RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

MabThera 100 mg solution à diluer pour perfusion
MabThera 500 mg solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

MabThera 100 mg solution à diluer pour perfusion
Chaque mL contient 10 mg de rituximab.
Chaque flacon de 10 mL contient 100 mg de rituximab.

MabThera 500 mg solution à diluer pour perfusion
Chaque mL contient 10 mg de rituximab.
Chaque flacon de 50 mL contient 500 mg de rituximab.

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain obtenu par génie génétique ; il s'agit d'une immunoglobuline glycosylée associant d'une part les régions constantes d'une IgG1 humaine et d'autre part les régions variables des chaînes légères et lourdes d'origine murine. Cet anticorps est produit par une culture de cellules de mammifères (ovaires de hamster chinois) et purifié par chromatographie d'affinité et échange d'ions, comportant des procédés d'inactivation et d'élimination virales spécifiques.

Excipients à effet notoire
Chaque flacon de 10 mL contient 2,3 mmol (52,6 mg) de sodium.
Chaque flacon de 50 mL contient 11,5 mmol (263,2 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Liquide limpide et incolore. Le pH de la solution est compris entre 6,2 et 6,8 et son osmolalité se situe entre 324 et 396 mOsmol/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

MabThera est indiqué chez les patients adultes dans les indications suivantes :

Lymphomes non-hodgkiniens (LNH)

MabThera est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités.

MabThera en traitement d'entretien est indiqué chez les patients adultes présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction.

MabThera en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.

MabThera est indiqué en association à une chimiothérapie "CHOP" (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.

MabThera est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients pédiatriques (âgés de ≥ 6 mois à < 18 ans) non précédemment traités présentant à un stade avancé : un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) CD20 positif, un lymphome de Burkitt (LB)/une leucémie de Burkitt (leucémie aiguë à cellules B matures) (LA-B) ou un lymphome Burkitt-like (LB-like).

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

MabThera en association à une chimiothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de LLC, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires. Les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance sont limitées chez les patients précédemment traités par des anticorps monoclonaux dont MabThera, ou chez les patients réfractaires à un traitement antérieur par MabThera en association à une chimiothérapie.

Voir rubrique 5.1 pour plus d'informations.

Polyarthrite rhumatoïde

MabThera en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).

Il a été montré que MabThera, en association au méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique

MabThera, en association aux glucocorticoïdes, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) (maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM), sévères et actives.

MabThera, en association aux glucocorticoïdes, est indiqué pour l'induction de la rémission chez les patients pédiatriques (âgés de ≥ 2 à < 18 ans) atteints de GPA (maladie de Wegener) et de PAM, sévères et actives.

Pemphigus vulgaris

MabThera est indiqué dans le traitement des patients atteints de pemphigus vulgaris (PV) modéré à sévère.

4.2 Posologie et mode d'administration

MabThera doit être administré sous étroit contrôle d'un professionnel de santé expérimenté et dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation sont immédiatement disponibles (voir rubrique 4.4).

Prémédication et prophylaxie médicamenteuse

Une prémédication composée d'un antipyrétique et d'un antihistaminique, par exemple paracétamol et diphénhydramine, doit toujours être donnée avant chaque administration de MabThera.

Une prémédication par glucocorticoïde doit être envisagée si MabThera n'est pas associé à une chimiothérapie contenant un glucocorticoïde pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome non-hodgkinien et d'une leucémie lymphoïde chronique.

Une prémédication par du paracétamol et un anti-histaminique H1 (= diphénhydramine ou équivalent) doit être administrée 30 à 60 minutes avant le début de la perfusion de MabThera chez les patients pédiatriques atteints d'un lymphome non hodgkinien. De plus, la prednisone doit être administrée comme indiqué dans le tableau 1.

Un traitement prophylactique par une hydratation appropriée et une administration d'uricostatiques 48 heures avant le début du traitement est recommandé chez les patients atteints de LLC pour réduire le risque de syndrome de lyse tumorale. Chez les patients atteints de LLC dont le nombre de lymphocytes est > 25 x 10^9/L, il est recommandé d'administrer 100 mg de prednisone/prednisolone par voie intraveineuse peu avant la perfusion de MabThera pour diminuer le taux et la sévérité des réactions aiguës liées à la perfusion et/ou le syndrome de relargage de cytokines.

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de GPA, de PAM ou de pemphigus vulgaris, doivent recevoir une prémédication par 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse, qui doit être terminée 30 minutes avant chaque perfusion de MabThera, afin de réduire la fréquence et la sévérité des réactions liées à la perfusion (RLPs).

Chez les patients adultes atteints de GPA ou de PAM, l'administration de la méthylprednisolone par voie intraveineuse à une posologie de 1 000 mg par jour est recommandée pendant 1 à 3 jours avant la première perfusion de MabThera (la dernière dose de méthylprednisolone peut être administrée le même jour que la première perfusion de MabThera). Ce traitement doit être poursuivi par l'administration de prednisone orale à la dose de 1 mg/kg/jour (sans dépasser 80 mg/jour, et avec réduction progressive de la posologie aussi rapide que possible en fonction de la clinique) pendant et après les 4 semaines d'induction du traitement par MabThera.

La prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PJP) est recommandée chez les patients adultes atteints de GPA, de PAM ou de PV pendant et après le traitement par MabThera, conformément aux recommandations cliniques locales.

Population pédiatrique
Chez les patients pédiatriques atteints de GPA ou de PAM, avant la première perfusion IV de MabThera, de la méthylprednisolone doit être administrée par voie IV à raison d'une dose quotidienne de 30 mg/kg/jour (sans dépasser 1 g/jour) pendant 3 jours pour traiter les symptômes sévères de vascularite. Jusqu'à trois doses quotidiennes supplémentaires de 30 mg/kg de méthylprednisolone par voie IV peuvent être administrées avant la première perfusion de MabThera.

Une fois l'administration de la méthylprednisolone par voie IV terminée, les patients doivent recevoir de la prednisone orale à la dose de 1 mg/kg/jour (sans dépasser 60 mg/jour), avec réduction progressive de la dose aussi rapide que possible en fonction de la clinique (voir rubrique 5.1).

La prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PJP) est recommandée chez les patients pédiatriques atteints de GPA ou de PAM pendant et après le traitement par MabThera, conformément aux recommandations cliniques locales.

Posologie

Il est important de vérifier les étiquettes des médicaments afin de s'assurer que la formulation appropriée (intraveineuse ou sous-cutanée) est administrée au patient, conformément à la prescription.

Lymphomes non-hodgkiniens

Lymphome folliculaire non-hodgkinien

Association de traitement
La posologie de MabThera en association à une chimiothérapie en traitement d'induction chez les patients atteints de lymphome folliculaire n'ayant jamais été précédemment traités, en rechute ou réfractaires, est de 375 mg/m² de surface corporelle par cure et ce, jusqu'à 8 cures.

MabThera doit être administré le premier jour de chaque cure de chimiothérapie et ceci après administration intraveineuse du glucocorticoïde du protocole, si approprié.

Traitement d'entretien
- Lymphome folliculaire non précédemment traité

La posologie de MabThera recommandée en traitement d'entretien, chez les patients atteints de lymphome folliculaire non précédemment traité ayant répondu à un traitement d'induction, est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés une fois tous les 2 mois (en commençant 2 mois après la dernière dose du traitement d'induction) jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans (12 perfusions au total).

- Lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire

La posologie de MabThera recommandée en traitement d'entretien, chez les patients atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire ayant répondu à un traitement d'induction, est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés une fois tous les trois mois (en commençant 3 mois après la dernière dose du traitement d'induction) jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans (8 perfusions au total).

Monothérapie
- Lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire

La posologie de MabThera recommandée en monothérapie, dans le cadre d'un traitement d'induction chez les patients adultes atteints de lymphome folliculaire de stade III-IV chimiorésistants ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie, est de 375 mg/m^2 de surface corporelle, administrés en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines.

La posologie recommandée dans le cas d'un retraitement par MabThera en monothérapie chez les patients ayant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire qui avaient répondu à un traitement antérieur par MabThera en monothérapie est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines (voir rubrique 5.1).

Lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B chez l'adulte

MabThera doit être utilisé en association avec une chimiothérapie "CHOP". La posologie recommandée est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés le premier jour de chaque cure de chimiothérapie, pendant 8 cures, après perfusion intraveineuse du glucocorticoïde du protocole "CHOP". La tolérance et l'efficacité de MabThera n'ont pas été démontrées en association à d'autres chimiothérapies en cas de lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B.

Ajustements posologiques pendant le traitement

Aucune réduction de la dose de MabThera n'est recommandée. Lorsque MabThera est associé à une chimiothérapie, la réduction de dose pour les médicaments de chimiothérapie doit être appliquée selon le schéma habituel.

Leucémie lymphoïde chronique

La posologie recommandée de MabThera en association à une chimiothérapie chez les patients non précédemment traités et en rechute ou réfractaires est de 375 mg/m^2 de surface corporelle, administrés à J0 du premier cycle, suivis par 500 mg/m^2 de surface corporelle administrés à J1 de chaque cycle suivant, pour un total de 6 cycles. La chimiothérapie doit être administrée après la perfusion de MabThera.

Polyarthrite rhumatoïde

Les patients traités par MabThera doivent recevoir la carte de surveillance du patient lors de chaque perfusion.

Un cycle de traitement par MabThera est constitué de deux perfusions intraveineuses de 1000 mg. La posologie recommandée de MabThera est de 1000 mg par perfusion intraveineuse, suivie d'une deuxième perfusion intraveineuse de 1000 mg à deux semaines d'intervalle.

La nécessité de cycles supplémentaires doit être évaluée à la 24ème semaine après le cycle précédent. Un nouveau cycle doit être instauré après ce délai s'il persiste une activité résiduelle de la maladie. Sinon, le retraitement devra être reporté et instauré dès que la maladie redevient active.

Des données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement atteinte dans les 16 à 24 semaines suivant le cycle initial de traitement. La prolongation du traitement doit être reconsidérée avec précaution chez les patients pour lesquels le bénéfice thérapeutique durant cette période n'a pas été mis en évidence.

Granulomatose avec polyangéite (GPA) et polyangéite microscopique (PAM)

Les patients traités par MabThera doivent recevoir la carte de surveillance du patient lors de chaque perfusion.

Induction de la rémission chez l'adulte
La dose recommandée de MabThera pour le traitement d'induction de la rémission chez les patients adultes atteints de GPA et de PAM est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant 4 semaines (quatre perfusions au total).

Traitement d'entretien chez l'adulte
Après l'induction de la rémission par MabThera, le traitement d'entretien chez les patients adultes atteints de GPA et de PAM doit être initié au plus tôt 16 semaines après la dernière perfusion de MabThera.

Après l'induction de la rémission avec d'autres immunosuppresseurs standards, le traitement d'entretien par MabThera doit être initié dans les 4 semaines suivant la rémission de la maladie.

MabThera doit être administré en deux perfusions IV de 500 mg espacées de deux semaines, suivies d'une perfusion IV de 500 mg tous les 6 mois. Les patients doivent recevoir MabThera pendant au moins 24 mois après rémission complète (absence de signes et de symptômes cliniques). Chez les patients qui présentent un risque plus élevé de rechute, les médecins peuvent envisager un traitement d'entretien par MabThera d'une durée plus longue, jusqu'à 5 ans.

Pemphigus vulgaris

Les patients traités par MabThera doivent recevoir la carte de surveillance du patient à chaque perfusion.

La posologie recommandée de MabThera pour le traitement du pemphigus vulgaris est de 1000 mg administrés en perfusion IV, suivie deux semaines plus tard d'une deuxième perfusion IV de 1000 mg en association avec des glucocorticoïdes dont la dose sera progressivement réduite.

Traitement d'entretien
Une perfusion IV d'entretien de 500 mg doit être administrée aux 12e et 18e mois, puis tous les 6 mois si besoin, en fonction de l'évaluation clinique.

Traitement de la rechute
En cas de rechute, les patients peuvent recevoir une perfusion IV de 1000 mg. Le médecin doit également envisager de reprendre ou d'augmenter la dose de glucocorticoïdes du patient en fonction de l'évaluation clinique.

Les prochaines perfusions ne peuvent être administrées qu'au plus tôt 16 semaines après la dernière perfusion.

Populations particulières

Population pédiatrique

Lymphomes non-hodgkiniens

Chez les patients pédiatriques âgés de ≥ 6 mois à < 18 ans non précédemment traités présentant à un stade avancé un(e) LDGCB CD20 positif/LB/LA-B/LB-like, MabThera doit être utilisé en association avec une chimiothérapie systémique de type Lymphome Malin B (LMB) (voir tableaux 1 et 2). La posologie recommandée de MabThera est de 375 mg/m2 de surface corporelle administrés en perfusion IV. Aucun autre ajustement posologique de MabThera n'est nécessaire.

La sécurité et l'efficacité de MabThera chez les patients pédiatriques âgés de ≥ 6 mois à < 18 ans n'ont pas été établies dans des indications autres que le/la LDGCB CD20 positif/LB/LA-B/LB-like de stade avancé, non précédemment traité(e). Les données disponibles chez les patients âgés de moins de 3 ans sont limitées. Voir rubrique 5.1 pour plus d'informations.

MabThera ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques, de la naissance jusqu'à < 6 mois, présentant un lymphome diffus à grandes cellules B CD20 positif (voir rubrique 5.1).

Tableau 1 Schéma d'administration de MabThera chez les patients pédiatriques atteints d'un lymphome non hodgkinien

Cycle	Jour du traitement	Détails de l'administration
Préphase (COP)	Pas d'administration de MabThera	-
Cure d'induction 1 (COPADM1)	Jour -2 (correspondant au Jour 6 de la préphase) 1ère perfusion de MabThera	Pendant la 1ère cure d'induction, la prednisone est administrée dans le cadre de la cure de chimiothérapie et ce avant MabThera.
	Jour 1 2e perfusion de MabThera	MabThera sera administré 48 heures après la première perfusion de MabThera.
Cure d'induction 2 (COPADM2)	Jour -2 3e perfusion de MabThera	A la 2e cure d'induction, la prednisone n'est pas administrée au moment de l'administration de MabThera.
	Jour 1 4e perfusion de MabThera	MabThera sera administré 48 heures après la 3e perfusion de MabThera.
Cure de consolidation 1 (CYM/CYVE)	Jour 1 5e perfusion de MabThera	La prednisone n'est pas administrée au moment de l'administration de MabThera.
Cure de consolidation 2 (CYM/CYVE)	Jour 1 6e perfusion de MabThera	La prednisone n'est pas administrée au moment de l'administration de MabThera.
Cure d'entretien 1 (M1)	Jours 25 à 28 de la cure de consolidation 2 (CYVE) Pas d'administration de MabThera	Débute lorsque la numération sanguine périphérique a retrouvé son niveau d'avant la cure de consolidation 2 (CYVE) avec un ANC > 1,0 x 10^9/L et un nombre de plaquettes > 100 x 10^9/L
Cure d'entretien 2 (M2)	Jour 28 de la cure d'entretien 1 (M1) Pas d'administration de MabThera	-
ANC = nombre absolu de neutrophiles ; COP = Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone ; COPADM = Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisolone, Doxorubicine, Méthotrexate ; CYM = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), Méthotrexate ; CYVE = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VEpeside (VP16 ou etoposide)		

Tableau 2 Schéma thérapeutique pour les patients pédiatriques atteints d'un lymphome non hodgkinien : Administration de MabThera en association avec une chimiothérapie

Schéma thérapeutique	Stade de la maladie	Détails de l'administration
Groupe B	Stade III avec un taux de LDH élevé (> N x 2), Stade IV SNC négatif	Préphase suivie de 4 cures : 2 cures d'induction (COPADM) avec MTX-HD 3 g/m² et 2 cures de consolidation (CYM)
Groupe C	Groupe C1 : LA-B SNC négatif, stade IV & LA-B SNC positif et LCR négatif	Préphase suivie de 6 cures : 2 cures d'induction (COPADM) avec MTX-HD 8 g/m², 2 cures de consolidation (CYVE) et 2 cures d'entretien (M1 et M2)
	Groupe C3 : LA-B LCR positif, stade IV LCR positif	
Les cures consécutives doivent être administrées dès que la numération de la formule sanguine et l'état du patient le permettent, à l'exception des cures d'entretien qui sont administrées à intervalles de 28 jours		
LA-B = leucémie de Burkitt (leucémie aiguë à cellules B matures) ; LCR = liquide céphalo-rachidien ; SNC = système nerveux central ; MTX-HD = méthotrexate à haute dose ; LDH = lactate déshydrogénase		

Granulomatose avec polyangéite (GPA) et polyangéite microscopique (PAM)

Induction de la rémission

La dose recommandée de MabThera pour le traitement d'induction de la rémission chez les patients pédiatriques atteints d'une forme sévère et active de GPA ou de PAM est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés en perfusion IV une fois par semaine pendant 4 semaines.

