturbi psichiatrici		depressione, ansia			
Patologie del sistema nervoso	cefalea	parestesia, emicrania, vertigini, sciatica			

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Patologie cardiache				angina pectoris, fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca, infarto del miocardio	flutter atriale
Patologie gastrointestinali		Dispepsia, diarrea, reflusso gastroesofageo, ulcerazione della bocca, dolore della parte addominale superiore			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		alopecia			Necrolisi Epiidermica Tossica (sindrome di Lyell) / sindrome di Stevens-Johnson ⁵
Patologie del sistema muscoloscheletrico		artralgia / dolore muscoloscheletrico, osteoartrite, borsiti			
Esami diagnostici	ridotti livelli di IgM ⁴	ridotti livelli di IgG ⁴			

¹ Categoria di frequenza derivante dai valori di laboratorio raccolti nell'ambito del monitoraggio laboratoristico di routine negli studi clinici.

² Categoria di frequenza derivante dai dati post-marketing.

³ 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.

⁴ Include osservazioni raccolte nell'ambito del monitoraggio laboratoristico di routine.

⁵ Include casi fatali.

Descrizione di una selezione di reazioni avverse

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 rituximab 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.

Reazioni correlate all'infusione

Negli studi clinici le reazioni avverse da farmaco (ADR) più frequenti dopo il trattamento con rituximab erano le IRR. Tra i 3.189 pazienti trattati con rituximab, 1.135 (36 %) ha mostrato almeno una IRR con 733 (23 %) di pazienti che hanno manifestato una IRR successiva alla prima infusione del primo trattamento con rituximab. L'incidenza delle IRR diminuisce con le infusioni successive. Negli studi clinici meno dell'1 % (17/3.189) dei pazienti hanno manifestato un 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 glucocorticoide endovena ha ridotto in modo significativo l'incidenza e la gravità delle IRR (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Sono stati riportati casi gravi di IRR con esito fatale nella fase post-marketing.

In uno studio disegnato per valutare la sicurezza di un'infusione più rapida di rituximab in pazienti affetti da artrite reumatoide, ai pazienti con artrite reumatoide attiva da moderata a grave 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 rituximab della durata di 2 ore. I pazienti con anamnesi di grave reazione all'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 era di circa 94 su 100 pazienti/anno nel gruppo trattato con rituximab. 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 rituximab. Nel corso degli studi clinici sono state riportate infezioni delle basse vie respiratorie (inclusa polmonite), con incidenza simile nei gruppi trattati con rituximab rispetto ai gruppi di controllo.

Casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva con esito fatale sono stati riportati in seguito all'uso di rituximab 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 di non-Hodgkin che avevano ricevuto rituximab in combinazione con chemioterapia citotossica (vedere linfoma non-Hodgkin). Molto raramente sono state anche riportate riattivazioni di infezione da epatite B in pazienti con AR che avevano ricevuto rituximab (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 rituximab 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 rituximab 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 rituximab (vedere paragrafo 4.4).

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

Nell'esperienza post-marketing eventi neutropenici, inclusa neutropenia ad esordio tardivo grave 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 rituximab 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 rituximab sono stati osservati un piccolo numero di casi spontanei e di letteratura riferiti a ipogammaglobulinemia, in alcuni casi gravi 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.

Riassunto del profilo di sicurezza (granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica)

In uno studio clinico condotto sulla granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica, 99 pazienti sono stati trattati con rituximab (375 mg/m², una volta alla settimana per 4 settimane) e glucocorticoidi (vedere paragrafo 5.1).

Tabella delle reazioni avverse

Le ADR elencate nella tabella 3 rappresentano tutti gli eventi avversi che si sono verificati con un'incidenza $\geq 5\%$ nel gruppo rituximab.

Tabella 3: Reazioni avverse da farmaco verificatesi in $\geq 5\%$ dei pazienti che hanno ricevuto rituximab e ad una frequenza più alta rispetto al gruppo di confronto, nello studio clinico pilota a 6 mesi.

Sistema corporeo Reazione avversa	Rituximab (n=99)
Infezioni ed infestazioni	
Infezioni del tratto urinario	7 %
Bronchite	5 %
Herpes zoster	5 %
Nasofaringite	5 %
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Trombocitopenia	7 %
Disturbi del sistema immunitario	
Sindrome da rilascio delle citochine	5 %
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Iperpotassiemia	5 %
Disturbi psichiatrici	
Insomnia	14 %
Patologie del sistema nervoso	
Capogiro	10 %
Tremore	10 %
Patologie vascolari	
Iperensione	12 %
Rossore	5 %
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Tosse	12 %
Dispnea	11 %
Epistassi	11 %
Congestione nasale	6 %
Patologie gastrointestinali	
Diarrea	18 %
Dispepsia	6 %
Costipazione	5 %
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Acne	7 %
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	

Sistema corporeo	Rituximab (n=99)
Reazione avversa	
Spasmi muscolari	18 %
Artralgia	15 %
Dolore alla schiena	10 %
Debolezza muscolare	5 %
Dolore muscoloscheletrico	5 %
Dolore alle estremità	5 %
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Edema periferico	16 %
Esami diagnostici	
Riduzione dell'emoglobina	6 %

Descrizione di una selezione di reazioni avverse da farmaco

Reazioni correlate all'infusione

Le IRR negli studi clinici riferiti alla granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica 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.

Novantanove pazienti sono stati trattati con rituximab e il 12 % ha 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. Rituximab è stato somministrato in associazione a glucocorticoidi per via endovenosa che possono ridurre l'incidenza e la severità di questi eventi.

Infezioni

Nei 99 pazienti trattati con rituximab, il tasso complessivo di infezioni è stato circa 237 per 100 paziente-anno (95 % IC 197-285) all'endpoint primario a 6 mesi. Le infezioni erano prevalentemente da lievi a moderate e consistevano principalmente in infezioni delle alte vie respiratorie, 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 rituximab è stata la polmonite con una frequenza del 4 %.

Neoplasie

L'incidenza di neoplasie nei pazienti trattati con rituximab negli studi clinici riferiti alla granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica 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.

Reazioni avverse cardiovascolari

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

Eventi neurologici

Sono stati segnalati casi di sindrome encefalopatica posteriore reversibile (PRES)-sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile (RPLS) in corso di malattie autoimmuni. 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, sono stati segnalati in pazienti affetti da granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica in trattamento con rituximab nella fase post-marketing.

Ipogammaglobulinemia

In pazienti affetti da granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica in trattamento con rituximab, è stata osservata ipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM al di sotto del limite inferiore di normalità). Nello studio di non inferiorità, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso trattamento attivo a 6 mesi nel gruppo rituximab, 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. Non è stato osservato un incrementato tasso di infezioni complessive o di infezioni serie nei pazienti con bassi livelli di IgA, IgG o IgM.

Neutropenia

Nello studio di non inferiorità, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso trattamento attivo di rituximab per la granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica, il 24 % dei pazienti nel gruppo rituximab (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 rituximab. L'effetto di cicli multipli di rituximab nello sviluppo di neutropenia in pazienti con granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica non è stato studiato negli studi clinici.

Disordini 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.

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 rituximab. La più alta dose di rituximab per via endovenosa testata finora sull'uomo è 5.000 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 tossicità.

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 rituximab. 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, codice ATC: L01XC02

Rituzena è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

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 (NHLs).

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. E' stato anche dimostrato che il legame del rituximab all'antigene CD20 sui linfociti B induce la morte cellulare per apoptosi.

La conta delle cellule B periferiche è scesa al di sotto dei valori normali successivamente alla somministrazione della prima dose di rituximab. 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 granulomatosi con poliangite o poliangite microscopica, 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 12 mesi, raggiungendo l'87 % dei pazienti entro il mese 18.

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

Linfoma follicolare

Monoterapia

Trattamento iniziale, settimanale per 4 dosi

Nello studio registrativo, 60 pazienti con NHL ricaduto o chemioresistente a basso grado o follicolare a cellule B hanno ricevuto 375 mg/m² di rituximab 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 % (IC₉₅ % 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 rituximab. 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 NHL ricaduto o chemioresistente, a basso grado o follicolare a cellule B hanno ricevuto rituximab 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 NHL ricaduto o chemioresistente, malattia bulky (singola lesione ≥ 10 cm di diametro), a basso grado o follicolare a cellule B, hanno ricevuto rituximab 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).

Ritratamento, settimanale per 4 dosi

In uno studio multicentrico, con un singolo braccio di trattamento, 58 pazienti con NHL 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 rituximab, sono stati ritrattati con 375 mg/m² di rituximab in infusione endovenosa settimanale per quattro dosi. Tre di questi pazienti avevano ricevuto due cicli di rituximab 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 trattamenti 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 rituximab (12,4 mesi).

Trattamento iniziale, in combinazione con chemioterapia

In uno studio clinico in aperto randomizzato, 312 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 e rituximab 375 mg/m² in associazione a CVP (R-CVP). Rituximab 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 (RC, RCu, RP) 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 rituximab 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 4.

Tabella 4 Riassunto dei risultati più importanti dei quattro studi randomizzati di fase III che hanno valutato il beneficio di rituximab 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 = 0,015
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 PFS: 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

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 rituximab 375 mg/m² in associazione a CHOP (R-CHOP). Rituzena 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 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, β₂-

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 HACA, l'1,1 % (4 pazienti) sono risultati positivi.

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 rituximab in associazione con FC (R-FC). Rituximab 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 5a e tabella 5b) e 552 pazienti (276 R-FC, 276 FC) per lo studio sulla recidiva/refrattaria (tabella 6), 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 5a). 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 5b).

Tabella 5a **Trattamento di prima linea della leucemia linfatica cronica**
Descrizione dei risultati di efficacia di rituximab 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 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 5b **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 6 **Trattamento della leucemia linfatica cronica recidiva/refrattaria – descrizione dei risultati di efficacia di rituximab 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	15,6 %	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 rituximab in associazione con altri regimi di chemioterapia (inclusi CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustina e cladribina) per il trattamento di pazienti con LFC 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 elevata (soprattutto mielotossicità). Questi studi supportano l'uso di rituximab con ogni chemioterapia.

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

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con rituximab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per linfoma follicolare e leucemia linfatica cronica. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

Esperienza clinica nella granulomatosi con poliangite (di Wegener) e nella poliangite microscopica

Un totale di 197 pazienti di età pari o superiore a 15 anni con granulomatosi con poliangite (75 %) e poliangite microscopica (24 %) attiva e di grado grave 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 rituximab (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 1.000 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 (BVA/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 rituximab rispetto a ciclofosfamide per la remissione completa (CR) a 6 mesi (tabella 7).

L'efficacia è stata osservata sia per i pazienti di nuova diagnosi sia per i pazienti con malattia recidivante (tabella 8).

Tabella 7 Percentuale di pazienti che hanno raggiunto la remissione completa a 6 mesi (Intent-to-Treat Population*)

	Rituximab (n = 99)	Ciclofosfamide (n = 98)	Differenza tra i trattamenti (Rituximab- ciclofosfamide)
Tasso	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % ^b IC (-3,2 %, 24,3 %) ^a

- IC = intervallo di confidenza.

* Imputazione del caso peggiore.

^a La non inferiorità era dimostrata nel momento in cui il limite inferiore (-3,2 %) era maggiore del margine di non inferiorità predefinito (-20 %).

^b Il livello di confidenza al 95,1 % riflette un ulteriore 0,001 alfa per considerare un'analisi *ad interim* di efficacia.

Tabella 8 Remissione completa a 6 mesi in base allo stato di malattia

	Rituximab	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	63,9 %	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 rituximab, 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 rituximab, sono state osservate 8 recidive rispetto a 4 nel gruppo ciclofosfamide.

Ritratamento con rituximab

In base al giudizio dello sperimentatore, 15 pazienti hanno ricevuto un secondo ciclo di terapia con rituximab per il trattamento della recidiva dell'attività di malattia che si è osservata tra i 6 e i 18 mesi dopo il primo ciclo di rituximab. I dati limitati provenienti dallo studio attuale precludono qualsiasi conclusione relativa all'efficacia di cicli successivi di rituximab in pazienti con granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica.

Una terapia continuativa immunosoppressiva può essere particolarmente appropriata nei pazienti a rischio di recidive (ad esempio con una storia di recidive precedenti e granulomatosi con poliangite, o pazienti con la ricostituzione dei linfociti B, oltre a PR3-ANCA durante il monitoraggio). Quando la remissione con rituximab è stata raggiunta, il proseguimento della terapia immunosoppressiva può essere considerato per prevenire le ricadute. L'efficacia e la sicurezza di rituximab nella terapia di mantenimento non è stata stabilita.