La sécurité et l'efficacité de MabThera chez les patients pédiatriques (âgés de ≥ 2 à < 18 ans) n'ont pas été établies dans les indications autres que la forme sévère et active de GPA et de PAM.

MabThera ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans atteints d'une forme sévère et active de GPA ou de PAM, en raison de la possibilité d'une réponse immunitaire inadéquate aux vaccinations contre les maladies infantiles fréquentes (p. ex. rougeole, oreillons, rubéole et poliomyélite) (voir rubrique 5.1).

Personnes âgées
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (plus de 65 ans).

Mode d'administration

La solution de MabThera préparée doit être administrée en perfusion intraveineuse réservée à ce seul produit. Elle ne doit pas être injectée rapidement ni en bolus.

Les patients doivent être étroitement surveillés en cas de début d'un syndrome de relargage de cytokines (voir rubrique 4.4). Chez les patients qui développent des signes évidents de réaction grave, notamment dyspnée sévère, bronchospasme ou hypoxie, la perfusion doit être interrompue immédiatement. Chez les patients atteints d'un lymphome non-hodgkinien, il faudra pratiquer des examens biologiques appropriés pour mettre en évidence un syndrome de lyse tumorale et une radiographie thoracique pour détecter un infiltrat pulmonaire. Chez tous les patients, la perfusion ne doit pas être reprise avant disparition complète de tous les symptômes et avant normalisation des résultats biologiques et des clichés pulmonaires. La perfusion peut ensuite être reprise à une vitesse réduite au moins de moitié par rapport à la vitesse initiale. Si des réactions indésirables graves surviennent de nouveau, l'arrêt du traitement doit être sérieusement envisagé au cas par cas.

Des réactions légères ou modérées liées à la perfusion (RLP) (voir rubrique 4.8) répondent habituellement à une réduction de la vitesse de la perfusion. Celle-ci peut être augmentée en fonction de l'amélioration des symptômes.

Première perfusion

Il est recommandé de débuter la perfusion à une vitesse de 50 mg/h ; après les 30 premières minutes, la vitesse de perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

Perfusions ultérieures

Toutes les indications

Lors des perfusions ultérieures de MabThera, la vitesse initiale pourra être de 100 mg/h, puis augmentée de 100 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

Patients pédiatriques – lymphomes non-hodgkiniens

Première perfusion

Il est recommandé de débuter la perfusion à une vitesse de 0,5 mg/kg/h (maximum 50 mg/h) ; la vitesse de perfusion pourra être augmentée par paliers de 0,5 mg/kg/h toutes les 30 minutes, en l'absence de réactions d'hypersensibilité ou de réactions liées à la perfusion, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

Perfusions ultérieures

Lors des perfusions ultérieures de MabThera, la vitesse initiale pourra être de 1 mg/kg/h (maximum 50 mg/h) ; la vitesse de perfusion pourra être augmentée par paliers de 1 mg/kg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

Polyarthrite rhumatoïde uniquement

Possibilité d'un schéma de perfusion plus rapide pour les perfusions ultérieures.

Si les patients n'ont pas présenté de réactions graves liées à leur première perfusion ou aux suivantes administrées à la posologie de 1000 mg de MabThera selon le schéma de perfusion standard, une perfusion plus rapide peut être administrée lors de la deuxième perfusion et des suivantes en utilisant la même concentration que pour les précédentes perfusions (4 mg/mL dans un volume de 250 mL). Elles seront initiées à la vitesse de 250 mg/heure durant les 30 premières minutes, puis poursuivies à 600 mg/h au cours des 90 minutes suivantes. Si cette perfusion plus rapide est bien tolérée, ce schéma peut être utilisé lors des perfusions suivantes.

Les patients ayant une maladie cardiovasculaire cliniquement significative, notamment des arythmies, ou ayant présentés une réaction grave liée à la perfusion d'un précédent traitement biologique ou de rituximab, ne doivent pas recevoir ce schéma de perfusion plus rapide.

4.3 Contre-indications

Contre-indications d'utilisation dans les lymphomes non-hodgkiniens et dans la leucémie lymphoïde chronique

Hypersensibilité à la substance active ou aux protéines d'origine murine, ou à l'un des autres excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Infections sévères, évolutives (voir rubrique 4.4).

Patients ayant un déficit immunitaire sévère.

Contre-indications d'utilisation dans la polyarthrite rhumatoïde, la granulomatose avec polyangéite, la polyangéite microscopique et le pemphigus vulgaris.

Hypersensibilité à la substance active ou aux protéines d'origine murine, ou à l'un des autres excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Infections sévères, évolutives (voir rubrique 4.4).

Patients ayant un déficit immunitaire sévère.

Insuffisance cardiaque sévère (New York Heart Association (NYHA) Classe IV) ou maladie cardiaque sévère non contrôlée (voir rubrique 4.4 concernant les autres maladies cardiovasculaires).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité
Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de spécialité et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

Tous les patients traités par MabThera pour une polyarthrite rhumatoïde, une GPA, une PAM ou un pemphigus vulgaris doivent recevoir la carte de surveillance du patient lors de chaque perfusion. La carte de surveillance du patient contient des informations importantes de tolérance concernant l'augmentation du risque potentiel d'infections dont la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

De très rares cas de LEMP avec issue fatale ont été rapportés après utilisation de MabThera. Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers, afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de symptômes ou de signes neurologiques évocateurs d'une LEMP. En cas de suspicion d'une LEMP, la prochaine administration de MabThera devra être suspendue tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu. Le médecin devra examiner soigneusement le patient pour déterminer si les symptômes indiquent un dysfonctionnement neurologique, et si c'est le cas, il devra déterminer si ces symptômes sont évocateurs d'une LEMP. Un examen par un neurologue doit être envisagé.

En cas de doute, des examens complémentaires comprenant une IRM de préférence avec produit de contraste, un dosage de l'ADN du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et des examens neurologiques répétés, devront être envisagés.

Le médecin devra être particulièrement attentif à l'apparition de symptômes évocateurs d'une LEMP que le patient pourrait ne pas remarquer (ex : symptômes cognitifs, neurologiques ou psychiatriques). Il conviendra de conseiller aux patients d'informer leur conjoint ou le personnel soignant de leur traitement, ceux-ci pouvant remarquer des symptômes dont les patients ne sont pas conscients.

En cas d'apparition d'une LEMP, le traitement par MabThera devra être définitivement arrêté.

Après reconstitution du système immunitaire chez les patients immunodéprimés ayant une LEMP, on a observé une stabilisation ou une amélioration de leur état. Actuellement on ne sait pas si la détection précoce d'une LEMP et l'arrêt du traitement par MabThera peuvent conduire à une telle

stabilisation ou amélioration.

Lymphomes non-hodgkiniens et leucémie lymphoïde chronique

Réactions liées à la perfusion
MabThera est associé à des réactions liées à la perfusion, qui peuvent être provoquées par une libération de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. Le syndrome de relargage des cytokines peut être indiscernable cliniquement de réactions d'hypersensibilité aiguës.

Ces différentes réactions, qui comprennent le syndrome de relargage des cytokines, le syndrome de lyse tumorale et les réactions anaphylactiques et d'hypersensibilité, sont décrites ci-dessous. Elles ne sont pas spécifiquement liées à la voie d'administration de MabThera et peuvent être observées avec les deux formulations.

Des réactions sévères liées à la perfusion avec issue fatale ont été rapportées après commercialisation de MabThera en formulation intraveineuse, leur survenue se déclenchant entre 30 minutes et deux heures après le début de la première perfusion intraveineuse de MabThera. Elles étaient caractérisées par des événements pulmonaires et, dans certains cas, comprenaient une lyse tumorale rapide et les caractéristiques du syndrome de lyse tumorale, s'ajoutant à fièvre, frissons, rigidité, hypotension, urticaire, œdème de Quincke et d'autres symptômes (voir rubrique 4.8).

Le syndrome grave de relargage de cytokines est caractérisé par une dyspnée sévère, souvent accompagnée de bronchospasme et d'hypoxie, associés à de la fièvre, des frissons, des tremblements, de l'urticaire et des angio-œdèmes. Ce syndrome peut s'accompagner d'hyperuricémie, d'hyperkaliémie, d'hypocalcémie, d'hyperphosphatémie, d'insuffisance rénale aiguë, d'augmentation des lactates déshydrogénases (LDH), évocateurs entre autre d'un syndrome de lyse tumorale, et peut être associé à une insuffisance respiratoire aiguë et au décès. Cette insuffisance respiratoire aiguë peut être accompagnée par des événements tels qu'un infiltrat pulmonaire interstitiel ou un œdème pulmonaire visible sur une radio thoracique. Le syndrome apparaît fréquemment pendant la première ou la deuxième heure qui suit le début de la première perfusion. Les patients ayant des antécédents d'insuffisance respiratoire ou ceux avec un infiltrat pulmonaire tumoral seraient peut-être plus susceptibles de présenter des résultats moins favorables et doivent être traités avec une plus grande prudence. Chez les patients développant un syndrome grave de relargage de cytokines, la perfusion devra être arrêtée immédiatement (voir rubrique 4.2) et un traitement symptomatique drastique devra être instauré. Une amélioration rapide des symptômes pouvant être suivie d'une aggravation, ces patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à ce que le syndrome de lyse tumorale et l'infiltrat pulmonaire aient disparu ou aient été écartés. Les patients de nouveau traités après disparition des signes et des symptômes ont rarement présenté un nouveau syndrome grave de relargage de cytokines.

Les patients ayant une masse tumorale importante ou un nombre élevé ($\geq 25 \times 10^9$/l) de cellules malignes circulantes, tels que les patients atteints de LLC, pourraient être plus exposés à l'apparition d'un syndrome sévère de relargage de cytokines et devront donc être traités avec une très grande prudence. Ces patients doivent être très étroitement surveillés tout au long de la première perfusion, en envisageant de réduire la vitesse de cette perfusion ou de diviser la posologie sur deux jours pour le premier cycle et pour chaque cycle suivant si le nombre de lymphocytes est toujours > 25×10^9/l.

Des réactions liées à la perfusion de tout type ont été observées chez 77 % des patients traités par MabThera (incluant le syndrome de relargage de cytokines, accompagnées d'une hypotension et d'un bronchospasme chez 10 % des patients) voir rubrique 4.8. Ces symptômes sont habituellement réversibles à l'arrêt de la perfusion de MabThera après administration d'un antipyrétique, d'un antihistaminique et éventuellement d'oxygénothérapie, d'une réhydratation veineuse ou injection intraveineuse de bronchodilatateurs et de glucocorticoïdes si nécessaire. Se reporter au syndrome de relargage de cytokines décrit précédemment pour les réactions sévères.

L'administration intraveineuse de protéines peut provoquer des réactions anaphylactoïdes ou d'autres réactions d'hypersensibilité. En opposition au syndrome de relargage de cytokines, une réelle hypersensibilité apparaît habituellement dans les minutes qui suivent le début de la perfusion. Les médicaments nécessaires au traitement de telles réactions, par exemple adrénaline, antihistaminiques et glucocorticoïdes, doivent être disponibles pour usage immédiat dans l'éventualité d'une réaction allergique pendant la perfusion de MabThera. Les manifestations cliniques de l'anaphylaxie peuvent sembler similaires aux manifestations cliniques du syndrome de relargage de cytokines (décrit ci-dessus). Les réactions attribuées à l'hypersensibilité ont été rapportées moins fréquemment que celles attribuées au relargage de cytokines.

D'autres réactions ont été rapportées dans certains cas: infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire, œdème pulmonaire et thrombopénie aiguë réversible.

L'éventualité d'une hypotension pendant l'administration de MabThera doit faire envisager l'arrêt du traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion.

Troubles cardiaques
Des cas d'angine de poitrine, d'arythmie tels que flutter et fibrillation auriculaire, d'insuffisance cardiaque et/ou d'infarctus du myocarde ont été observés chez des patients traités par MabThera. En conséquence, les patients présentant des antécédents de pathologies cardiaques et/ou ayant reçu une chimiothérapie cardiotoxique doivent être étroitement surveillés.

Toxicité hématologique
Bien que MabThera en monothérapie ne soit pas myélosuppressif, il est recommandé d'être prudent quant au traitement de patients ayant un nombre de neutrophiles < $1,5 \times 10^9$/L et/ou un nombre de plaquettes < 75×10^9/L, car l'expérience clinique dans cette population est limitée. MabThera a été utilisé sans induire de myélotoxicité chez 21 patients qui avaient eu une autogreffe de moelle osseuse et chez d'autres groupes à risque avec des réserves médullaires vraisemblablement réduites.

Pendant le traitement par MabThera, une surveillance régulière de la numération formule sanguine, incluant une numération des neutrophiles et des plaquettes, doit être réalisée.

Infections
Des infections graves, dont certaines d'issue fatale, peuvent apparaître au cours du traitement par MabThera (voir rubrique 4.8). MabThera ne doit pas être administré en cas d'infection sévère, évolutive (par exemple tuberculose, septicémie et infections opportunistes, voir rubrique 4.3).

La prudence est recommandée en cas d'utilisation de MabThera chez des patients ayant des antécédents d'infection chronique ou récidivante ou une pathologie sous-jacente prédisposant aux infections graves (voir rubrique 4.8).

Des cas de réactivation d'hépatite B ont été rapportés chez les patients recevant MabThera, y compris des hépatites fulminantes ayant entraîné le décès. La majorité des patients était également exposée à une chimiothérapie cytotoxique. Des informations limitées issues d'une étude dans la LLC chez des patients en rechute ou réfractaires suggèrent que le traitement par MabThera peut également aggraver l'évolution des primo-infections par le virus de l'hépatite B. Un dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) doit être réalisé chez tous les patients avant l'initiation d'un traitement par MabThera. Cela doit inclure au minimum le dépistage de l'AgHBs et de l'Ac anti-HBc. Ces tests sérologiques peuvent être complétés par la recherche d'autres marqueurs appropriés, conformément aux recommandations actuelles. Les patients présentant une hépatite B active ne doivent pas être traités par MabThera. Les patients présentant une sérologie positive pour l'hépatite B (AgHBs et/ou Ac anti-HBc) doivent être adressés à un

médecin spécialisé en hépatologie avant l'instauration du traitement et doivent être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations médicales actuelles afin de prévenir une réactivation du virus de l'hépatite B.

De très rares cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés lors de l'utilisation de MabThera dans le LNH et la LLC après sa mise sur le marché (voir rubrique 4.8). La majorité des patients avait reçu MabThera en association à une chimiothérapie ou lors d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Des cas de méningo-encéphalite à entérovirus, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés après l'utilisation du rituximab.

Tests sérologiques des infections faussement négatifs
En raison du risque de tests sérologiques des infections faussement négatifs, il convient d'envisager d'autres outils de diagnostic en cas de symptômes évocateurs d'une maladie infectieuse rare, par exemple le virus du Nil occidental et la neuroborréliose.

Immunisation
La tolérance d'une immunisation par des vaccins viraux vivants, faisant suite à un traitement par MabThera n'a pas été étudiée chez les patients atteints de LNH et de LLC et la vaccination par des vaccins viraux vivants n'est pas recommandée. Les patients traités par MabThera peuvent recevoir des vaccins non vivants. Cependant, les taux de réponse à ces vaccins non vivants peuvent être réduits. Dans une étude non randomisée, des patients adultes atteints d'un lymphome non-hodgkinien de bas grade en rechute, qui ont reçu MabThera en monothérapie, ont présenté un taux de réponse à la vaccination plus faible comparé à celui du groupe contrôle (sujets en bonne santé, non traités), après un rappel contre le tétanos (16 % vs 81 %) et après un néoantigène "hémocyanine de patelle" (4 % vs 76 %, réponse évaluée par une augmentation 2 fois supérieure du titre d'anticorps). Etant donné les similitudes entre les deux pathologies, des résultats semblables pour les patients atteints de LLC sont présumés, mais cela n'a pas été étudié dans les essais cliniques.