Esami di laboratorio

Un totale di 23/99 (23 %) di pazienti trattati con rituximab nello studio sono risultati positivi a HACA entro 18 mesi. Nessuno dei 99 pazienti trattati con rituximab era positivo ad HACA allo screening. Il significato clinico dello sviluppo di HACA nei pazienti trattati con rituximab non è chiaro.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Linfoma non-Hodgkin

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione condotta su 298 pazienti con LNH che hanno ricevuto un'infusione singola o infusioni multiple di rituximab come agente singolo o in associazione con terapia CHOP (dosi di rituximab 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 0,14 l/die, 0,59 l/die e 7,7 l, rispettivamente. La mediana stimata dell'emivita di eliminazione terminale di rituximab 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 rituximab 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 CL₂ più elevata. Comunque, è rimasta una grande componente di variabilità inter-individuale per la CL₂ dopo correzione per conta di cellule CD19-positive e diametro delle lesioni tumorali. Il V₁ è variato sulla base dell'area di superficie corporea (*Body Surface Area*, BSA) e della terapia CHOP. Questa variabilità nel V₁ (27,1 % e 19,0 %) determinata dall'intervallo della BSA (da 1,53 a 2,32 m²) e dalla terapia CHOP concomitante, rispettivamente, è stata relativamente piccola. Età, sesso e performance status WHO non hanno avuto effetto sulla farmacocinetica di rituximab. Questa analisi suggerisce che è poco probabile che l'aggiustamento della dose di rituximab con ognuna delle covariate valutate risulti in una riduzione significativa della sua variabilità farmacocinetica.

Rituximab somministrato come infusione endovenosa alla dose di 375 mg/m² a intervalli settimanali per 4 dosi a 203 pazienti con LNH naïve a rituximab, 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 rituximab 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 rituximab 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 rituximab.

Leucemia linfatica cronica

Rituximab 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 rituximab alla dose di 1.000 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 1.000 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 1.000 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 1.000 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 1.000 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 1.000 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 1.000 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 1.000 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 1.000 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 1.000 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 e poliangite microscopica

In base alle analisi farmacocinetiche di popolazione dei dati di 97 pazienti con granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica che hanno ricevuto 375 mg/m² di rituximab una volta alla settimana per quattro settimane, l'emivita media dell'eliminazione terminale stimata era di 23 giorni (range da 9 a 49 giorni). La clearance media e il volume di distribuzione di rituximab erano di 0,313 l/die (range da 0,116 a 0,726 l/die) e 4,50 l (range da 2,25 a 7,39 l) rispettivamente. I parametri farmacocinetici di rituximab in questi pazienti appaiono simili a quelli che sono stati osservati nei pazienti con artrite reumatoide.

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 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 cloruro
Trisodio citrato diidrato
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino mai aperto
4 anni

Dopo diluizione del medicinale

La soluzione di rituximab preparata per l'infusione è stabile fisicamente e chimicamente per 24 ore a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e successivamente per 12 ore a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C).

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 aseptiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Tenere il contenitore 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

Flaconcini in vetro trasparente di Tipo I con tappo in gomma butilica, contenenti 500 mg di rituximab in 50 ml. Confezioni da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Aspirare, in condizioni di sterilità, la quantità necessaria di Rituzena 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

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

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

EU/1/17/1206/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 luglio 2017

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI 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 DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

CELLTRION Inc.,
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Repubblica di Corea

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Biotec Services International Ltd.
Biotec House, Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT, UK

Units 2100, 2110, 2010, 2120, 2130 and 2500
Phase 18, Central Park
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3TY, UK

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

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 dei 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 qualsiasi 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).
- **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 Rituzena sia fornito quanto segue:

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Informazioni per il medico

Informazioni per il paziente

Scheda di allerta per il paziente.

Le Informazioni per il medico su Rituzena devono contenere i seguenti elementi chiave:

- La necessità di uno stretto controllo durante la somministrazione in un ambiente in cui le apparecchiature per la rianimazione siano immediatamente disponibili;
- La necessità di effettuare una valutazione, prima del trattamento con Rituzena, per le infezioni, per l’ immunosoppressione, per il trattamento attuale o precedente che agisce sul sistema immunitario e la storia recente di vaccinazione, o le vaccinazioni previste;
- La necessità di monitorare i pazienti per le infezioni, in particolare la PML, durante e dopo il trattamento con Rituzena;
- Informazioni dettagliate sul rischio di PML, la necessità di una diagnosi tempestiva di PML e di misure appropriate per diagnosticare la PML;
- La necessità di informare i pazienti sul rischio di infezioni e PML, inclusi i sintomi di cui devono essere a conoscenza e la necessità di contattare immediatamente il medico se si manifesta uno qualsiasi di questi sintomi;
- La necessità di fornire ai pazienti la Scheda di allerta paziente ad ogni infusione.

Le Informazioni per il paziente su Rituzena devono contenere i seguenti elementi chiave:

- Informazioni dettagliate sul rischio di infezioni e PML;
- Informazioni sui segni e sintomi di infezioni, in particolare PML, e la necessità di contattare immediatamente il medico se si manifesta uno qualsiasi di questi segni e sintomi;
- L’ importanza di condividere queste informazioni con il proprio partner o con chi si prende cura del paziente;
- Informazioni sulla Scheda di allerta paziente.

La Scheda di allerta paziente per Rituzena il cui uso è associato alle 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 al rischio di infezioni e PML, inclusi i sintomi;
- La necessità per i pazienti di contattare l’ operatore sanitario se si manifestano sintomi.

Indicazioni oncologiche

Il titolare dell’ autorizzazione all’ immissione in commercio deve garantire che a tutti i medici che possono prescrivere Rituzena sia fornito quanto segue:

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Informazioni per il medico

Le Informazioni per il medico su Rituzena devono contenere i seguenti elementi chiave:

- Informazioni sull’ opportunità di somministrare il prodotto esclusivamente e.v. per evitare errori dovuti alla via di somministrazione.

Le informazioni destinate al medico e al paziente devono essere concordate con le Autorità nazionali

competenti prima della distribuzione e la Scheda di allerta paziente va inclusa nel confezionamento interno.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rituzena 100 mg concentrato per soluzione per infusione
Rituximab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO(I)

1 flaconcino contiene 100 mg di rituximab
1 ml contiene 10 mg di rituximab

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio cloruro, trisodio citrato diidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
100 mg / 10 ml
2 flaconcini

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. Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale 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

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

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

EU/1/17/1206/002

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:
IN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Rituzena 100 mg concentrato per soluzione per infusione
Rituximab
Uso endovenoso

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

(10 mg/ml)
100 mg / 10 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rituzena 500 mg concentrato per soluzione per infusione
Rituximab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO(I)

1 flaconcino contiene 500 mg di rituximab
1 ml contiene 10 mg di rituximab

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio cloruro, trisodio citrato diidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
500 mg / 50 ml
1 flaconcino

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. Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale 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

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

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

EU/1/17/1206/001

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:
IN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Rituzena 500 mg concentrato per soluzione per infusione
Rituximab
Uso endovenoso

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

(10 mg/ml)
500 mg / 50 ml

6. ALTRO

TESTO DELLA SCHEDA DI ALLERTA PER IL PAZIENTE TRATTATO PER LE MALATTIE NON ONCOLOGICHE

Scheda di allerta su Rituzena per il paziente trattato per le malattie non oncologiche

Perché mi è stata fornita questa scheda?

Questo medicinale può esporla maggiormente allo sviluppo di infezioni. La presente scheda le fornisce informazioni su:

- cosa deve sapere prima che le venga somministrato Rituzena;
- quali sono i segni di un'infezione;
- cosa deve fare nel caso in cui ritenga possibile di aver sviluppato un'infezione.

La scheda, inoltre, riporta sul retro il suo nome, nonché il nome e il numero di telefono del medico che la segue.

Cosa devo fare di questa scheda?

- 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 Rituzena.

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 Rituzena.

Quando non deve essere trattato con Rituzena?

Non deve essere trattato con Rituzena se ha un'infezione attiva o un problema grave al sistema immunitario.

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo o ha precedentemente assunto medicinali che possono influenzare il sistema immunitario, ivi compresa la chemioterapia.

Quali sono i segni di sviluppo di un'infezione?

Presta attenzione ai possibili segni di infezione riportati di seguito:

- febbre o tosse persistente;
- perdita di peso;
- dolore senza trauma;
- malessere generalizzato o apatia.

Nel caso in cui manifesti uno qualsiasi di questi segni, contatti immediatamente un medico o un infermiere.

Deve inoltre informarli del trattamento con Rituzena che sta assumendo.

Cos'altro devo sapere?

In rari casi Rituzena può causare una grave infezione cerebrale chiamata "leucoencefalopatia multifocale progressiva" o PML, che può essere fatale.

- I segni della PML comprendono:
 - confusione, perdita della memoria o difficoltà di pensiero;
 - perdita di equilibrio o cambiamenti nel modo di camminare o parlare;
 - diminuzione della forza o debolezza su un lato del corpo;
 - visione offuscata o perdita della vista.

Nel caso in cui manifesti uno qualsiasi di questi segni, contatti immediatamente un medico o un infermiere. Deve inoltre informarli del trattamento con Rituzena che sta assumendo.

Dove posso reperire maggiori informazioni?

Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo di Rituzena.

Data di inizio del trattamento e informazioni di contatto

Data dell'infusione più recente: _____

Data della prima infusione: _____

Nome del paziente: _____

Nome del medico: _____

Dettagli di contatto del medico: _____

Si accerti di portare sempre con sé, ogniqualvolta si rivolga a un operatore sanitario, un elenco di tutti i medicinali che sta assumendo.

Si rivolga al medico o all'infermiere per eventuali domande sulle informazioni contenute nella presente scheda.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Rituzena 100 mg concentrato per soluzione per infusione rituximab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente 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 Rituzena e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Rituzena
3. Come viene somministrato Rituzena
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rituzena
6. Contenuto della confezione e altre informazioni.

1. Cos'è Rituzena e a cosa serve

Cos'è Rituzena

Rituzena contiene il principio attivo "rituximab", un tipo di proteina chiamata "anticorpo monoclonale" progettato per legarsi a particolari globuli bianchi, ovvero i linfociti B. Quando si lega alla superficie di queste cellule, rituximab ne causa la morte.

A cosa serve Rituzena

Rituzena può essere usato per il trattamento di molte e diverse condizioni negli adulti. Il medico può prescrivere Rituzena 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.

Rituzena può essere somministrato in monoterapia (da solo) o con altri medicinali chiamati nell'insieme "chemioterapia".

b) Leucemia linfatica cronica

La leucemia linfatica cronica (LLC) è la forma più comune di leucemia dell'adulto. La LLC coinvolge i linfociti B, che originano dal midollo osseo e maturano nei linfonodi. I pazienti con LLC hanno troppi linfociti anormali, che si accumulano soprattutto nel midollo osseo e nel sangue. La diffusione di questi linfociti B anormali è la causa dei sintomi che lei può avere. Rituzena in associazione alla chemioterapia distrugge queste cellule.

c) Granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica

Rituzena è usato per l'induzione della remissione della granulomatosi con poliangite (formalmente chiamata granulomatosi di Wegener) o della 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.

2. Cosa deve sapere prima di usare Rituzena

Non prenda Rituzena:

- 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 la granulomatosi con poliangite o poliangite microscopica.

Non assuma Rituzena se una qualsiasi delle condizioni soprariportate la riguarda. Se ha dubbi, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima che le venga somministrato Rituzena.

Avvertenze e precauzioni

Parli con il medico, il farmacista o l'infermiere prima che le venga somministrato Rituzena:

- se in passato ha avuto un'infezione da epatite o potrebbe averla ora, poiché in alcuni casi Rituzena potrebbe causare la riattivazione dell'epatite B che, raramente, potrebbe essere fatale. 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 e insufficienza cardiaca) o ha avuto problemi respiratori.

Se una qualsiasi delle condizioni soprariportate la riguarda (o se ha dei dubbi), parli con il medico, il farmacista o l'infermiere prima che le venga somministrato Rituzena. Può essere necessario che il medico prenda particolare attenzione durante il trattamento con Rituzena.