Les titres d'anticorps moyens avant traitement contre un groupe d'antigènes (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, les oreillons, la rubéole, la varicelle) ont été maintenus pendant au moins 6 mois après traitement par MabThera.

Réactions cutanées
Des réactions cutanées sévères telles que syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) et syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportées, dont certaines d'issue fatale (voir rubrique 4.8). En cas de survenue d'un tel événement, pour lequel une relation avec MabThera est suspectée, le traitement doit être définitivement arrêté.

Population pédiatrique
Les données disponibles chez les patients âgés de moins de 3 ans sont limitées. Voir rubrique 5.1 pour plus d'informations.

Polyarthrite rhumatoïde, granulomatose avec polyangéite (GPA), polyangéite microscopique (PAM) et pemphigus vulgaris

Patients naïfs de méthotrexate (MTX) atteints de polyarthrite rhumatoïde
L'utilisation de MabThera n'est pas recommandée chez les patients naïfs de MTX car un rapport bénéfice-risque favorable n'a pas été établi.

Réactions liées à la perfusion
MabThera est associé à des réactions liées à la perfusion (RLPs), probablement imputables au relargage de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques.

Des RLPs sévères d'évolution fatale ont été rapportées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde depuis la commercialisation. Dans la polyarthrite rhumatoïde, la plupart des événements liés à la perfusion rapportés dans les essais cliniques étaient d'intensité faible à modérée. Les symptômes les plus fréquents sont les réactions allergiques comme: céphalée, prurit, irritation pharyngée, rougeur, rash, urticaire, hypertension et fièvre. En général, la proportion de patients ayant expérimenté une réaction à la perfusion a été plus importante suivant la première perfusion que suivant la deuxième perfusion de n'importe quel cycle de traitement. L'incidence des réactions liées à la perfusion diminue avec le nombre de cycles (voir rubrique 4.8). Les réactions décrites sont habituellement réversibles après la diminution de la vitesse ou l'arrêt de la perfusion de MabThera et l'administration d'un antipyrétique, d'un antihistaminique et éventuellement d'oxygénothérapie, d'une réhydratation veineuse ou injection intraveineuse de bronchodilatateurs et de glucocorticoïdes si nécessaire. Les patients atteints de pathologie cardiaque préexistante et ceux ayant présenté des effets indésirables cardio-pulmonaires doivent être étroitement surveillés. En fonction de la sévérité des RLPs et de leur prise en charge, le traitement par MabThera devra être interrompu ou arrêté définitivement. Dans la plupart des cas, la perfusion peut reprendre à une vitesse deux fois moindre (par exemple, de 100 mg/h à 50 mg/h) après disparition complète des symptômes.

Les médicaments nécessaires au traitement de telles réactions, par exemple adrénaline, antihistaminiques et glucocorticoïdes, doivent être disponibles pour usage immédiat dans l'éventualité d'une réaction allergique pendant la perfusion de MabThera.

On ne dispose d'aucune donnée concernant la tolérance de MabThera chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée (NYHA classe III) ou de maladie cardiaque sévère non contrôlée. Chez les patients traités par MabThera, certaines pathologies cardiaques ischémiques pré-existantes sont devenues symptomatiques, comme l'angor ; une fibrillation et un flutter auriculaires ont également été observés. Par conséquent, avant tout traitement par MabThera chez les patients ayant des antécédents cardiaques connus et ceux ayant présenté des effets indésirables cardio-pulmonaires, il convient de prendre en considération le risque de complications cardio-vasculaires résultant de réactions liées à la perfusion et d'assurer une surveillance étroite pendant l'administration. L'éventualité d'une hypotension pendant la perfusion de MabThera doit faire envisager l'arrêt du traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion.

Les RLPs au cours des études cliniques chez les patients atteints de GPA, de PAM et de pemphigus vulgaris ont été conformes à celles observées chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde au cours des études cliniques et depuis la commercialisation. (Voir rubrique 4.8).

Troubles cardiaques
Des cas d'angine de poitrine, d'arythmie tels que flutter et fibrillation auriculaire, d'insuffisance cardiaque et/ou d'infarctus du myocarde ont été observés chez des patients traités par MabThera. En conséquence, les patients présentant des antécédents de pathologies cardiaques doivent être étroitement surveillés (voir la rubrique Réactions liées à la perfusion ci-dessus).

Infections
Du fait du mécanisme d'action de MabThera et des connaissances sur le rôle important des lymphocytes B dans le maintien de la réponse immunitaire normale, les patients présentent un risque d'infection augmenté après un traitement par MabThera (voir rubrique 5.1). Des infections graves, dont certaines d'issue fatale, peuvent apparaître au cours du traitement par MabThera (voir rubrique 4.8). MabThera ne doit pas être administré en cas d'infection sévère, évolutive (par exemple tuberculose, septicémie et infections opportunistes, voir rubrique 4.3) ou d'immunodépression sévère (par exemple, lorsque les taux de CD4 ou CD8 sont très faibles). La prudence est recommandée en cas d'utilisation de MabThera chez des patients ayant des antécédents d'infection chronique ou récidivante ou une pathologie sous-jacente prédisposant aux infections graves, par exemple les hypogammaglobulinémies (voir rubrique 4.8). La mesure du taux d'immunoglobulines est recommandée avant l'initiation d'un traitement par MabThera.

L’apparition de signes d’infection après un traitement par MabThera doit motiver un examen immédiat des patients et l’instauration d’un traitement approprié. Avant d'être retraités par MabThera, les patients devront être examinés afin de rechercher un éventuel risque d'infection.

De très rares cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) fatale ont été rapportés après utilisation de MabThera dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et d’autres maladies auto-immunes, dont le lupus érythémateux disséminé (LED) et les vascularites.

Des cas de méningo-encéphalite à entérovirus, dont certains d’issue fatale, ont été rapportés après l'utilisation du rituximab.

Tests sérologiques des infections faussement négatifs
En raison du risque de tests sérologiques des infections faussement négatifs, il convient d'envisager d'autres outils de diagnostic en cas de symptômes évocateurs d’une maladie infectieuse rare, par exemple le virus du Nil occidental et la neuroborréliose.
Infections par le virus de l’hépatite B
Des cas de réactivation d’hépatite B, comprenant des cas d’évolution fatale, ont été rapportés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de GPA et de PAM traités par MabThera.

Un dépistage du virus de l’hépatite B (VHB) doit être réalisé chez tous les patients avant l’initiation d’un traitement par MabThera. Cela doit inclure au minimum le dépistage de l’AgHBs et de l’Ac anti-HBc. Ces tests sérologiques peuvent être complétés par la recherche d’autres marqueurs appropriés, conformément aux recommandations actuelles. Les patients présentant une hépatite B active ne doivent pas être traités par MabThera. Les patients présentant une sérologie positive pour l’hépatite B (AgHBs et/ou Ac anti-HBc) doivent être adressés à un médecin spécialisé en hépatologie avant l’instauration du traitement et doivent être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations médicales actuelles afin de prévenir une réactivation du virus de l’hépatite B.

Neutropénie tardive
Faire une numération des neutrophiles avant chaque cycle de MabThera et régulièrement jusqu’à 6 mois après l’arrêt du traitement, ainsi que devant des signes ou des symptômes d’infection (voir rubrique 4.8).

Réactions cutanées
Des réactions cutanées sévères telles que syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) et syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportées, dont certaines d’issue fatale (voir rubrique 4.8). En cas de survenue d’un tel événement, pour lequel une relation avec MabThera est suspectée, le traitement doit être définitivement arrêté.

Immunisation
Avant de débuter un traitement par MabThera, le médecin devra vérifier le statut vaccinal du patient et les patients devront, si possible, être à jour de toutes leurs vaccinations conformément aux recommandations en vigueur relatives au bilan de vaccination. Toutes les vaccinations devront être terminées au moins 4 semaines avant la première administration de MabThera.

La tolérance d’une immunisation par des vaccins viraux vivants faisant suite à un traitement par MabThera n’a pas été étudiée. Par conséquent, la vaccination par des vaccins viraux vivants n’est pas recommandée au cours du traitement par MabThera, ou en cas de déplétion en lymphocytes B périphériques.

Les patients traités par MabThera peuvent recevoir des vaccins non vivants. Cependant, les taux de réponse à ces vaccins non vivants peuvent être réduits. Dans un essai randomisé, des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par MabThera et méthotrexate ont présenté comparativement aux patients sous méthotrexate seul une réponse comparable après un rappel contre le tétanos (39 % vs 42 %), un taux de réponse réduit au vaccin polysaccharide pneumococcique (43 % vs 82 % sur au moins 2 sérotypes d’anticorps pneumococciques), ainsi qu’au néoantigène “hémocyanine de patelle” (47 % vs 93 %), 6 mois après le traitement par MabThera. Si une vaccination par un vaccin non vivant s’avère nécessaire au cours du traitement par MabThera, celle-ci devra être terminée au moins 4 semaines avant le prochain traitement par MabThera.

Au cours de l’expérience de traitements répétés par MabThera sur un an dans la polyarthrite rhumatoïde, les proportions de patients présentant des titres d’anticorps positifs contre *Streptococcus pneumoniae*, les virus de la grippe, oreillons, rubéole, varicelle et contre la toxine tétanique ont généralement été similaires à celles observées avant traitement.

Utilisation concomitante ou séquentielle d'autres traitements de fond dans la polyarthrite rhumatoïde
L'utilisation concomitante de MabThera avec d'autres traitements de la polyarthrite rhumatoïde que ceux mentionnés aux rubriques indication et posologie n'est pas recommandée.

Les données de tolérance, issues des essais cliniques, relatives à l’utilisation d'autres traitements de fond (y compris des anti-TNF ou d’autres agents biologiques) après un traitement par MabThera sont limitées (voir rubrique 4.5). Les données disponibles indiquent que le taux d’infection cliniquement pertinente est inchangé lorsque de tels traitements sont utilisés chez des patients préalablement traités par MabThera. Cependant, les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes d'infection s'ils reçoivent des agents biologiques et/ou d'autres traitements de fond après leur traitement par MabThera.

Tumeur maligne
Les agents immunomodulateurs peuvent augmenter le risque de tumeur maligne. Cependant, les données disponibles ne suggèrent pas d’augmentation du risque de malignité pour le rituximab utilisé dans les indications auto-immunes au-delà du risque de malignité déjà associé à la maladie auto-immune sous-jacente.

Excipients
Ce médicament contient 2,3 mmol (ou 52,6 mg) de sodium par flacon de 10 mL et 11,5 mmol (ou 263,2 mg) par flacon de 50 mL, ce qui équivaut à 2,6% (pour un flacon de 10 mL) et 13,2% (pour un flacon de 50 mL) de l’apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l’OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d’autres médicaments et autres formes d’interactions

On ne dispose que de données limitées sur les interactions éventuelles de MabThera avec d'autres médicaments.

Chez les patients atteints de LLC, l’administration concomitante de MabThera n’a pas eu d’effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la fludarabine et du cyclophosphamide. De plus, il n’y a pas eu d’effet de la fludarabine et du cyclophosphamide sur les paramètres pharmacocinétiques de MabThera.

L’administration concomitante avec le méthotrexate n’a pas eu d’effet sur les paramètres pharmacocinétiques de MabThera chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Chez les patients ayant des taux décelables d'anticorps anti-murins (HAMA) ou d’anticorps anti-médicament (ADA), l’utilisation d’autres anticorps monoclonaux à des fins diagnostiques ou thérapeutiques peut provoquer des réactions d'allergie ou d'hypersensibilité.

Dans une cohorte de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, 283 patients ont reçu d'autres traitements de fond avec un agent biologique après MabThera. Chez ces patients, le taux d’infection cliniquement pertinente a été de 6,01 pour 100 patient-années lors du traitement par MabThera, comparé à 4,97 pour 100 patient-années après un traitement par un autre agent biologique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes

En raison de la présence durable du rituximab chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B, les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures contraceptives efficaces tout au long du traitement par MabThera et pendant 12 mois après son arrêt.

Grossesse

Les IgG sont connues pour traverser la barrière foeto-placentaire.

Chez l'Homme, aucune étude clinique n’a mesuré les taux de lymphocytes B chez le nouveau-né après exposition maternelle au MabThera. Il n’existe pas de données pertinentes, ni de données bien contrôlées d’études chez la femme enceinte, cependant une déplétion transitoire en lymphocytes B et une lymphocytopénie ont été rapportées chez des enfants nés de mères ayant reçu MabThera durant leur grossesse. Des effets similaires ont été observés dans des études chez l’animal (voir rubrique 5.3). Pour ces raisons, MabThera ne doit pas être administré à la femme enceinte, sauf dans les cas où le bénéfice attendu paraît supérieur au risque potentiel.

Allaitement

Des données limitées sur le passage du rituximab dans le lait maternel suggèrent des concentrations très faibles de rituximab dans le lait (dose infantile relative inférieure à 0,4 %). Quelques cas de suivi de nourrissons allaités décrivent une croissance et un développement normaux jusqu’à 2 ans. Cependant, ces données étant limitées et les conséquences à long terme sur les nourrissons allaités restant inconnues, l’allaitement n’est pas recommandé pendant le traitement par rituximab et de façon optimale pendant 6 mois suivant son arrêt.

Fertilité

Aucune étude chez l’animal n’a mis en évidence d’effets délétères provoqués par le rituximab sur les organes de la reproduction.

4.7 Effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude des effets de MabThera sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines n'a été réalisée, mais les données actuelles sur l'activité pharmacologique et sur les effets indésirables suggèrent que MabThera n’a que peu ou pas d’influence sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Expérience dans le lymphome non-hodgkinien et dans la leucémie lymphoïde chronique chez l’adulte

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Le profil général de tolérance de MabThera dans le lymphome non-hodgkinien et dans la leucémie lymphoïde chronique est issu de données acquises chez des patients au cours des études cliniques et depuis la mise sur le marché. Ces patients ont été traités avec MabThera en monothérapie (en traitement d'induction ou en traitement d'entretien après un traitement d'induction) ou en association à une chimiothérapie.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients recevant du MabThera étaient des RLPs, qui sont survenues lors de la première perfusion chez la plupart des patients. L'incidence des symptômes liés à la perfusion diminue considérablement lors des perfusions ultérieures pour atteindre moins de 1 % après la huitième cure de MabThera.

Des événements infectieux (principalement bactériens et viraux) sont survenus au cours des études cliniques chez approximativement 30 à 55 % des patients atteints de lymphome non-hodgkinien et chez 30 à 50 % des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique.

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ou observés étaient :
- des RLPs (incluant le syndrome de relargage des cytokines, le syndrome de lyse tumorale), voir rubrique 4.4
- des infections, voir rubrique 4.4
- des événements cardio-vasculaires, voir rubrique 4.4

D'autres effets indésirables graves tels que des réactivations d'hépatite B et des leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP) ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec MabThera seul ou en association avec des chimiothérapies sont résumées dans le Tableau 3. Les fréquences sont définies comme très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et non connue (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables identifiés uniquement depuis la commercialisation, et pour lesquels la fréquence ne peut pas être estimée, sont listés dans la colonne « inconnu ».