Se ha la granulomatosi con poliangite o poliangite microscopica parli con il medico

- se pensa di avere un'infezione, anche lieve come il raffreddore. Le cellule che sono colpite da Rituzena servono per combattere le infezioni ed è necessario aspettare che l'infezione sia guarita prima di prendere Rituzena. Inoltre, informi il medico se in passato ha avuto numerose infezioni o se soffre di infezioni gravi;
- se pensa di aver bisogno di qualsiasi vaccinazione nell'immediato futuro, comprese vaccinazioni per viaggiare in altri paesi. Alcuni vaccini non devono essere somministrati contemporaneamente a Rituzena o nei mesi successivi all'assunzione di Rituzena. Il medico valuterà se potrà sottoporsi a qualsiasi vaccino prima di assumere Rituzena.

Bambini e adolescenti

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, poiché al momento non sono disponibili molte informazioni riguardo all'uso di Rituzena nei bambini e negli adolescenti.

Altri farmaci e Rituzena

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 Rituzena può influire sul funzionamento di alcuni farmaci e viceversa.

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 Rituzena, poiché alcune persone manifestano un calo della pressione arteriosa durante la somministrazione di Rituzena;
- se in passato ha assunto medicinali che hanno effetti sul sistema immunitario – quali chemioterapia o farmaci immunosoppressivi.

Se una qualsiasi delle condizioni soprariportate la riguarda (o se ha dei dubbi), parli con il medico, il farmacista o l'infermiere prima che le venga somministrato Rituzena.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Deve informare il medico o l'infermiere se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, poiché Rituzena può attraversare la placenta e avere effetti sul bambino.

Se esiste la possibilità che lei inizi una gravidanza, durante la terapia con Rituzena e nei 12 mesi successivi alla somministrazione dell'ultimo trattamento con Rituzena, lei e il suo partner dovrete utilizzare un metodo contraccettivo efficace.

Rituzena può passare nel latte materno, pertanto non deve allattare al seno durante la terapia con questo medicinale, né nei 12 mesi successivi alla somministrazione dell'ultimo trattamento con Rituzena.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non è noto se Rituzena abbia effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di strumenti o macchinari.

3. Come viene somministrato Rituzena

Somministrazione

Rituzena 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 Rituzena avverrà sempre mediante infusione goccia a goccia in vena (infusione endovenosa).

Medicinali somministrati prima di ciascuna infusione di Rituzena

Prima dell'infusione di Rituzena 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 Rituzena*
Rituzena le sarà somministrato una volta a settimana per 4 settimane. Sono possibili cicli ripetuti di trattamento con Rituzena.
- *Se le viene somministrato Rituzena associato a chemioterapia*
Riceverà Rituzena lo stesso giorno in cui riceverà la chemioterapia; la loro somministrazione avviene generalmente ogni 3 settimane per un massimo di 8 volte.

b) Se è in trattamento per la leucemia linfatica cronica

Se è in trattamento con Rituzena in associazione a chemioterapia riceverà Rituzena ogni 28 giorni, fino a un totale di 6 dosi. La chemioterapia deve essere somministrata dopo l'infusione di Rituzena. Il medico deciderà se deve ricevere contemporaneamente altri trattamenti.

c) Se è in trattamento per la granulomatosi con poliangite o la poliangite microscopica

Il trattamento con Rituzena prevede quattro infusioni distinte date ad intervalli settimanali. Un corticosteroide sarà somministrato per iniezione prima dell'inizio del trattamento con Rituzena. La somministrazione del corticosteroide per via orale può essere iniziata in qualsiasi momento dal medico per curare la sua condizione.

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 2 ore dalla prima infusione lei può sviluppare febbre, brividi e tremore. Meno frequentemente, alcuni pazienti possono presentare dolore al sito di infusione, formazione di vescicole, prurito cutaneo, malessere, stanchezza, mal di testa, difficoltà respiratorie, gonfiore alla lingua o alla gola, irritazione o naso che cola, vomito, sensazione di calore o palpitazioni, attacco cardiaco o riduzione del numero delle piastrine. Se lei presenta malattie cardiache o angina, si può verificare un peggioramento di queste reazioni correlate all'infusione. Se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi, **informi immediatamente la persona che le sta facendo l'infusione**, poiché può essere necessario rallentare la velocità di infusione oppure sospenderla. 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 Rituzena nel caso in cui queste reazioni fossero gravi.

Infezioni

Informi immediatamente il medico se presenta segni di un'infezione, come i seguenti:

- febbre, tosse, mal di gola, bruciore quando urina, sensazione di debolezza o malessere generalizzato;
- perdita della memoria, disturbi del pensiero, difficoltà a camminare o perdita della vista – è possibile che siano dovuti a un'infezione grave molto rara che si è rivelata fatale (leucoencefalopatia multifocale progressiva o PML).

Potrebbe sviluppare infezioni più facilmente durante il trattamento con Rituzena.

Spesso si tratta di raffreddori, ma si sono verificati casi di polmonite o infezioni delle vie urinarie. Queste condizioni figurano nell'elenco sotto riportato al paragrafo "Altri effetti indesiderati".

Reazioni cutanee

Molto raramente si possono verificare gravi reazioni cutanee, con formazione di vescicole, che possono essere pericolose per la vita. Il rossore, 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 è in trattamento per il linfoma non-Hodgkin o la leucemia linfatica cronica**

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 su 10 persone):

- infezioni batteriche o virali, bronchiti
- basso numero di globuli bianchi, a volte con febbre, o basso numero di piastrine (cellule del sangue)
- nausea
- aree di calvizie sul cuoio capelluto, brividi, mal di testa
- abbassamento delle difese immunitarie – a causa di una riduzione della quantità di alcuni anticorpi chiamati "immunoglobuline" (IgG) nel sangue che aiutano l'organismo a proteggersi dalle infezioni.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 su 10 persone):

- infezioni del sangue (sepsi), polmonite, herpes zoster, raffreddore, infezione bronchiale, infezioni fungine, infezioni di origine sconosciuta, sinusite, epatite B
- basso numero di globuli rossi (anemia), basso numero di tutte le cellule ematiche
- reazioni allergiche (ipersensibilità)
- elevato livello di zuccheri nel sangue, perdita di peso, gonfiore del viso e del corpo, elevati livelli dell'enzima "lattato deidrogenasi (LDH)" nel sangue, bassi livelli di calcio

nel sangue

- sensazioni anomale a livello cutaneo – come intorpidimento, formicolio, pizzicore, bruciore, sensazione di cute stirata, diminuzione del senso del tatto
- senso di irrequietezza, difficoltà nell'addormentarsi
- arrossamento marcato al viso e in altre aree cutanee come conseguenza della dilatazione dei vasi sanguigni
- capogiri o ansia
- aumento della lacrimazione, problemi al dotto lacrimale, infiammazione agli occhi (congiuntivite)
- ronzio continuo negli orecchi, dolore all'orecchio
- problemi cardiaci – come attacco cardiaco e frequenza cardiaca irregolare o accelerata
- pressione arteriosa alta o bassa (diminuzione della pressione arteriosa in particolare quando si sta in piedi)
- contrazione dei muscoli delle vie respiratorie che causa respiro sibilante (broncospasmo), infiammazione, irritazione nei polmoni, nella gola e nei seni paranasali, fiato corto, naso che cola
- vomito, diarrea, dolore allo stomaco, irritazione o ulcerazione della gola e della bocca, problemi di deglutizione, costipazione, indigestione
- disturbi alimentari: assunzione insufficiente di cibo con conseguente perdita di peso
- orticaria, aumento della sudorazione, sudorazioni notturne
- problemi muscolari – quali rigidità muscolare, dolore articolare o muscolare, dolore alla schiena e al collo
- malessere generale, irrequietezza o stanchezza, tremori, segni di influenza
- insufficienza multiorgano.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 su 100 persone):

- problemi della coagulazione, diminuzione della produzione di globuli rossi e aumento della distruzione dei globuli rossi (anemia emolitica e aplastica), gonfiore o ingrossamento dei linfonodi
- basso tono dell'umore e perdita di interesse o piacere nello svolgere attività, nervosismo
- problemi legati al gusto – come alterazioni del senso del gusto
- problemi cardiaci – come diminuzione della frequenza cardiaca o dolore al torace (angina)
- asma, quantità di ossigeno insufficiente che raggiunge gli organi del corpo
- gonfiore dello stomaco.

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare 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 morenti
- danni ai nervi di braccia e gambe, paralisi della faccia
- insufficienza cardiaca
- infiammazione dei vasi sanguigni, inclusi quelli che provocano sintomi a livello cutaneo
- insufficienza respiratoria
- danno alla parete intestinale (perforazione)
- gravi problemi cutanei, con formazione di vescicole, potenzialmente fatali. Può comparire rossore, spesso associato alle vescicole, sulla pelle o sulle 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 verificano questi effetti indesiderati non è nota):

- riduzione non immediata dei globuli bianchi
- riduzione del numero delle piastrine subito dopo l'infusione – condizione reversibile, ma in rari casi potenzialmente fatale
- perdita dell'udito, perdita di altri sensi.

b) Se è in trattamento per la granulomatosi con poliangite o per la poliangite microscopica

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 su 10 persone):

- infezioni, quali infezioni polmonari, infezioni del tratto urinario (dolore a urinare), raffreddori e infezioni da herpes
- reazioni allergiche che verosimilmente si verificano durante l'infusione ma che possono verificarsi fino a 24 ore dopo l'infusione
- diarrea
- tosse o respiro corto
- sanguinamento dal naso
- aumento della pressione sanguigna
- dolore alle articolazioni o alla schiena
- contrazioni muscolari o agitazione
- sensazione di vertigine
- tremori (tremore, spesso nelle mani)
- disturbi del sonno (insonnia)
- gonfiore delle mani e delle caviglie.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- indigestione
- costipazione
- eruzioni cutanee, tra cui l'acne o macchie
- vampate di calore o arrossamento della pelle
- naso chiuso
- rigidità muscolare o dolori muscolari
- dolore ai muscoli o alle mani o ai piedi
- basso numero di globuli rossi (anemia)
- basso numero di piastrine nel sangue
- aumento della quantità di potassio nel sangue
- variazioni del ritmo cardiaco o battito cardiaco accelerato rispetto alla norma.

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 su 10.000 persone):

- gravi reazioni cutanee con formazione di vescicole che possono essere pericolose per la vita. Il rossore, 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.

Rituzena può anche provocare alterazioni degli esami di laboratorio richiesti dal medico.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si 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 Rituzena

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sul flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

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

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi 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 Rituzena

- Il principio attivo di Rituzena è rituximab. Il flaconcino contiene 100 mg di rituximab. Ogni ml di concentrato contiene 10 mg di rituximab.
- Gli eccipienti sono sodio cloruro, trisodio citrato diidrato, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Rituzena e contenuto della confezione

Rituzena è una soluzione limpida e incolore, fornita come concentrato per soluzione per iniezione in un flaconcino di vetro. Confezioni da 2 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Biotec Services International Ltd.
Biotec House, Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT, UK

e

Units 2100, 2110, 2010, 2120, 2130 and 2500
Phase 18, Central Park
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3TY, UK

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Tel: +39 02 31 82 38 1

Κύπρος

C.A. Papadimitriou Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67613859

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Nederland

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

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

EGIS Pharmaceuticals PLC Romania
Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom

NAPP Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 1223 424444

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta il MM/AAAA

Altre fonti di informazioni

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

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Rituzena 500 mg concentrato per soluzione per infusione rituximab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente 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 Rituzena e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Rituzena
3. Come viene somministrato Rituzena
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rituzena
6. Contenuto della confezione e altre informazioni.

1. Cos'è Rituzena e a cosa serve

Cos'è Rituzena

Rituzena contiene il principio attivo "rituximab", un tipo di proteina chiamata "anticorpo monoclonale" progettato per legarsi a particolari globuli bianchi, ovvero i linfociti B. Quando si lega alla superficie di queste cellule, rituximab ne causa la morte.

A cosa serve Rituzena

Rituzena può essere usato per il trattamento di molte e diverse condizioni negli adulti. Il medico può prescrivere Rituzena 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.

Rituzena può essere somministrato in monoterapia (da solo) o con altri medicinali chiamati nel insieme "chemioterapia".

b) Leucemia linfatica cronica

La leucemia linfatica cronica (LLC) è la forma più comune di leucemia dell'adulto. La LLC coinvolge i linfociti B, che originano dal midollo osseo e maturano nei linfonodi. I pazienti con LLC hanno troppi linfociti anormali, che si accumulano soprattutto nel midollo osseo e nel sangue. La diffusione di questi linfociti B anormali è la causa dei sintomi che lei può avere. Rituzena in associazione alla chemioterapia distrugge queste cellule.

c) Granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica

Rituzena è usato per l'induzione della remissione della granulomatosi con poliangite (formalmente chiamata granulomatosi di Wegener) o della 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.