Tableau 3 Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques ou depuis la commercialisation chez des patients atteints de lymphome non-hodgkinien ou de leucémie lymphoïde chronique traités avec MabThera en monothérapie/entretien ou en association à une chimiothérapie

MedDRA Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Non connue[8]
Infections et infestations	infections bactériennes, infections virales, +bronchites	septicémie, +pneumonie, + infection fébrile, +zona, + infection des voies respiratoires, infections fongiques, infections d'étiologie inconnue, +bronchite aiguë, +sinusite, hépatite B[1]		infections virales graves[2] Infections à *Pneumocystis jirovecii*	LEMP	méningo-encéphalite à entérovirus[2,3]
Affections hématologiques et du système lymphatique	neutropénie, leucopénie, +neutropénie fébrile, + thrombopénie	anémie, +pancytopénie, + granulocytopénie	troubles de la coagulation, aplasie médullaire, anémie hémolytique, lymphadénopathie		augmentation transitoire des taux sériques d'IgM[4]	neutropénie tardive[4]
Affections du système immunitaire	réactions liées à la perfusion[5], angiœdème	hypersensibilité		anaphylaxie	syndrome de lyse tumorale, syndrome de relargage des cytokines[5], maladie sérique	thrombocytopénie aiguë réversible liée à la perfusion[5]
Troubles du métabolisme et de la nutrition		hyperglycémie, perte de poids, œdème périphérique, œdème du visage, augmentation des LDH, hypocalcémie				

Affections psychiatriques			dépression, nervosité			
Affections du système nerveux		paresthésies, hypoesthésie, agitation, insomnie, vasodilatation, vertiges, anxiété	dysgueusie		neuropathie périphérique, paralysie du nerf facial[6]	neuropathie crânienne, perte d'autres sens[6]
Affections oculaires		troubles lacrymaux, conjonctivite			perte sévère de la vision[6]	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		acouphènes, otalgie				perte de l'audition[6]
Affections cardiaques		+ infarctus du myocarde[5,7], arythmie, + fibrillation auriculaire, tachycardie, +troubles cardiaques	+ insuffisance ventriculaire gauche, + tachycardie supraventriculaire, + tachycardie ventriculaire, +angine de poitrine, + ischémie myocardique, bradycardie	troubles cardiaques sévères[5,7]	insuffisance cardiaque[5,7]	
Affections vasculaires		hypertension, hypotension orthostatique, hypotension			vascularite (à prédominance cutanée), vascularite leucocytoclasique	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bronchospasme[5], troubles respiratoires, douleurs thoraciques, dyspnée, toux accrue, rhinite	asthme, bronchiolite oblitérante, troubles pulmonaires, hypoxie	pneumopathie interstitielle[8]	insuffisance respiratoire[5]	infiltrats pulmonaires
Affections gastro-intestinales	nausées	vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, dysphagie, stomatite, constipation, dyspepsie, anorexie, irritation laryngée	dilatation abdominale		perforation gastro-intestinale[8]	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	prurit, rash, +alopécie	urticaire, sudation, sueurs nocturnes, +affections cutanées			réactions cutanées bulleuses sévères, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)[8]	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		hypertonie, myalgie, arthralgie, douleurs dorsales, douleurs cervicales, douleurs				
Affections du rein et des voies urinaires					insuffisance rénale[5]	

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fièvre, frissons, asthénie, céphalées	douleurs d'origine tumorale, bouffées vasomotrices, malaise, rhume, +fatigue, +tremblements, +défaillance multi-viscérale[5]	douleurs au site de perfusion			
Investigations	diminution des taux d'IgG					

Pour chacun des termes, le calcul de la fréquence a été basé sur les effets de tous grades (de peu grave à grave), excepté pour les termes avec la marque "+" où la fréquence était basée sur les effets graves (≥ au grade 3 des critères de toxicité courants de l'Institut National de cancérologie (NCI)). Seules les fréquences les plus élevées observées lors des études cliniques ont été rapportées.
[1]incluant des réactivations et des primo-infections ; fréquence basée sur le groupe R-FC chez les patients atteints de LLC en rechute ou réfractaires
[2] voir également la rubrique infection ci-dessous
[3] observées dans le cadre de la surveillance depuis la commercialisation
[4] voir également la rubrique effets indésirables hématologiques ci-dessous
[5] voir également la rubrique réactions liées à la perfusion ci-dessous. Des cas de décès ont été rarement rapportés.
[6] signes et symptômes de neuropathie crânienne. Survenus à des temps différents, jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement par MabThera
[7] principalement observés chez des patients ayant des antécédents cardiaques et/ou ayant reçu une chimiothérapie cardiotoxique et étaient la plupart du temps associés à des réactions liées à la perfusion
[8] incluant des cas de décès

Les événements suivants, rapportés comme effets indésirables durant les études cliniques, ont été rapportés selon une incidence similaire ou moindre dans le groupe MabThera comparé au groupe contrôle : hématotoxicité, infection neutropénique, infection des voies urinaires, troubles sensoriels, pyrexie.

Des signes et symptômes suggérant une réaction liée à la perfusion ont été rapportés chez plus de 50 % des patients au cours des études cliniques, et ont principalement été observés lors de la première perfusion, habituellement dans les deux premières heures. Ces symptômes comprenaient principalement fièvre, frissons et tremblements. D'autres symptômes ont inclus bouffées vasomotrices, angio-œdème, bronchospasme, vomissements, nausées, urticaire/rash, fatigue, céphalées, irritation laryngée, rhinite, prurit, douleur, tachycardie, hypertension, hypotension, dyspnée, dyspepsie, asthénie et symptômes évocateurs du syndrome de lyse tumorale. Des réactions sévères liées à la perfusion (telles que bronchospasme, hypotension) sont survenues au maximum dans 12 % des cas. D'autres réactions ont été rapportées : infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire, œdème pulmonaire et thrombopénie aiguë réversible. Des exacerbations de troubles cardiaques pré-existants tels que angine de poitrine, insuffisance cardiaque congestive ou troubles cardiaques sévères (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire), œdème pulmonaire, défaillance multi-viscérale, syndrome de lyse tumorale, syndrome de relargage des cytokines, insuffisance rénale et insuffisance respiratoire ont été rapportés à des fréquences plus faibles ou pas connues. L'incidence des symptômes liés à la perfusion a considérablement diminué lors des perfusions ultérieures pour atteindre moins de 1% à la huitième cure de MabThera.

Description de certains effets indésirables

Infections
MabThera induit une déplétion en lymphocytes B chez environ 70 à 80 % des patients, mais est associé à une diminution du taux sérique d'immunoglobulines seulement chez une minorité de patients.

Des infections localisées à Candida ainsi que des zonas ont été rapportés avec une incidence plus élevée dans le groupe MabThera lors des études randomisées. Des infections sévères ont été rapportées chez environ 4 % des patients traités par MabThera en monothérapie. Des fréquences plus élevées d'infections, incluant les infections de grade 3 ou 4, ont été observées avec MabThera en traitement d'entretien jusqu'à 2 ans comparé au groupe observation. Aucune toxicité cumulative en termes d'infections n'a été rapportée sur les 2 ans de la période d'entretien. De plus, d'autres infections virales graves, nouvelles, réactivées ou exacerbées, dont certaines ont été fatales, ont été rapportées lors de traitement par MabThera. La plupart des patients ont reçu MabThera en association à une chimiothérapie ou dans le cadre d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ces infections virales graves sont par exemple des infections à Herpes Virus (Cytomegalovirus, Herpesvirus Varicellae, et Herpes Simplex Virus), à virus JC (Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP)), entérovirus (méningo-encéphalite) et au virus de l'hépatite C (voir rubrique 4.4). Des cas de LEMP fatale ont également été rapportés après une progression de la maladie et un retraitement dans les études cliniques. Des cas de réactivation d'hépatite B ont été rapportés, la majorité d'entre eux était survenue chez les patients traités par MabThera en association à une chimiothérapie cytotoxique. Chez les patients atteints de LLC en rechute ou réfractaires, l'incidence des hépatites B de grade 3/4 (réactivation et primo-infection) a été de 2 % dans le groupe R-FC versus 0 % dans le groupe FC. Une progression du sarcome de Kaposi a été observée chez des patients ayant un sarcome de Kaposi pré-existant et exposés à MabThera. Ces cas sont survenus dans des indications non approuvées et la majorité de ces patients étaient VIH-positif.

Effets indésirables hématologiques
Lors des études cliniques avec MabThera en monothérapie pendant 4 semaines, des anomalies hématologiques, habituellement discrètes et réversibles, sont survenues chez une minorité de patients. Une neutropénie sévère (grade 3/4) a été rapportée chez 4,2 % des patients, une anémie chez 1,1 % des patients et une thrombopénie chez 1,7 % des patients. Lors de la phase d'entretien par MabThera jusqu'à 2 ans, une leucopénie (5 % vs 2 %, de grade 3/4) et une neutropénie (10 % vs 4 %, de grade 3/4) ont été rapportées avec une incidence plus élevée comparée au groupe observation. L'incidence des thrombopénies était faible (< 1 %, grade 3/4) et n'était pas différente entre les groupes de traitement. Au cours du traitement, dans les études cliniques avec MabThera en association à une chimiothérapie, une leucopénie de grade 3/4 (R-CHOP 88 % vs CHOP 79 %, R-FC 23 % vs FC 12 %), une neutropénie de grade 3/4 (R-CVP 24 % vs CVP 14 % ; R-CHOP 97 % vs CHOP 88 %, R-FC 30 % vs FC 19 % chez les patients LLC non précédemment traités), une pancytopénie de grade 3 / 4 (R-FC 3 % vs FC 1 % chez les patients LLC non précédemment traités) ont été généralement rapportées avec des fréquences plus élevées comparées à la chimiothérapie seule. Cependant, l'incidence plus élevée de neutropénie chez les patients traités avec MabThera et une chimiothérapie n'était pas associée à une incidence plus élevée d'infections et d'infestations comparée aux patients traités avec une chimiothérapie seule. Les études chez les patients LLC non précédemment traités et en rechute ou réfractaires ont mis en évidence, chez au maximum 25% des patients traités par R-FC, une neutropénie prolongée (définie par un nombre de neutrophiles restant inférieur à 1 x 10^9/l entre les 24e et 42e jours suivant la dernière perfusion) ou ayant un délai de survenue tardif (défini par un nombre de neutrophiles inférieur à 1 x 10^9/l survenant plus de 42 jours après la dernière perfusion chez des patients n'ayant pas précédemment présenté de neutropénie prolongée ou ayant présenté une neutropénie normalisée en moins de 42 jours) après un traitement par

MabThera associé à FC. Aucune différence n'a été rapportée dans l'incidence des anémies. Des cas de neutropénies tardives sont survenus plus de quatre semaines après la dernière perfusion de MabThera. Dans l'étude en première ligne de traitement dans la LLC, les patients ayant un stade C de Binet dans le groupe R-FC ont présenté plus d'effets indésirables que ceux du groupe FC (R-FC 83% vs FC 71%). Dans l'étude LLC en rechute ou réfractaire, des thrombopénies de grade 3/4 ont été rapportées chez 11 % des patients du groupe R-FC, comparées à 9 % des patients du groupe FC.

Dans les études avec MabThera chez des patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström, des augmentations transitoires des taux sériques d'IgM, qui peuvent être associées à un syndrome d'hyperviscosité et aux symptômes correspondants, ont été observées après l'initiation du traitement. En général, l'augmentation transitoire des IgM est revenue au moins au taux basal dans les quatre mois.

Effets indésirables cardio-vasculaires
Lors des études cliniques avec MabThera en monothérapie, des réactions cardio-vasculaires ont été rapportées chez 18,8 % des patients avec comme événements les plus fréquemment rapportés une hypotension et une hypertension. Des arythmies de grade 3 ou 4 (incluant des tachycardies ventriculaires et supra-ventriculaires) et des angines de poitrine ont été rapportées lors de la perfusion. Lors du traitement d'entretien, l'incidence des troubles cardiaques de grade 3/4 a été comparable entre les patients traités avec MabThera et le groupe observation. Des événements cardiaques ont été rapportés comme événements indésirables graves (incluant fibrillation auriculaire, infarctus du myocarde, insuffisance ventriculaire gauche, ischémie cardiaque) chez 3 % des patients traités avec MabThera comparés à moins de 1 % dans le groupe observation. Lors des études évaluant MabThera en association à une chimiothérapie, l'incidence des arythmies de grade 3 à 4, principalement des arythmies supraventriculaires telles que tachycardie et flutter/fibrillation auriculaire, a été plus élevée dans le groupe R-CHOP (14 patients, 6,9%) que dans le groupe CHOP (3 patients, 1,5%). Toutes ces arythmies étaient survenues soit pendant la perfusion de MabThera, soit étaient associées à des facteurs de prédisposition tels que fièvre, infections, infarctus aigu du myocarde ou à des pathologies respiratoires et cardio-vasculaires pré-existantes. Aucune différence entre les groupes R-CHOP et CHOP n'a été observée en ce qui concerne l'incidence des autres événements cardiaques de grade 3 à 4 incluant insuffisance cardiaque, myocardiopathie et manifestations de coronaropathie. Dans la LLC, l'incidence globale des troubles cardiaques de grade 3 et 4 était faible dans l'étude en première ligne (R-FC 4 % vs FC 3 %) et dans celle en rechute ou réfractaire (R-FC 4 % vs FC 4 %).

Système respiratoire
Des cas de maladie interstitielle pulmonaire, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés.

Troubles neurologiques
Pendant la période de traitement (phase d'induction comprenant R-CHOP pendant au maximum huit cycles), 4 patients (2 %) du groupe R-CHOP ayant tous des facteurs de risque cardio-vasculaire ont présenté des accidents vasculaires cérébraux thromboemboliques pendant le premier cycle de traitement. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne l'incidence des autres événements thromboemboliques. A contrario, 3 patients (1,5 %) du groupe CHOP ont présenté des événements vasculaires cérébraux qui se sont tous produits pendant la période de suivi. Dans la LLC, l'incidence globale des troubles du système nerveux de grade 3 et 4 était faible dans l'étude en première ligne (R-FC 4 % vs FC 4 %) et dans celle en rechute ou réfractaire (R-FC 3 % vs FC 3 %).

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) / syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) ont été rapportés. Les signes et symptômes comprenaient des troubles visuels, céphalées, convulsions et altération mentale, avec ou sans hypertension associée. Un diagnostic de SEPR/SLPR nécessite une confirmation par imagerie cérébrale. Les cas rapportés présentaient des facteurs de risque connus de SEPR/SLPR dont la maladie sous-jacente des patients, l'hypertension, le traitement immunosuppresseur et/ou la chimiothérapie.

Affections gastro-intestinales
Des cas de perforation gastro-intestinale, conduisant dans certains cas au décès, ont été observés chez des patients recevant MabThera pour le traitement d'un lymphome non-hodgkinien. Dans la majorité de ces cas, MabThera était associé à une chimiothérapie.

Taux sériques des IgG
Dans les études cliniques évaluant MabThera en traitement d'entretien dans le lymphome folliculaire réfractaire ou en rechute, les taux sériques médians d'IgG étaient en-dessous de la limite inférieure de la normale (< 7 g/l) après le traitement d'induction dans les deux groupes observation et MabThera. Dans le groupe observation, le taux sérique médian des IgG est ensuite monté au-dessus de la limite inférieure de la normale, alors qu'il est demeuré constant dans le groupe MabThera. La proportion de patients présentant des taux sériques d'IgG en-dessous de la limite inférieure de la normale était d'environ 60 % durant les 2 ans de traitement dans le groupe traité par MabThera, alors qu'elle a diminué dans le groupe observation (36 % après 2 ans).

Un petit nombre de cas d'hypogammaglobulinémie rapportés de manière spontanée ou issus de la littérature a été observé chez des enfants traités par MabThera, dans certains cas sévères et nécessitant un traitement de substitution à long terme par immunoglobulines. Les conséquences de la déplétion en lymphocytes B à long terme chez les enfants ne sont pas connues.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Des cas de syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) et de syndrome de Stevens-Johnson, dont certains d'issue fatale, ont été très rarement rapportés.

Populations particulières de patients - MabThera en monothérapie
Patients âgés (≥ 65 ans) :
L'incidence des effets indésirables de tous grades ainsi que des effets indésirables de grade 3 / 4 était similaire chez les patients âgés comparée aux patients jeunes (< 65 ans).

Forte masse tumorale
L'incidence des effets indésirables de grade 3 / 4 a été plus élevée chez les patients présentant une forte masse tumorale que chez les patients n'ayant pas de forte masse tumorale (25,6 % *versus* 15,4 %). L'incidence des effets indésirables de tous grades a été comparable dans les deux groupes.

Retraitement
Dans la population retraitée par MabThera, le pourcentage de patients ayant rapporté un effet indésirable a été comparable à celui observé dans la population de patients traitée une première fois (pour les effets indésirables de tous grades et ceux de grade 3 / 4).

Populations particulières de patients - MabThera en association
Patients âgés (≥ 65 ans)
L'incidence des effets indésirables hématologiques/lymphatiques de grade 3/4 était plus élevée chez les patients âgés comparée aux patients plus jeunes (< 65 ans), dans la LLC non précédemment traitée, en rechute ou réfractaire.