2. Cosa deve sapere prima di usare Rituzena

Non prenda Rituzena:

- 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 la granulomatosi con poliangite o poliangite microscopica.

Non assuma Rituzena se una qualsiasi delle condizioni soprariportate la riguarda. Se ha dubbi si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima che le venga somministrato Rituzena.

Avvertenze e precauzioni

Parli con il medico, il farmacista o l'infermiere prima che le venga somministrato Rituzena:

- se in passato ha avuto un'infezione da epatite o potrebbe averla ora, poiché in alcuni casi Rituzena potrebbe causare la riattivazione dell'epatite B che, raramente, potrebbe essere fatale. 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 soprariportate la riguarda (o se ha dei dubbi), parli con il medico, il farmacista o l'infermiere prima che le venga somministrato Rituzena. Può essere necessario che il medico presti particolare attenzione durante il trattamento con Rituzena.

Se ha la granulomatosi con poliangite o poliangite microscopica parli con il medico

- se pensa di avere un'infezione, anche lieve come il raffreddore. Le cellule che sono colpite da Rituzena servono per combattere le infezioni ed è necessario aspettare che l'infezione sia guarita prima di prendere Rituzena. Inoltre, informi il medico se in passato ha avuto numerose infezioni o se soffre di infezioni gravi;
- se pensa di aver bisogno di qualsiasi vaccinazione nell'immediato futuro, comprese vaccinazioni per viaggiare in altri paesi. Alcuni vaccini non devono essere somministrati contemporaneamente a Rituzena o nei mesi successivi all'assunzione di Rituzena. Il medico valuterà se potrà sottoporsi a qualsiasi vaccino prima di assumere Rituzena.

Bambine e adolescenti

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, poiché al momento non sono disponibili molte informazioni riguardo all'uso di Rituzena nei bambini e negli adolescenti.

Altri farmaci e Rituzena

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 Rituzena può influire sul funzionamento di alcuni farmaci e viceversa.

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 Rituzena, poiché alcune persone manifestano un calo della pressione arteriosa durante la somministrazione di Rituzena;
- se in passato ha assunto medicinali che hanno effetti sul sistema immunitario – quali

chemioterapia o farmaci immunosoppressivi.

Se una qualsiasi delle condizioni soprariportate la riguarda (o se ha dei dubbi), parli con il medico, il farmacista o l'infermiere prima che le venga somministrato Rituzena.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Deve informare il medico o l'infermiere se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, poiché Rituzena può attraversare la placenta e avere effetti sul bambino.

Se esiste la possibilità che lei inizi una gravidanza, durante la terapia con Rituzena e nei 12 mesi successivi alla somministrazione dell'ultimo trattamento con Rituzena, lei e il suo partner dovrete utilizzare un metodo contraccettivo efficace.

Rituzena può passare nel latte materno, pertanto non deve allattare al seno durante la terapia con questo medicinale, né nei 12 mesi successivi alla somministrazione dell'ultimo trattamento con Rituzena.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non è noto se Rituzena abbia effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di strumenti o macchinari.

3. Come viene somministrato Rituzena

Somministrazione

Rituzena 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 Rituzena avverrà sempre mediante infusione goccia a goccia in vena (infusione endovenosa).

Medicinali somministrati prima di ciascuna infusione di Rituzena

Prima dell'infusione di Rituzena le verranno somministrati altri medicinali (premedicazione) per evitare o ridurre la comparsa di possibili effetti indesiderati.

Quantità e frequenza con cui riceve la terapia

a) Se è in trattamento per il linfoma non-Hodgkin

- *Se le viene somministrato solo Rituzena*
Rituzena le sarà somministrato una volta a settimana per 4 settimane. Sono possibili cicli ripetuti di trattamento con Rituzena.
- *Se le viene somministrato Rituzena associato a chemioterapia*
Riceverà Rituzena lo stesso giorno in cui riceverà la chemioterapia; la loro somministrazione avviene generalmente ogni 3 settimane per un massimo di 8 volte.

b) Se è in trattamento per la leucemia linfatica cronica

Se è in trattamento con Rituzena in associazione a chemioterapia riceverà Rituzena ogni 28 giorni, fino a un totale di 6 dosi. La chemioterapia deve essere somministrata dopo l'infusione di Rituzena. Il medico deciderà se deve ricevere contemporaneamente altri trattamenti.

c) Se è in trattamento per la granulomatosi con poliangite o la poliangite microscopica

Il trattamento con Rituzena prevede quattro infusioni distinte date ad intervalli settimanali. Un corticosteroide sarà somministrato per iniezione prima dell'inizio del trattamento con Rituzena. La somministrazione del corticosteroide per via orale può essere iniziata in qualsiasi momento dal medico per curare la sua condizione.

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 2 ore dalla prima infusione lei può sviluppare febbre, brividi e tremore. Meno frequentemente, alcuni pazienti possono presentare dolore al sito di infusione, formazione di vescicole, prurito cutaneo, malessere, stanchezza, mal di testa, difficoltà respiratorie, gonfiore alla lingua o alla gola, irritazione o naso che cola, vomito, sensazione di calore o palpitazioni, attacco cardiaco o riduzione del numero delle piastrine. Se lei presenta malattie cardiache o angina, si può verificare un peggioramento di queste reazioni correlate all'infusione. Se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi, **informi immediatamente la persona che le sta facendo l'infusione**, poiché può essere necessario rallentare la velocità di infusione oppure sospenderla. 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 Rituzena nel caso in cui queste reazioni fossero gravi.

Infezioni

Informi immediatamente il medico se presenta segni di un'infezione, comprendenti:

- febbre, tosse, mal di gola, bruciore quando urina, sensazione di debolezza o malessere generalizzato;
- perdita della memoria, disturbi del pensiero, difficoltà a camminare o perdita della vista – è possibile che siano dovuti a un'infezione grave molto rara, che si è rivelata fatale (leucoencefalopatia multifocale progressiva - PML).

Potrebbe sviluppare infezioni più facilmente durante il trattamento con Rituzena.

Spesso si tratta di raffreddori, ma si sono verificati casi di polmonite o infezioni delle vie urinarie. Queste condizioni figurano nell'elenco sotto riportato al paragrafo "Altri effetti indesiderati".