Expérience acquise en pédiatrie dans le/la LDGCB/LB/LA-B/LB-like

Résumé du profil de sécurité

Une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, évaluant la chimiothérapie de type Lymphome Malin B (LMB) seule ou en association avec MabThera a été conduite chez des patients pédiatriques (âgés de ≥ 6 mois à < 18 ans) non précédemment traités présentant à un stade avancé un(e) LDGCB CD20 positif/LB/LA-B/LB-like.

Au total, 309 patients pédiatriques ont reçu MabThera et ont été inclus dans la population évaluée pour la tolérance. Les patients pédiatriques randomisés dans le bras chimiothérapie de type LMB avec MabThera ou inclus dans la partie monobras de l'étude ont reçu MabThera à une dose de 375 mg/m^2 de surface corporelle et ils ont reçu un total de six perfusions IV de MabThera (deux perfusions au cours de chacune des deux cures d'induction et une perfusion au cours de chacune des deux cures de consolidation du schéma de chimiothérapie de type LMB).

Le profil de tolérance de MabThera chez les patients pédiatriques (âgés de ≥ 6 mois à < 18 ans) non précédemment traités présentant à un stade avancé un(e) LDGCB CD20 positif/LB/LA-B/LB-like a été généralement cohérent en termes de type, nature et sévérité avec le profil de tolérance connu chez les patients adultes atteints d'un LNH ou d'une LLC. L'association de MabThera à la chimiothérapie a présenté un risque plus élevé de survenue de certains événements, dont des infections (y compris des septicémies), comparée à la chimiothérapie seule.

Expérience acquise dans la polyarthrite rhumatoïde

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Le profil général de tolérance de MabThera dans la polyarthrite rhumatoïde est issu de données acquises chez des patients au cours des études cliniques et depuis la commercialisation.

Le profil de tolérance de MabThera chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère est résumé dans les rubriques ci-après. Au cours des essais cliniques, plus de 3100 patients ont reçu au moins un traitement et ont été suivis pendant des périodes allant de 6 mois à plus de 5 ans ; environ 2400 patients ont reçu deux cycles de traitement ou plus dont plus de 1000 ont reçu au moins 5 cycles. Les données de tolérance collectées sur MabThera depuis sa commercialisation reflètent le profil d'effets indésirables attendu tel que décrit dans les études cliniques de MabThera (voir rubrique 4.4).

Les patients ont reçu 2 x 1000 mg de MabThera à deux semaines d'intervalle, ainsi que du méthotrexate (10-25 mg/semaine). Les perfusions de MabThera ont été administrées après une perfusion intraveineuse de 100 mg de méthylprednisolone ; la majorité des patients a également reçu un traitement par prednisone orale pendant 15 jours.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés dans le Tableau 4. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et non connue (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables les plus fréquents considérés comme liés à l'administration de MabThera ont été les RLPs. L'incidence globale des réactions liées à la perfusion dans les essais cliniques a été de 23% lors de la première perfusion et a diminué lors des perfusions ultérieures. Les réactions graves liées à la perfusion ont été peu fréquentes (0,5% des patients) et ont été observées principalement lors du 1er cycle. Outre les effets indésirables observés lors des essais cliniques PR avec MabThera, des leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP) (voir rubrique 4.4) ainsi que des réactions de type sérique ont été rapportées depuis la commercialisation de MabThera.

Tableau 4 Résumé des effets indésirables survenant chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par MabThera au cours des études cliniques et depuis la commercialisation

MedDRA Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Non connue
Infections et infestations	infections des voies respiratoires hautes, infections des voies urinaires	bronchite, sinusite, gastroentérite, pied d'athlète			LEMP, réactivation d'hépatite B	infections virales graves[1], méningo-encéphalite à entérovirus[2]
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie[3]		neutropénie tardive[4]	réaction de type maladie sérique	
Affections du système immunitaire	[5]réactions liées à la perfusion (hypertension, nausées, rash, fièvre, prurit, urticaire, irritation pharyngée, bouffées vasomotrices, hypotension, rhinite, frissons, tachycardie, fatigue, douleur oropharyngée, œdème		[5]réactions liées à la perfusion (œdème généralisé, bronchospasme, sifflements respiratoires, œdème laryngé, œdème de Quincke, prurit généralisé, anaphylaxie, réactions anaphylactoïdes)			

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	périphérique, érythème)					
Troubles du métabolisme et de la nutrition		hypercholestérolémie				
Affections psychiatriques		dépression, anxiété				
Affections du système nerveux	céphalée	paresthésies, migraine, étourdissement, sciatique				
Affections cardiaques				angine de poitrine, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde	flutter auriculaire	
Affections gastro-intestinales		dyspepsie, diarrhée, reflux gastro-œsophagien, ulcération buccale, douleur abdominale haute				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		alopécie			nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), syndrome de Stevens-Johnson[7]	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		arthralgie/douleurs ostéo-musculaires, arthrose, bursite				
Investigations	diminution des taux d'IgM[6]	diminution des taux d'IgG[6]				

[1] Voir également la section Infections ci-dessous.
[2] Observées dans le cadre de la surveillance depuis la commercialisation
[3] Fréquence provenant des valeurs biologiques collectées lors du suivi biologique de routine dans le cadre des essais cliniques.
[4] Fréquence provenant de données post-commercialisation.
[5] Réactions survenues pendant ou dans les 24h suivant la perfusion. Voir également les RLPs ci-dessous. Les réactions liées à la perfusion peuvent être dues à une réaction d'hypersensibilité et/ou liées au mécanisme d'action du produit.
[6] Inclut des observations obtenues lors des contrôles biologiques de routine.
[7] Inclut des cas de décès.

Retraitement
Le profil de tolérance de retraitement des patients est similaire à celui observé après le traitement initial. Le taux de tous les effets indésirables survenus après une première exposition à MabThera a été plus élevé durant les six premiers mois, puis a diminué. Ceci est principalement dû aux RLPs (effets indésirables les plus fréquents au cours du premier cycle de traitement), à l'exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde et aux infections qui ont été plus fréquentes durant les 6 premiers mois de traitement.

Description de certains effets indésirables

Réactions liées à la perfusion
Les effets indésirables les plus fréquents suivant l'administration de MabThera au cours des essais cliniques ont été les RLPs (cf. tableau 4). Parmi les 3189 patients traités par MabThera, 1135 (36%) ont présenté au moins une réaction liée à la perfusion, avec 733/3189 (23%) des patients présentant une réaction liée à la perfusion après la première perfusion du traitement initial. L'incidence des RLPs diminuait avec les perfusions ultérieures. Au cours des essais cliniques, moins de 1% (17/3189) des patients ont eu une réaction grave liée à la perfusion. Aucun décès, ni événement CTC de grade 4 lié à une réaction à la perfusion n'a été observé dans les essais cliniques. La proportion d'événements CTC de grade 3, ainsi que des réactions liées à la perfusion ayant conduit à un arrêt de traitement, a diminué avec le nombre de perfusions et a été rare à partir de 3 cycles de traitement. La prémédication avec un glucocorticoïde par voie intraveineuse a réduit significativement l'incidence et la sévérité des

réactions liées à la perfusion (voir les rubriques 4.2 et 4.4). Des RLPs sévères d'évolution fatale ont été rapportées depuis la commercialisation.

Dans un essai destiné à évaluer la sécurité d'une perfusion plus rapide de MabThera chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère qui n'ont pas présenté de RLP grave durant ou dans les 24 heures suivant leur première perfusion, étaient autorisés à recevoir une perfusion intraveineuse de MabThera de 2 heures. Les patients ayant un antécédent de réaction grave liée à la perfusion de traitement biologique de la polyarthrite rhumatoïde étaient exclus de l'étude. L'incidence, les types et la sévérité des RLPs étaient conformes à ceux observés antérieurement. Aucune RLP grave n'a été observée.

Infections
Le taux global d'infection sous MabThera rapporté lors des essais cliniques a été d'environ 94 pour 100 patient-années. Les infections étaient principalement légères à modérées et étaient principalement des infections respiratoires hautes et des infections urinaires. L'incidence des infections graves ou ayant nécessité des antibiotiques par voie intraveineuse, a été environ de 4 pour 100 patient-années. Il n'y a pas eu d'augmentation significative du taux d'infection grave après plusieurs cycles de MabThera. Des infections des voies respiratoires basses (y compris pneumonie) ont été rapportées durant les essais cliniques, avec une incidence similaire dans les bras MabThera et dans les bras contrôle.

Depuis la commercialisation, des infections virales graves ont été rapportées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par le rituximab.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive avec issue fatale ont été rapportés après utilisation de MabThera dans le traitement de maladies auto-immunes. Celles-ci incluent la polyarthrite rhumatoïde et des maladies auto-immunes hors AMM dont le lupus érythémateux disséminé (LED) et les vascularites.

Des cas de réactivation d'une hépatite B ont été rapportés chez des patients atteints d'un lymphome non-hodgkinien traités par MabThera en association à une chimiothérapie cytotoxique (voir lymphomes non hodgkiniens). Des réactivations d'infection d'hépatite B ont aussi été très rarement rapportées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par MabThera (voir rubrique 4.4).

Effets indésirables cardio-vasculaires
Un taux de 1,3 pour 100 patient-années d'effets cardiaques graves a été rapporté chez les patients traités par MabThera comparé à un taux de 1,3 pour 100 patient-années chez les patients ayant reçu le placebo. La proportion de patients ayant présenté des effets cardiaques (graves ou non) n'a pas augmenté avec le nombre de cycles de traitement.

Evénements neurologiques
Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) / syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) ont été rapportés. Les signes et symptômes comprenaient des troubles visuels, céphalées, convulsions et altération mentale, avec ou sans hypertension associée. Un diagnostic de SEPR/SLPR nécessite une confirmation par imagerie cérébrale. Les cas rapportés présentaient des facteurs de risque connus de SEPR/SLPR dont la maladie sous-jacente des patients, l'hypertension, le traitement immunosuppresseur et/ou la chimiothérapie.

Neutropénie
Des cas de neutropénie associés au traitement par MabThera ont été observés, la majorité d'entre eux ayant été transitoires et d'intensité légère à modérée. Une neutropénie peut survenir plusieurs mois après l'administration de MabThera (voir rubrique 4.4).

Dans la période des essais cliniques contrôlée versus placebo, 0,94% (13/1382) des patients traités par MabThera et 0,27% (2/731) des patients sous placebo ont présenté une neutropénie sévère.

Des cas de neutropénie, y compris des cas de neutropénie sévère tardive et persistante, ont été rarement rapportés depuis la commercialisation, certains d'entre eux ont été associés à des infections d'évolution fatale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Des cas de syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) et de syndrome de Stevens-Johnson, dont certains d'issue fatale, ont été très rarement rapportés.

Anomalies des paramètres biologiques
Une hypogammaglobulinémie (IgG ou IgM en dessous de la limite inférieure de la normale) a été observée chez des patients PR traités par MabThera. Globalement il n'a pas été observé d'augmentation du taux d'infections ou d'infections graves après la survenue d'un taux bas des IgG ou IgM (voir rubrique 4.4).

Un petit nombre de cas d'hypogammaglobulinémie rapportés de manière spontanée ou issus de la littérature a été observé chez des enfants traités par MabThera, dans certains cas sévères et nécessitant un traitement de substitution à long terme par immunoglobulines. Les conséquences de la déplétion en lymphocytes B à long terme chez les enfants ne sont pas connues.

Expérience acquise dans la granulomatose avec polyangéite (GPA) et la polyangéite microscopique (PAM)

Induction de la rémission chez l'adulte (Etude 1 GPA/PAM)
Dans l'étude clinique 1 dans la GPA/PAM, 99 patients adultes ont été traités pour une induction de la rémission d'une GPA et d'une PAM avec MabThera (375 mg/m^2, une fois par semaine pendant 4 semaines) et des glucocorticoïdes *(voir rubrique 5.1).*

Les effets indésirables indiqués dans le Tableau 5 sont tous les événements indésirables survenus avec une incidence ≥ 5 % dans le groupe ayant reçu MabThera et à une fréquence plus importante que pour le comparateur.

Tableau 5 Effets indésirables survenus à 6 mois chez ≥ 5 % des patients adultes traités par MabThera lors de l'étude clinique 1 dans la GPA/PAM (Rituximab n=99, à une fréquence plus importante que pour le comparateur), ou dans le cadre de la surveillance depuis la commercialisation.

MedDRA Classe de systèmes d'organes **Effets indésirables**	**Fréquence**
Infections et infestations	

Infections des voies urinaires	7%
Bronchites	5%
Zona	5%
Rhinopharyngites	5%
Infections virales graves[1,2]	non connue
Méningo-encéphalite à entérovirus[1]	non connue
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Thrombopénie	7%
Affections du système immunitaire	
Syndrome de relargage des cytokines	5%
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hyperkaliémie	5%
Affections psychiatriques	
Insomnie	14%
Affections du système nerveux	
Vertiges	10%
Tremblements	10%
Affections vasculaires	
Hypertension	12%
Bouffées vasomotrices	5%
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux	12%
Dyspnée	11%
Epistaxis	11%
Congestion nasale	6%
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée	18%
Dyspepsie	6%
Constipation	5%
Affection de la peau et des tissus sous-cutanés	
Acné	7%
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Spasmes musculaires	18%
Arthralgies	15%
Douleurs dorsales	10%

Faiblesse musculaire	5%
Douleurs musculo-squelettiques	5%
Douleurs aux extrémités	5%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Œdèmes périphériques	16%
Investigations	
Diminution de l'hémoglobine	6%

1Observées dans le cadre de la surveillance depuis la commercialisation.
2Voir également la section Infections ci-dessous.

Traitement d'entretien chez l'adulte (Etude 2 GPA/PAM)
Dans l'étude clinique 2 dans la GPA/PAM, 57 patients adultes atteints de formes actives et sévères de GPA et de PAM ont été traités par MabThera pour l'entretien de la rémission (voir rubrique 5.1).

Tableau 6 Effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients adultes ayant reçu MabThera lors de l'étude clinique 2 dans la GPA/PAM (Rituximab n=57), à une fréquence plus importante que pour le comparateur, ou dans le cadre de la surveillance depuis la commercialisation.

MedDRA Classe de systèmes d'organes **Effets indésirables**	**Fréquence**
Infections et infestations	
Bronchite	14%
Rhinite	5%
Infections virales graves[1]	non connue
Méningo-encéphalite à entérovirus[1]	non connue
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Dyspnée	9%
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée	7%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Pyrexie	9%
Syndrome grippal	5%
Œdème périphérique	5%
Lésions, intoxications et complications d'interventions	
Réactions liées à la perfusion[3]	12%

[1] Observées dans le cadre de la surveillance depuis la commercialisation.
[2] Voir également la section Infections ci-dessous.
[3] Des détails sur les réactions liées à la perfusion sont décrits dans la section des effets indésirables sélectionnés.

Le profil général de tolérance était conforme au profil de tolérance établi pour MabThera dans les indications de maladies auto-immunes approuvées, y compris la GPA et la PAM. Dans l'ensemble, 4 % des patients du groupe ayant reçu MabThera ont présenté des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement. Pour ce groupe de patients, la plupart des événements indésirables étaient d'intensité légère ou modérée et aucun patient n'a présenté d'événements indésirables d'évolution fatale.

Les réactions liées à la perfusion et les infections ont été les événements considérés comme des effets indésirables les plus fréquemment rapportés.

Suivi à long terme (Etude 3 GPA/PAM)
Dans une étude observationnelle sur la tolérance menée à long terme, 97 patients atteints de GPA et de PAM ont reçu un traitement par MabThera (moyenne de 8 perfusions [intervalle de 1-28]) pendant une période maximale de 4 ans, selon la pratique habituelle de leur médecin et à la discrétion de celui-ci. Le profil général de tolérance était conforme au profil de tolérance bien établi de MabThera dans la polyarthrite rhumatoïde, la GPA et la PAM, et aucun effet indésirable nouveau n'a été rapporté.

Population pédiatrique
Une étude en ouvert à un seul bras a été conduite chez 25 patients pédiatriques atteints d'une forme sévère et active de GPA ou de PAM. L'ensemble de la période de l'étude comprenait une phase d'induction de la rémission de 6 mois avec un suivi d'au moins 18 mois, pouvant durer jusqu'à 4,5 ans. Pendant la phase de suivi, MabThera a été administré à la discrétion de l'investigateur (17 patients sur 25 ont reçu un traitement supplémentaire par MabThera). L'administration concomitante d'un autre traitement immunosuppresseur était autorisée (voir rubrique 5.1).

Les effets indésirables correspondent à tous les événements indésirables survenus avec une incidence ≥ 10 %, à savoir : infections (17 patients [68 %] dans la phase d'induction de la rémission ; 23 patients [92 %] sur l'ensemble de la période de l'étude), RLPs (15 patients [60 %] dans la phase d'induction de la rémission ; 17 patients [68 %] sur l'ensemble de la période de l'étude), et nausées (4 patients [16 %] dans la phase d'induction de la rémission ; 5 patients [20 %] sur l'ensemble de la période de l'étude).

Sur l'ensemble de la période de l'étude, le profil de tolérance de MabThera était conforme à celui rapporté pendant la phase d'induction de la rémission.

Le profil de tolérance de MabThera chez les patients pédiatriques atteints de GPA ou de PAM était conforme en termes de type, de nature et de sévérité au profil de tolérance connu chez les patients adultes dans les indications auto-immunes autorisées, y compris les adultes atteints de GPA ou de PAM.

Description des effets indésirables sélectionnés

Réactions liées à la perfusion
Dans l'étude clinique 1 dans la GPA/PAM (étude de l'induction de la rémission chez l'adulte), les RLPs ont été définies comme tout événement indésirable survenu dans les 24 heures suivant une perfusion et considéré comme lié à la perfusion par les investigateurs dans la population évaluée pour la tolérance. Sur les 99 patients traités par MabThera, 12 (12 %) ont présenté au moins une réaction liée à la perfusion. Toutes les réactions liées à la perfusion ont été de grade 1 ou 2 selon la classification CTC. Les réactions liées à la perfusion les plus fréquemment observées ont été les suivantes : syndrome de relargage des cytokines, bouffées vasomotrices, irritation de la gorge et tremblements. MabThera a été administré en association aux glucocorticoïdes intraveineux, qui ont pu réduire l'incidence et la sévérité de ces événements.

Dans l'étude clinique 2 dans la GPA/PAM (étude du traitement d'entretien chez l'adulte), 7/57 patients (12 %) du groupe ayant reçu MabThera ont présenté au moins une réaction liée à la perfusion. L'incidence des symptômes des RLPs était plus élevée pendant ou après la première perfusion (9 %) et diminuait avec les perfusions suivantes (< 4 %). Tous les symptômes des RLPs étaient légers ou modérés et la plupart d'entre eux ont été rapportés dans les classes de systèmes d'organes des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales et des affections de la peau et du tissu sous-cutané.

Dans l'essai clinique conduit chez des patients pédiatriques atteints de GPA ou de PAM, les RLPs rapportées ont été principalement observées lors de la première perfusion (8 patients [32 %]), puis ont diminué avec le temps, avec les perfusions suivantes de MabThera (20 % avec la deuxième perfusion, 12 % avec la troisième perfusion et 8 % avec la quatrième perfusion). Les symptômes de RLP les plus fréquemment rapportés pendant la phase d'induction de la rémission étaient les suivants : céphalées, éruption cutanée, rhinorrhée et pyrexie (8 % pour chaque symptôme). Les symptômes de RLP observés étaient similaires à ceux connus chez les patients adultes atteints de GPA ou de PAM traités par MabThera. La majorité des RLPs était de grade 1 et 2, il y a eu deux RLPs de grade 3 non graves, et aucune RLP de grade 4 ou 5 n'a été rapportée. Une RLP de grade 2 grave (œdème généralisé résolu avec un traitement) a été rapportée chez un patient (voir rubrique 4.4).

Infections
Dans l'étude clinique 1 dans la GPA/PAM, le taux global d'infections a été d'environ 237 pour 100 patient-années (IC à 95 % : 197-285) à 6 mois. Les infections le plus souvent de sévérité légère à modérée, ont été principalement des infections des voies respiratoires supérieures, un zona et des infections des voies urinaires. Le taux d'infections graves a été d'environ 25 pour 100 patient-années. L'infection grave la plus fréquemment rapportée dans le groupe MabThera a été la pneumonie qui est survenue à une fréquence de 4 %.

Dans l'étude clinique 2 dans la GPA/PAM, 30/57 des patients (53%) du groupe ayant reçu MabThera ont présenté des infections. L'incidence des infections de tout grade était semblable d'un groupe à l'autre. Les infections étaient principalement légères à modérées. Les infections les plus courantes dans le groupe ayant reçu MabThera comprenaient les infections des voies respiratoires supérieures, les gastro-entérites, les infections des voies urinaires et le zona. L'incidence des infections graves était semblable dans les deux groupes (environ 12 %). L'infection grave la plus souvent rapportée dans ce groupe était une bronchite légère ou modérée.

Dans l'essai clinique mené chez les patients pédiatriques atteints d'une forme sévère et active de GPA ou de PAM, 91 % des infections rapportées étaient non graves et 90 % étaient légères à modérées.

Les infections les plus fréquentes dans l'ensemble de la période de l'étude étaient les suivantes : infections des voies aériennes supérieures (48 %), grippe (24 %), conjonctivite (20%), rhinopharyngite (20 %), infections des voies aériennes inférieures (16 %), sinusite (16 %), infections virales des voies aériennes supérieures (16%), infection auriculaire (12 %), gastro-entérite (12 %), pharyngite (12 %) et infection des voies urinaires (12 %). Des infections graves ont été rapportées chez 7 patients (28 %), les événements les plus fréquemment rapportés étant une grippe (2 patients [8 %]) et une infection des voies aériennes inférieures (2 patients [8 %]).

Depuis la commercialisation, des infections virales graves ont été rapportées chez des patients atteints de GPA/PAM traités par le rituximab.

Affections malignes
Dans l'étude clinique 1 dans la GPA/PAM, l'incidence des affections malignes chez les patients traités par MabThera a été de 2,00 pour 100 patient-

années à la date de clôture générale de l'étude (lorsque le dernier patient a terminé la période de suivi). Sur la base des ratios d'incidence standardisés, l'incidence des affections malignes apparaît similaire à celle précédemment rapportée chez les patients atteints de vascularite à ANCA.

Dans l'essai clinique pédiatrique avec une période de suivi allant jusqu'à 54 mois, aucune affection maligne n'a été rapportée.

Effets indésirables cardiovasculaires
Dans l'étude clinique 1 dans la GPA/PAM, des événements cardiaques sont survenus à un taux approximatif de 273 pour 100 patient-années (IC à 95 % : 149-470) à 6 mois. Le taux d'événements cardiaques graves était de 2,1 pour 100 patient-années (IC à 95 % : 3 -15). Les événements les plus fréquemment rapportés étaient une tachycardie (4%) et une fibrillation auriculaire (3%) (voir rubrique 4.4).

Evénements neurologiques
Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) / syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) ont été rapportés dans les maladies auto-immunes. Les signes et symptômes comprenaient des troubles visuels, céphalées, convulsions et altération mentale, avec ou sans hypertension associée. Un diagnostic de SEPR/SLPR nécessite une confirmation par imagerie cérébrale. Les cas rapportés présentaient des facteurs de risque connus de SEPR/SLPR dont la maladie sous-jacente des patients, l'hypertension, le traitement immunosuppresseur et/ou la chimiothérapie.

Réactivation du virus de l'hépatite B
Depuis la commercialisation, un faible nombre de cas de réactivation du virus de l'hépatite B, dont certains ayant eu une issue fatale, ont été rapportés chez des patients atteints de granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique recevant MabThera.

Hypogammaglobulinémies
Une hypogammaglobulinémie (IgA, IgG ou IgM inférieures à la limite inférieure de la normale) a été observée chez des patients adultes et pédiatriques atteints de GPA et de PAM traités par MabThera.

Dans l'étude clinique 1 dans la GPA/PAM, à 6 mois, il y avait dans le groupe MabThera, respectivement 27 %, 58 % et 51 % des patients présentant des niveaux d'immunoglobulines normaux à l'inclusion qui ont présenté des taux faibles d'IgA, d'IgG et d'IgM par rapport à 25 %, 50% et 46 % des patients du groupe cyclophosphamide. Le taux global d'infections et d'infections graves n'a pas augmenté après l'apparition de faibles taux d'IgA, d'IgG ou d'IgM.

Au cours de l'étude clinique 2 dans la GPA/PAM, aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement ni de diminution des taux d'immunoglobulines totales, d'IgG, d'IgM ou d'IgA.

Dans l'essai clinique pédiatrique, sur l'ensemble de la période de l'étude, 3 patients sur 25 (12 %) ont présenté un événement de type hypogammaglobulinémie, 18 patients (72 %) ont présenté des taux faibles prolongés (à savoir des taux inférieurs à la limite inférieure de la normale pendant au moins 4 mois) d'IgG (parmi lesquels 15 patients présentaient également des taux faibles prolongés d'IgM). Trois patients ont reçu un traitement par immunoglobulines intraveineuses (IgIV). Les données limitées ne permettent pas d'établir avec certitude l'existence d'un lien entre les taux faibles prolongés d'IgG et d'IgM et un risque accru d'infection grave chez ces patients. Les conséquences d'une déplétion lymphocytaire B à long terme chez les enfants ne sont pas connues.

Neutropénie
Dans l'étude clinique 1 dans la GPA/PAM, 24 % des patients du groupe MabThera (un seul cycle) et 23 % des patients du groupe cyclophosphamide ont développé une neutropénie de grade ≥ 3 selon la classification CTC. La neutropénie n'a pas été associée à une augmentation des infections graves chez les patients traités par MabThera.

Dans l'étude clinique 2 dans la GPA/PAM, l'incidence des neutropénies de tout grade était de 0 % chez les patients traités par MabThera versus 5 % chez les patients traités par azathioprine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Des cas de syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) et de syndrome de Stevens-Johnson, dont certains d'issue fatale, ont été très rarement rapportés.

Expérience acquise dans le pemphigus vulgaris

Résumé du profil de tolérance lors de l'étude 1 dans le PV (Etude ML22196) et de l'étude 2 dans le PV (Etude WA29330)

Le profil de tolérance de MabThera en association avec des glucocorticoïdes à faible dose et pendant une courte durée dans le traitement de patients atteints de pemphigus vulgaris a été étudié dans un essai de phase 3, randomisé, contrôlé, multicentrique, en ouvert, mené auprès de 38 patients atteints de pemphigus vulgaris (PV), randomisés dans le groupe ayant reçu MabThera (Etude 1 PV). Les patients randomisés dans ce groupe ont reçu une première dose de 1000 mg en perfusion IV le 1er jour de l'étude (J1) et une seconde dose de 1000 mg en perfusion IV le jour 15. Des doses d'entretien de 500 mg en perfusion IV ont été administrées aux 12e et 18e mois. Les patients pouvaient recevoir une dose de 1000 mg en perfusion IV au moment de la rechute (voir rubrique 5.1).

Dans l'étude clinique 2 PV, randomisée, en double aveugle, en double insu, multicentrique versus comparateur actif, évaluant l'efficacité et la sécurité de MabThera versus mycophénolate mofétil (MMF) menée chez les patients atteints de PV modéré à sévère nécessitant un traitement par corticoïdes oraux, 67 patients atteints de PV ont reçu un traitement par MabThera (à la dose de 1 000 mg en IV le Jour 1 de l'étude, et une deuxième dose de 1 000 mg en IV le Jour 15 de l'étude, répétées à la Semaine 24 et Semaine 26) jusqu'à 52 semaines (voir rubrique 5.1).

Le profil général de tolérance dans le PV était conforme au profil de tolérance établi pour MabThera dans les indications de maladies auto-immunes approuvées.

Tableau listant les effets indésirables des études 1 et 2 dans le PV
Les effets indésirables recueillis lors des études 1 et 2 dans le PV sont présentés dans le tableau 7. Dans l'étude 1 PV, les effets indésirables ont été définis comme les effets survenus à un taux ≥ 5 % chez les patients atteints de PV traités par MabThera, avec une différence absolue d'incidence ≥ 2 % entre le groupe traité par MabThera et le groupe recevant la dose standard de prednisone jusqu'au 24e mois. Aucun patient n'est sorti de l'étude 1 PV suite à un effet indésirable. Dans l'étude 2 PV, les effets indésirables ont été définis comme les effets survenus à un taux ≥ 5 % chez les patients traités par MabThera et considérés comme reliés au traitement.

Tableau 7. Effets indésirables chez les patients atteints de pemphigus vulgaris traités par MabThera lors de l'étude 1 PV (jusqu'au Mois 24) et de l'étude 2 PV (jusqu'à la Semaine 52), ou dans le cadre de la surveillance depuis la commercialisation

MedDRA Classe de systèmes d'organes	Très Fréquent	Fréquent	Non connue
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures	Infection par le virus de l'herpès Zona Herpès buccal Conjonctivite Rhinopharyngite Candidose buccale Infection des voies urinaires	infections virales graves[1,2] méningo-encéphalite à entérovirus[1]
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)		Papillome cutané	
Affections psychiatriques	Trouble dépressif chronique	Dépression majeure Irritabilité	
Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges	
Affections cardiaques		Tachycardie	
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales hautes	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie	Prurit Urticaire Troubles cutanés	
Affections musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os		Douleurs musculo-squelettiques Arthralgies Douleurs dorsales	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue Asthénie Fièvre	
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Réactions liées à la perfusion[3]		

[1]Observées dans le cadre de la surveillance depuis la commercialisation.
[2]Voir également la section Infections ci-dessous.
[3]Dans l'étude 1 PV, les réactions liées à la perfusion comprenaient les symptômes recueillis lors de la visite prévue après chaque perfusion et les effets indésirables survenant le jour de la perfusion ou le lendemain. Les symptômes de réactions liées à la perfusion les plus fréquents / termes préférentiels de l'étude 1 PV comprenaient les céphalées, les frissons, l'hypertension artérielle, les nausées, l'asthénie et la douleur.

Les symptômes de réactions liées à la perfusion les plus fréquents / termes préférentiels de l'étude 2 PV comprenaient les dyspnées, les érythèmes, l'hypersudation, les bouffées vasomotrices, l'hypotension/pression artérielle basse et les rashs cutanés / éruptions cutanées prurigineuses.

Description de certains effets indésirables

Réactions liées à la perfusion
Dans l'étude 1 PV, les réactions liées à la perfusion étaient fréquentes (58 %). Presque toutes les réactions liées à la perfusion étaient légères à modérées. La proportion de patients ayant présenté une réaction liée à la perfusion était de 29 % (11 patients), 40 % (15 patients), 13 % (5 patients) et 10 % (4 patients) respectivement après les première, deuxième, troisième et quatrième perfusions. Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison de réactions liées à la perfusion. Les symptômes des réactions liées à la perfusion étaient de même nature et de même sévérité que ceux observés chez les patients atteints de PR et de GPA/PAM.

Dans l'étude 2 PV, les réactions liées à la perfusion (RLPs) sont survenues principalement à la première perfusion et la fréquence des RLPs a diminué lors des perfusions suivantes : 17,9%, 4,5%, 3% et 3% des patients ont présenté des RLPs respectivement aux première, deuxième, troisième et quatrième perfusions. Chez 11 patients sur 15 ayant présenté au moins une RLP, les RLPs étaient de grade 1 ou 2. Chez 4 patients sur 15, les RLPs de grade ≥ 3 ont été rapportées et ont conduit à l'arrêt du traitement par MabThera; sur ces quatre patients, trois patients ont présenté des RLPs graves (engageant le pronostic vital). Ces RLPs graves sont survenues lors de la première perfusion (2 patients) ou de la seconde perfusion (1 patient) et ont disparu après un traitement symptomatique.

Infections
Dans l'étude 1 PV, 14 patients (37 %) du groupe ayant reçu MabThera ont présenté des infections liées au traitement, comparativement à 15 patients (42 %) du groupe recevant la dose standard de prednisone. Les infections les plus fréquentes dans le groupe MabThera étaient les infections à *herpes simplex* et le zona, les bronchites, les infections de la voie urinaire, les infections fongiques et les conjonctivites. Trois patients (8 %) du groupe MabThera ont présenté un total de 5 infections graves (pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, thrombose infectieuse, spondylodiscite, infection

pulmonaire, septicémie à staphylocoques) et un patient (3 %) du groupe traité par la prednisone à dose standard a présenté une infection grave (pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*).