Reazioni cutanee

Molto raramente si possono verificare gravi reazioni cutanee, con formazione di vescicole, che possono essere pericolose per la vita. Il rossore, 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 è in trattamento per il linfoma non-Hodgkin o la leucemia linfatica cronica**

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 su 10 persone):

- infezioni batteriche o virali, bronchiti
- basso numero di globuli bianchi, a volte con febbre, o basso numero di piastrine (cellule del sangue)
- nausea
- aree di calvizie sul cuoio capelluto, brividi, mal di testa
- abbassamento delle difese immunitarie – a causa di una riduzione della quantità di alcuni anticorpi chiamati "immunoglobuline" (IgG) nel sangue che aiutano l'organismo a proteggersi dalle infezioni.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 su 10 persone):

- infezioni del sangue (sepsi), polmonite, herpes zoster, raffreddore, infezione bronchiale, infezioni fungine, infezioni di origine sconosciuta, sinusite, epatite B

- basso numero di globuli rossi (anemia), basso numero di tutte le cellule ematiche
- reazioni allergiche (ipersensibilità)
- elevato livello di zuccheri nel sangue, perdita di peso, gonfiore del viso e del corpo, elevati livelli dell'enzima "lattato deidrogenasi (LDH)" nel sangue, bassi livelli di calcio nel sangue
- sensazioni anomale a livello cutaneo – come intorpidimento, formicolio, pizzicore, bruciore, sensazione di cute stirata, diminuzione del senso del tatto
- senso di irrequietezza, difficoltà nell'addormentarsi
- arrossamento marcato al viso e in altre aree cutanee come conseguenza della dilatazione dei vasi sanguigni
- capogiri o ansia
- aumento della lacrimazione, problemi al dotto lacrimale, infiammazione agli occhi (congiuntivite)
- ronzio continuo negli orecchi, dolore all'orecchio
- problemi cardiaci – come attacco cardiaco e frequenza cardiaca irregolare o accelerata
- pressione arteriosa alta o bassa (diminuzione della pressione arteriosa in particolare quando si sta in piedi)
- contrazione dei muscoli delle vie respiratorie che causa respiro sibilante (bronicospasmo), infiammazione, irritazione nei polmoni, nella gola e nei seni paranasali, fiato corto, naso che cola
- vomito, diarrea, dolore allo stomaco, irritazione o ulcerazione della gola e della bocca, problemi di deglutizione, costipazione, indigestione
- disturbi alimentari: assunzione insufficiente di cibo con conseguente perdita di peso
- orticaria, aumento della sudorazione, sudorazioni notturne
- problemi muscolari – quali rigidità muscolare, dolore articolare o muscolare, dolore alla schiena e al collo
- malessere generale, irrequietezza o stanchezza, tremori, segni di influenza
- insufficienza multiorgano.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 su 100 persone):

- problemi della coagulazione, diminuzione della produzione di globuli rossi e aumento della distruzione dei globuli rossi (anemia emolitica e aplastica), gonfiore o ingrossamento dei linfonodi
- basso tono dell'umore e perdita di interesse o piacere nello svolgere attività, nervosismo
- problemi legati al gusto – come alterazioni del senso del gusto
- problemi cardiaci – come diminuzione della frequenza cardiaca o dolore al torace (angina)
- asma, quantità di ossigeno insufficiente che raggiunge gli organi del corpo
- gonfiore dello stomaco.

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare 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 morenti
- danni ai nervi di braccia e gambe, paralisi della faccia
- insufficienza cardiaca
- infiammazione dei vasi sanguigni, inclusi quelli che provocano sintomi a livello cutaneo
- insufficienza respiratoria
- danno alla parete intestinale (perforazione)
- gravi problemi cutanei, con formazione di vescicole, potenzialmente fatali. Può comparire rossore, spesso associato alle vescicole, sulla pelle o sulle 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 verificano questi effetti indesiderati non è nota):

- riduzione non immediata dei globuli bianchi

- riduzione del numero delle piastrine subito dopo l'infusione – condizione reversibile, ma in rari casi potenzialmente fatale
- perdita dell'udito, perdita di altri sensi.

b) Se è in trattamento per la granulomatosi con poliangite o per la poliangite microscopica

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 su 10 persone):

- infezioni, quali infezioni polmonari, infezioni del tratto urinario (dolore a urinare), raffreddori e infezioni da herpes
- reazioni allergiche che verosimilmente si verificano durante l'infusione ma che possono verificarsi fino a 24 ore dopo l'infusione
- diarrea
- tosse o respiro corto
- sanguinamento dal naso
- aumento della pressione sanguigna
- dolore alle articolazioni o alla schiena
- contrazioni muscolari o agitazione
- sensazione di vertigine
- tremori (tremore, spesso nelle mani)
- disturbi del sonno (insonnia)
- gonfiore delle mani e delle caviglie.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- indigestione
- costipazione
- eruzioni cutanee, tra cui l'acne o macchie
- vampate di calore o arrossamento della pelle
- naso chiuso
- rigidità muscolare o dolori muscolari
- dolore ai muscoli o alle mani o ai piedi
- basso numero di globuli rossi (anemia)
- basso numero di piastrine nel sangue
- aumento della quantità di potassio nel sangue
- variazioni del ritmo cardiaco o battito cardiaco accelerato rispetto alla norma.

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 su 10.000 persone):

- gravi reazioni cutanee con formazione di vescicole che possono essere pericolose per la vita. Il rossore, 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.

Rituzena può anche provocare alterazioni degli esami di laboratorio richiesti dal medico.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si 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 Rituzena

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sul flaconcino dopo

Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale 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 Rituzena

- Il principio attivo di Rituzena è rituximab. Il flaconcino contiene 500 mg di rituximab. Ogni ml di concentrato contiene 10 mg di rituximab.
- Gli eccipienti sono sodio cloruro, trisodio citrato diidrato, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Rituzena e contenuto della confezione

Rituzena è una soluzione limpida e incolore, fornita come concentrato per soluzione per infusione in un flaconcino di vetro. Confezioni da 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Biotec Services International Ltd.
Biotec House, Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT, UK

e

Units 2100, 2110, 2110, 2120, 2130 and 2500
Phase 18, Central Park
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3TY, UK

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

България
EGIS Bulgaria EOOD

Luxembourg/Luxemburg
Mundipharma CVA

Тел.: + 359 2 987 6040

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67613859

Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Magyarország

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

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Nederland

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

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania
Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom

NAPP Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 1223 424444

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta il MM/AAAA

Altre fonti di informazioni

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

Medicinale non più autorizzato