Dans l'étude 2 PV, 42 patients (62,7%) du bras MabThera ont présenté des infections. Les infections les plus fréquentes dans le groupe traité par MabThera étaient : infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, candidose buccale et infection des voies urinaires. Six patients (9%) du bras MabThera ont présenté des infections graves.

Depuis la commercialisation, des infections virales graves ont été rapportées chez des patients atteints de PV traités par le rituximab.

Anomalies des paramètres biologiques
Dans l'étude 2 PV, dans le bras MabThera, des diminutions transitoires du nombre de lymphocytes, s'expliquant par une diminution des populations de lymphocytes T périphériques, ainsi qu'une diminution transitoire du taux de phosphore ont été très fréquemment observées après la perfusion. Celles-ci ont été considérées comme induites par la perfusion IV de méthylprednisolone en prémédication.

Dans l'étude 2 PV, de faibles taux d'IgG ont été fréquemment observés et de faibles taux d'IgM ont été très fréquemment observés. Cependant, il n'y avait aucune preuve de risque accru d'infections graves suite à l'apparition de faibles taux d'IgG ou IgM.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous).

Pour la Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Pour le Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il existe une expérience limitée sur l'administration de doses supérieures à la posologie autorisée de MabThera en formulation intraveineuse à partir des études cliniques chez l'homme. La dose intraveineuse maximale de MabThera testée à ce jour chez l'homme est de 5 000 mg (2 250 mg/m²), administrée au cours d'une étude d'escalade de dose chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique. Aucun signal de tolérance supplémentaire n'a été observé.

La perfusion doit être interrompue immédiatement chez les patients présentant un surdosage et ceux-ci doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Depuis la commercialisation, cinq cas de surdosage à MabThera ont été rapportés. Trois cas n'ont présenté aucun effet indésirable. Les deux effets indésirables rapportés ont été des symptômes pseudo-grippaux après une dose de 1,8 g de rituximab et une insuffisance respiratoire fatale après une dose de 2 g de rituximab.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmaco-thérapeutique : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, code ATC : L01XC02.

Le rituximab se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20, une phosphoprotéine non glycosylée située sur les lymphocytes pré-B et B matures. Cet antigène s'exprime dans plus de 95 % des cellules B des lymphomes non-hodgkiniens.

Il est présent sur les cellules B normales et malignes, mais ne l'est pas sur les cellules souches hématopoïétiques, les cellules pro-B, les plasmocytes normaux et les autres tissus normaux. Cet antigène ne s'internalise pas lors de la liaison à l'anticorps et il n'est pas libéré de la surface cellulaire. Le CD20 ne circule pas sous forme libre dans le plasma et n'entre donc pas en compétition pour la liaison à l'anticorps.

Le fragment Fab du rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B et le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire induite par les effecteurs sont une cytotoxicité dépendante du complément (CDC), faisant intervenir la liaison du fragment C1q, et une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), passant par un ou plusieurs des récepteurs Fcγ de la surface des granulocytes, des macrophages et des cellules NK. Il a aussi été démontré que le rituximab en se liant à l'antigène CD20 des lymphocytes B induit une mort cellulaire par apoptose.

Le nombre des lymphocytes B périphériques a chuté au-dessous de la normale après l'administration de la première dose de MabThera. Chez les patients traités pour une hémopathie maligne, la reconstitution lymphocytaire B a débuté dans les 6 mois suivant l'instauration du traitement et s'est normalisée généralement dans les 12 mois après la fin de celui-ci, bien que cela puisse prendre plus de temps chez certains patients (jusqu' à une période médiane de reconstitution de 23 mois après la phase d'induction). Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, une déplétion immédiate en lymphocytes B périphériques a été observée après deux perfusions de 1000 mg de MabThera effectuées à 14 jours d'intervalle. Les numérations de lymphocytes B périphériques commencent à augmenter dès la 24e semaine et la majorité des patients présente des signes de repopulation à la 40e semaine, que MabThera soit administré en monothérapie ou en association au méthotrexate. Une faible proportion de patients a eu une déplétion prolongée en lymphocytes B périphériques durant 2 ans ou plus après la dernière dose de MabThera. Chez les patients atteints de GPA et de PAM, le nombre de lymphocytes B périphériques a diminué au-dessous de 10 cellules/µl après deux perfusions hebdomadaires de 375 mg/m^2 de rituximab et est resté à ce niveau chez la plupart des patients jusqu'à 6 mois. Une reconstitution lymphocytaire, avec des valeurs > 10 cellules/µl, a été observée chez la majorité des patients : 81 % des patients à 12 mois, et 87 % à 18 mois.

Expérience clinique dans les lymphomes non-hodgkiniens et dans la leucémie lymphoïde chronique

Lymphome folliculaire

Monothérapie

Traitement initial, administration une fois par semaine pendant 4 semaines
Dans l'essai pivotal, 166 patients présentant un lymphome folliculaire non-hodgkinien à cellules B ou un lymphome de bas grade, en rechute ou chimiorésistant, ont reçu 375 mg/m² de MabThera par perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines. Le taux de réponse globale dans la population en intention de traiter (ITT) a été de 48 % ($IC_{95\ \%}$ 41 % - 56 %) avec 6 % de réponse complète (RC) et 42 % de réponse partielle (RP). Le temps médian jusqu'à progression de la maladie (TTP) pour les patients répondeurs a été de 13,0 mois. Dans une analyse en sous groupe, le taux de réponse globale a été plus élevé chez les patients appartenant aux sous-types histologiques B, C et D (International Working Formulation) par comparaison au sous-type A (58 % *versus* 12 %). Le taux de réponse globale a été plus élevé chez les patients dont la lésion la plus importante mesurait moins de 5 cm dans son plus grand diamètre, comparé aux patients présentant des lésions supérieures à 7 cm (53 % *versus* 38 %). Enfin, ce taux a été plus élevé chez les patients présentant une rechute chimio-sensible comparé à celui obtenu chez les patients présentant une rechute chimio-résistante (définie par une durée de réponse < 3 mois) (50 % *versus* 22 %). Chez les patients traités auparavant par greffe autologue de moelle osseuse (AGMO), le taux de réponse globale a été de 78 % *versus* 43 % chez les patients n'ayant pas bénéficié d'une AGMO. Parmi les variables suivantes: l'âge, le sexe, le grade du lymphome, le diagnostic initial, la présence ou non de masse tumorale importante, l'élévation ou non des LDH, la présence d'une atteinte extra-ganglionnaire, aucune n'a eu d'effet statistiquement significatif (test exact de Fisher) sur la réponse au traitement par MabThera. Une corrélation statistiquement significative a été établie entre les taux de réponse et l'atteinte médullaire. 40 % des patients présentant une atteinte médullaire ont répondu, contre 59 % pour les patients n'en présentant pas (p=0,0186). Cette relation n'a pas été confirmée par une analyse de régression logistique progressive dans laquelle les facteurs suivants ont été identifiés comme étant des facteurs pronostiques: type histologique, bcl-2 positif à l'inclusion, résistance à la dernière chimiothérapie et masse tumorale importante.

Traitement initial, administration une fois par semaine pendant 8 semaines
Dans un essai multicentrique à un seul bras, 37 patients présentant un lymphome folliculaire non-hodgkinien à cellules B ou un lymphome de bas grade, en rechute ou chimiorésistant, ont reçu 375 mg/m² de MabThera en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant huit semaines. Le taux de réponse global a été de 57 % (intervalle de confiance à 95 % ; 41 % - 73 % ; RC 14 %, RP 43 %), avec un TTP médian pour les patients répondeurs de 19,4 mois (valeurs extrêmes 5,3 à 38,9 mois).

Traitement initial, masse tumorale importante, administration une fois par semaine pendant 4 semaines
Dans les données poolées de trois essais, 39 patients ayant une masse tumorale importante (lésion ≥ 10 cm de diamètre), un lymphome folliculaire non-hodgkinien à cellules B ou un lymphome de bas grade, en rechute ou chimiorésistant, ont reçu une dose de MabThera de 375 mg/m² en perfusion intraveineuse, une fois par semaine pendant quatre semaines. Le taux de réponse global a été de 36 % ($IC_{95\ \%}$ 21 % - 51 % ; RC 3 %, RP 33 %), avec un TTP pour les patients répondeurs médian de 9,6 mois (valeurs extrêmes 4,5 à 26,8 mois).

Retraitement, administration une fois par semaine pendant 4 semaines
Dans un essai multicentrique à un seul bras, 58 patients ayant une masse tumorale importante, un lymphome folliculaire non-hodgkinien à cellules B ou un lymphome de bas grade, en rechute ou chimiorésistant, qui avaient présenté une réponse clinique objective à une cure précédente de MabThera, ont été retraités avec une dose de 375 mg/m² de MabThera en perfusion intraveineuse, une fois par semaine pendant quatre semaines. Trois de ces patients avaient déjà reçu deux cures de MabThera avant inclusion et ont donc reçu une troisième cure au cours de l'étude. Deux des patients ont été retraités à deux reprises pendant l'étude. En ce qui concerne les 60 reprises de traitement effectuées au cours de l'étude, le taux de réponse global a été de 38 % ($IC_{95\ \%}$ 26 % - 51 % ; RC 10 %, RP 28 %), avec un TTP médian pour les patients répondeurs de 17,8 mois (valeurs extrêmes 5,4 – 26,6). Ce résultat se compare favorablement au TTP obtenu après la première cure de MabThera (12,4 mois).

Traitement initial, en association à une chimiothérapie

Dans une étude ouverte randomisée, un total de 322 patients, non traités précédemment, présentant un lymphome folliculaire, a été randomisé pour recevoir soit une chimiothérapie CVP (cyclophosphamide 750 mg/m^2 le jour 1, vincristine 1,4 mg/m^2 jusqu'à un maximum de 2 mg le jour 1, et prednisolone 40 mg/m²/jour les jours 1 - 5) toutes les 3 semaines pendant 8 cures, soit 375 mg/m² de MabThera associé à CVP (R-CVP). MabThera a été administré le premier jour de chaque cure. Un total de 321 patients (162 R-CVP, 159 CVP) a reçu le traitement et a été analysé en terme d'efficacité. Le suivi médian des patients était de 53 mois. R-CVP a conduit à un bénéfice significatif par rapport à CVP pour le critère principal, le temps jusqu'à échec du traitement (27 mois contre 6,6 mois, p< 0,0001, test log-rang). La proportion de patients présentant une réponse tumorale (RC, $RC_{non\text{-}confirmée}$, RP) était significativement supérieure (p< 0,0001 test du chi 2) dans le bras R-CVP (80,9 %) par rapport au bras CVP (57,2 %). Le traitement par R-CVP a prolongé de façon significative le temps jusqu'à progression de la maladie ou le décès par rapport au traitement par CVP, 33,6 mois et 14,7 mois respectivement (p< 0,0001, test log-rank). La durée médiane de réponse au traitement était de 37,7 mois dans le bras R-CVP et de 13,5 mois dans le bras CVP (p< 0,0001, test log-rank).

Une différence clinique significative a été constatée entre les groupes de traitement en ce qui concerne la survie globale (p= 0,029, test log-rank

stratifié par centre) : le taux de survie à 53 mois était de 80,9 % pour les patients dans le bras R-CVP comparé à 71,1 % pour les patients dans le bras CVP.

Les résultats issus de 3 autres études randomisées utilisant MabThera en association à une chimiothérapie autre que CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interféron-α) ont aussi montré des améliorations significatives des taux de réponse, des paramètres dépendants du temps et de la survie globale. Les résultats clés de ces 4 études sont résumés dans le tableau 8.

Tableau 8 Résumé des résultats clés des 4 études de phase III randomisées évaluant le bénéfice de MabThera avec différents régimes de chimiothérapie dans le lymphome folliculaire

Etude	Traitement, N	Suivi médian, mois	Taux de réponse globale, %	Réponse complète (RC), %	TTP / TTF / SSP / EFS	Taux de SG, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	TTP médian : 14,7 mois 33,6 mois p< 0,0001	53 mois 71,1 80,9 p= 0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	TTF médian : 2,6 ans Non atteint p< 0,001	18 mois 90 95 p= 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	SSP médiane : 28,8 mois Non atteint p< 0,0001	48 mois 74 87 p= 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	EFS médiane : 36 mois Non atteint p< 0,0001	42 mois 84 91 p= 0,029

EFS : Survie sans événement
TTP : Temps jusqu'à progression ou décès
SSP : Survie sans progression
TTF : Temps jusqu'à l'échec du traitement
Taux SG : Taux de survie globale au moment des analyses

Traitement d'entretien

Lymphome folliculaire non précédemment traité
Dans un essai international multicentrique prospectif en ouvert de phase III, 1193 patients présentant un lymphome folliculaire avancé non précédemment traité ont reçu un traitement d'induction par R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) ou R-FCM (n=44), selon le choix de l'investigateur. Un total de 1078 patients ont répondu au traitement d'induction, dont 1018 ont été randomisés entre le traitement d'entretien par MabThera (n=505) et le groupe observation (n=513). Les caractéristiques à l'inclusion et le stade de la maladie étaient bien équilibrés entre les deux groupes. Le traitement d'entretien par MabThera a consisté en une perfusion unique de MabThera à la dose de 375 mg/m² de surface corporelle, administrée tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une période maximale de deux ans.

L'analyse principale pré-spécifiée a été effectuée à une durée médiane d'observation de 25 mois après la randomisation, le traitement d'entretien par MabThera a entraîné une amélioration cliniquement pertinente et statistiquement significative du critère principal d'efficacité, la survie sans progression évaluée par l'investigateur, comparé au groupe observation chez les patients présentant un lymphome folliculaire non précédemment traité (tableau 9).

Un bénéfice significatif du traitement d'entretien par MabThera a également été observé sur les critères secondaires d'efficacité : survie sans événement, temps jusqu'à nouveau traitement du lymphome, temps jusqu'à nouvelle chimiothérapie et le taux de réponse globale dans l'analyse principale (tableau 9).

Les données du suivi prolongé des patients dans l'étude (suivi médian de 9 ans) ont confirmé le bénéfice à long terme du traitement d'entretien par MabThera en termes de survie sans progression, survie sans événement, temps jusqu'à nouveau traitement du lymphome et temps jusqu'à nouvelle chimiothérapie (tableau 9).

Tableau 9. Résumé des résultats d'efficacité du traitement d'entretien par MabThera versus Observation de l'analyse principale définie dans le protocole et après un suivi médian de 9 ans (analyse finale)

	Analyse principale (suivi médian : 25 mois)		Analyse finale (suivi médian : 9 ans)	
	Observation N=513	**MabThera N=505**	**Observation N=513**	**MabThera N=505**
Critère principal d'efficacité				
Survie sans progression (médiane)	NA	NA	4,06 ans	10,49 ans
valeur de p log-rank	<0,0001		<0,0001	
hazard ratio (IC à 95%) réduction du risque	0,50 (0,39, 0,64) 50%		0,61 (0,52, 0,73) 39%	
Critères secondaires d'efficacité				
Survie globale (médiane)	NA	NA	NA	NA
valeur de p log-rank	0,7246		0,7948	
hazard ratio (IC à 95%) réduction du risque	0,89 (0,45, 1,74) 11%		1,04 (0,77, 1,40) -6%	
Survie sans événement (médiane)	38 mois	NA	4,04 ans	9,25 ans
valeur de p log-rank	<0,0001		<0,0001	
hazard ratio (IC à 95%) réduction du risque	0,54 (0,43, 0,69) 46%		0,64 (0,54, 0,76) 36%	
Temps jusqu'à nouveau traitement du lymphome (médiane)	NA	NA	6,11 ans	NA
valeur de p log-rank	0,0003		<0,0001	
hazard ratio (IC à 95%) réduction du risque	0,61 (0,46, 0,80) 39%		0,66 (0,55, 0,78) 34%	
Temps jusqu'à nouvelle chimiothérapie (médiane)	NA	NA	9,32 ans	NA
valeur de p log-rank	0,0011		0,0004	
hazard ratio (IC à 95%) réduction du risque	0,60 (0,44, 0,82) 40%		0,71 (0,59, 0,86) 39%	
Taux de réponse globale*	55%	74%	61%	79%
valeur du p issue du test de Khi-2	<0,0001		<0,0001	
odds ratio (IC à 95%)	2,33 (1,73, 3,15)		2,43 (1,84, 3,22)	
Taux de réponse complète (RC/RCnc)*	48%	67%	53%	67%
valeur du p issue du test de Khi-2	<0,0001		<0,0001	
odds ratio (IC à 95%)	2,21 (1,65, 2,94)		2,34 (1,80, 3,03)	

*A la fin du traitement d'entretien/ de l'observation : les résultats de l'analyse finale sont basés sur un suivi médian de 73 mois.
NA: non atteint(e) ; RCnc : réponse complète non confirmée.

Le traitement d'entretien par MabThera a montré un bénéfice cohérent dans tous les sous-groupes testés, définis dans le protocole : sexe (masculin, féminin), âge (< 60 ans, ≥ 60 ans), score FLIPI (<= 1, 2 ou >= 3), traitement d'induction (R-CHOP, R-CVP ou R-FCM) et quelle que soit la qualité de la réponse au traitement d'induction (réponse complète [RC/RCnc] ou partielle [RP]). Des analyses exploratoires sur le bénéfice du traitement d'entretien ont montré un effet moins marqué chez les patients âgés (> 70 ans), cependant les effectifs étaient faibles.

Lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire

Dans un essai international multicentrique prospectif ouvert de phase III, 465 patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire ont été randomisés dans une première étape entre un traitement d'induction par CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone ; n=231) et l'association MabThera plus CHOP (R-CHOP ; n=234). Les deux groupes de traitement étaient bien équilibrés en termes de caractéristiques initiales des patients et de statut de la maladie. Dans une seconde étape, 334 patients ayant présenté une rémission complète ou partielle à la suite du traitement d'induction ont été randomisés entre un traitement d'entretien par MabThera (n=167) et l'observation (n=167). Le traitement d'entretien par MabThera consistait en une perfusion de 375 mg/m^2 de surface corporelle tous les trois mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans.

L'analyse finale de l'efficacité a inclus tous les patients randomisés dans chacune des deux parties de l'étude. Après une durée médiane d'observation de 31 mois des patients randomisés dans la phase d'induction, le R-CHOP a significativement amélioré l'évolution des lymphomes folliculaires en rechute ou réfractaires comparativement au CHOP (voir tableau 10).

Tableau 10 Phase d'induction : résumé des résultats sur l'efficacité de CHOP *versus* R-CHOP (durée médiane d'observation : 31 mois)

	CHOP	R-CHOP	Valeur de p	Réduction du risque[1]
Critère principal d'efficacité				
Taux de Réponse Globale [2)]	74 %	87 %	0,0003	ND
Réponse Complète (RC) [2)]	16 %	29 %	0,0005	ND
Réponse Partielle (RP) [2)]	58 %	58 %	0,9449	ND

[1)] Les estimations ont été calculées par la méthode des hazard ratios
[2)] Dernière réponse tumorale évaluée par l'investigateur. Le test statistique « principal » pour la « réponse » a été le trend test RC *versus* RP *versus* absence de réponse ($p < 0,0001$)
Abréviations : ND : non disponible ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle

Chez les patients randomisés lors de la phase d'entretien de l'étude, la durée médiane d'observation a été de 28 mois à partir de la randomisation. Le traitement d'entretien par MabThera a amélioré de façon cliniquement et statistiquement significative le critère principal, la SSP (délai entre la randomisation pour le traitement d'entretien et la rechute, la progression de la maladie ou le décès) comparativement à l'observation seule ($p < 0,0001$, test log-rank). La SSP médiane a été de 42,2 mois dans le bras entretien par MabThera comparé à 14,3 mois dans le bras observation. Le risque de progression de la maladie ou de décès (régression selon le modèle de Cox) était réduit de 61 % avec le traitement d'entretien par MabThera comparativement à l'observation (IC95 % : 45 %-72 %). Le taux de survie sans progression (Kaplan-Meier) à 12 mois était de 78 % dans le groupe traitement d'entretien par MabThera contre 57 % dans le groupe observation. Une analyse de la survie globale a confirmé le bénéfice significatif du traitement d'entretien par MabThera par rapport à l'observation ($p=0,0039$, test log-rank). Le traitement d'entretien par MabThera a réduit le risque de décès de 56 % (IC95 % : 22 %-75 %).

Tableau 11 Phase d'entretien : résumé des résultats d'efficacité de MabThera *vs* observation (durée médiane d'observation : 28 mois)

Paramètres d'efficacité	Délai médian jusqu'à l'événement (mois) (Estimation Kaplan-Meier)			Réduction du risque
	Observation (N = 167)	MabThera (N=167)	Valeur de p (Log-rank)	
Survie sans progression (SSP)	14,3	42,2	<0,0001	61 %
Survie globale	NA	NA	0,0039	56 %
Temps jusqu'à nouveau traitement du lymphome	20,1	38,8	<0,0001	50 %
Survie sans maladie [a]	16,5	53,7	0,0003	67 %
Analyse en sous-groupes				
SSP				
CHOP	11,6	37,5	<0,0001	71 %
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
RC	14,3	52,8	0,0008	64 %
RP	14,3	37,8	<0,0001	54 %
SG				
CHOP	NA	NA	0,0348	55 %
R-CHOP	NA	NA	0,0482	56 %

NA : non atteint(e) ; [a] : uniquement applicable aux patients obtenant une RC

Le bénéfice du traitement d'entretien par MabThera a été confirmé dans tous les sous-groupes analysés quel que soit le protocole d'induction (CHOP ou R-CHOP) ou la qualité de la réponse au traitement d'induction (RC ou RP) (tableau 11). Le traitement d'entretien par MabThera a significativement prolongé la SSP des patients ayant répondu au traitement d'induction par CHOP (SSP médiane : 37,5 mois *vs* 11,6 mois, p < 0,0001) ou par R-CHOP (SSP médiane : 51,9 mois *vs* 22,1 mois, p=0,0071). Malgré des effectifs réduits dans les sous-groupes, le traitement d'entretien par MabThera a conféré un bénéfice significatif de survie globale, tant chez les patients répondeurs à CHOP qu'à R-CHOP, mais un suivi plus long est nécessaire afin de confirmer cette observation.

Lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B de l'adulte

Dans un essai randomisé, ouvert, 399 patients âgés (de 60 à 80 ans), naïfs, présentant un lymphome agressif diffus à grandes cellules B ont reçu, soit une chimiothérapie CHOP standard (cyclophosphamide 750 mg/m², doxorubicine 50 mg/m², vincristine 1,4 mg/m² jusqu'à un maximum de 2 mg le jour 1, et prednisolone 40 mg/m²/jour les jours 1 à 5) toutes les 3 semaines pour huit cycles, soit une chimiothérapie CHOP associée à MabThera 375 mg/m² (R-CHOP). MabThera a été administré le premier jour de chaque cycle.

L'analyse finale d'efficacité a inclus tous les patients randomisés (197 CHOP, 202 R-CHOP), avec une durée médiane de suivi d'environ 31 mois. A l'inclusion, les deux groupes de patients traités étaient bien équilibrés quant aux caractéristiques et l'état de la maladie. L'analyse finale a confirmé que le protocole R-CHOP était associé à une amélioration de la survie sans événement (critère principal d'efficacité : les événements étaient le décès, la rechute ou la progression du lymphome ou l'instauration d'un nouveau traitement anti lymphome) cliniquement et statistiquement significatifs (p=0,0001). Les estimations de la durée médiane de la survie sans événement étaient de 35 mois (Kaplan-Meier) dans le bras R-CHOP, contre 13 mois dans le bras CHOP, représentant une diminution du risque de 41 %. A 24 mois, l'estimation de la survie globale était de 68,2 % dans le bras R-CHOP contre 57,4 % dans le bras CHOP. Une analyse ultérieure de la durée globale de survie, avec une durée médiane de suivi de 60 mois, a confirmé le bénéfice du protocole R-CHOP par rapport au protocole CHOP (p=0,0071), représentant une réduction du risque de 32 %.

L'analyse de tous les objectifs secondaires (taux de réponse, survie sans progression, survie sans maladie, durée de la réponse) a confirmé les effets du protocole R-CHOP par rapport au protocole CHOP. Le taux de réponse complète après 8 cycles de R-CHOP était de 76,2 % contre 62,4 % dans le groupe CHOP (p=0,0028). Le risque de progression de la maladie était réduit de 46 % et le risque de rechute de 51 %. Dans tous les sous-groupes de patients (sexe, âge, IPI ajusté à l'âge, stade de Ann Arbor, ECOG, β_2 microglobuline, LDH, albumine, symptômes B, masse tumorale importante, sites extra-nodaux, envahissement de la moelle osseuse) les risques ratios de la survie sans événement et de la survie globale (du protocole R-CHOP comparé au protocole CHOP) étaient respectivement inférieurs à 0,83 et 0,95. Le protocole R-CHOP était associé à une amélioration de l'évolution à la fois chez les patients à haut et à faible risque selon l'IPI ajusté à l'âge.

Résultats biologiques

Sur 67 patients chez lesquels ont été recherchés des anticorps humains anti-murin (HAMA), aucun cas n'a été trouvé positif. Sur 356 recherches d'anticorps anti-médicament (ADA), moins de 1,1 % (4 patients) étaient positives.

Leucémie lymphoïde chronique

Dans deux essais randomisés en ouvert, un total de 817 patients atteints de LLC non précédemment traités et 552 patients atteints de LLC en rechute ou réfractaires, ont été randomisés afin de recevoir soit une chimiothérapie FC (fludarabine 25 mg/m^2, cyclophosphamide 250 mg/m^2, jours 1 à 3) toutes les 4 semaines, pour un total de 6 cycles, soit MabThera en association à une chimiothérapie FC (R-FC). MabThera a été administré à la posologie de 375 mg/m^2 pendant le premier cycle, le jour précédant la chimiothérapie, puis à la posologie de 500 mg/m^2 le premier jour des cycles suivants. Les patients étaient exclus de l'étude LLC en rechute ou réfractaire s'ils avaient été précédemment traités par des anticorps monoclonaux ou s'ils étaient réfractaires (défini comme un échec à obtenir une rémission partielle d'au moins 6 mois) à la fludarabine ou à un analogue nucléosidique. L'analyse d'efficacité a porté sur un total de 810 patients (403 R-FC, 407 FC) pour l'étude LLC en première ligne (Tableaux 12a et 12b) et 552 patients (276 R-FC, 276 FC) pour l'étude LLC en rechute ou réfractaire (Tableau 13).

Dans l'étude LLC en première ligne, après une durée médiane d'observation de 48,1 mois, la survie sans progression médiane a été de 55 mois dans le groupe R-FC et de 33 mois dans le groupe FC ($p < 0,0001$, test de log-rank). L'analyse de la survie globale a montré un bénéfice significatif du traitement R-FC par rapport à la chimiothérapie FC seule ($p=0,0319$, test de log-rank) (Tableau 12a). Le bénéfice en terme de survie sans progression a été observé de façon homogène dans la plupart des sous-groupes de patients analysés en fonction de la gravité de la maladie à l'inclusion (stades A à C de Binet) (Tableau 12b).

Tableau 12a Traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique
Résumé des résultats d'efficacité de MabThera + FC vs FC seule - durée médiane d'observation : 48,1 mois

Paramètres d'efficacité	Délai médian jusqu'à l'événement (mois) (Estimation Kaplan-Meier)			Réduction du risque
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Valeur de p (Log-Rank)	
Survie sans progression (SSP)	32,8	55,3	<0,0001	45 %
Survie globale	NA	NA	0,0319	27%
Survie sans événement	31,3	51,8	<0,0001	44%
Taux de réponse (RC, RPn ou RP)	72,6%	85,8%	<0,0001	n.a.
Taux de réponse complète	16,9%	36,0%	<0,0001	n.a.
Durée de la réponse*	36,2	57,3	<0,0001	44%
Survie sans maladie**	48,9	60,3	0,0520	31%
Temps jusqu'à un nouveau traitement	47,2	69,7	<0,0001	42%

Taux de réponse et taux de RC analysés en utilisant le test du chi 2. NA : non atteint ; n.a. : non applicable
* : applicable uniquement aux patients ayant atteint une RC, RPn, RP
** : applicable uniquement aux patients ayant atteint une RC

Tableau 12b Traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique
Hazard ratios de la survie sans progression en fonction du stade Binet (analyse en sous-groupes, en ITT) - durée médiane d'observation : 48,1 mois

Survie sans progression (SSP)	Nombre de patients		Hazard Ratio (IC à 95%)	Valeur de p (test de Wald, non ajusté)
	FC	R-FC		
Stade A de Binet	22	18	0,39 (0,15 ; 0,98)	0,0442
Stade B de Binet	259	263	0,52 (0,41 ; 0,66)	<0,0001
Stade C de Binet	126	126	0,68 (0,49 ; 0,95)	0,0224

IC : intervalle de confiance

Dans l'étude LLC en rechute ou réfractaire, la survie sans progression médiane (critère principal) a été de 30,6 mois dans le groupe R-FC comparée à 20,6 mois dans le groupe FC (p = 0,0002, test log-rank). Le bénéfice en terme de survie sans progression a été observé dans presque tous les sous-groupes de patients analysés en fonction de la gravité de la maladie à l'inclusion. Une légère amélioration mais non significative de la survie globale a été rapportée dans le groupe R-FC, comparé au groupe FC.

Tableau 13 Traitement de la leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaire
Résumé des résultats d'efficacité de MabThera + FC vs FC seule (durée médiane d'observation : 25,3 mois)

Paramètres d'efficacité	Délai médian jusqu'à l'événement (mois) (Estimation Kaplan-Meier)			Réduction du risque
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Valeur de p (Log-Rank)	
Survie sans progression (SSP)	20,6	30,6	0,0002	35%
Survie globale	51,9	NA	0,2874	17%
Survie sans événement	19,3	28,7	0,0002	36%
Taux de réponse (RC, RPn ou RP)	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
Taux de réponse complète	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
Durée de la réponse*	27,6	39,6	0,0252	31%
Survie sans maladie**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Temps jusqu'à un nouveau traitement de la LLC	34,2	NA	0,0024	35%

Taux de réponse et taux de RC analysés en utilisant le test du chi 2.
* : applicable uniquement aux patients ayant atteint une RC, RPn, RP ; NA : non atteint ; n.a. : non applicable
** : applicable uniquement aux patients ayant atteint une RC

Les résultats d'autres études utilisant MabThera en association à une autre chimiothérapie (dont CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustine et cladribine) dans le traitement de la LLC en première ligne et/ou en rechute ou réfractaire ont également démontré des taux élevés de réponse globale avec un bénéfice en terme de survie sans progression et une toxicité (notamment myélotoxicité) légèrement plus élevée. Ces études justifient l'utilisation de MabThera avec toute chimiothérapie.
Les données recueillies chez près de 180 patients prétraités par MabThera ont démontré un bénéfice clinique (dont des réponses complètes) et sont en faveur d'un retraitement par MabThera.

Population pédiatrique

Une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, évaluant la chimiothérapie de type Lymphome Malin B (LMB) (glucocorticoïdes, vincristine, cyclophosphamide, méthotrexate à haute dose, cytarabine, doxorubicine, étoposide et trithérapie intrathécale [méthotrexate/cytarabine/glucocorticoïde]) seule ou en association avec MabThera a été conduite chez des patients pédiatriques non précédemment traités présentant à un stade avancé un(e) LDGCB CD20 positif/LB/LA-B/LB-like. Le stade avancé est défini comme un stade III avec un taux de LDH élevé (« B-high »), [LDH > deux fois la limite supérieure de la normale pour les adultes (> N x 2)] ou tout stade IV ou LA-B. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit la chimiothérapie de type LMB, soit six perfusions IV de MabThera à une dose de 375 mg/m^2 de surface corporelle en association à la chimiothérapie de type LMB (deux perfusions au cours de chacune des deux cures d'induction et une perfusion au cours de chacune des deux cures de consolidation), selon le schéma de traitement de type LMB. Au total, 328 patients randomisés ont été inclus dans les analyses d'efficacité, dont un patient âgé de moins de 3 ans qui a reçu MabThera en association avec une chimiothérapie de type LMB.

Les deux bras de traitement, LMB (chimiothérapie de type LMB) et R-LMB (chimiothérapie de type LMB avec MabThera), étaient bien équilibrés en ce qui concerne les caractéristiques à l'inclusion. Les patients avaient un âge médian de 7 ans et 8 ans respectivement dans le bras LMB et dans le bras R-LMB. Environ la moitié des patients était dans le Groupe B (50,6 % dans le bras LMB et 49,4 % dans le bras R-LMB), 39,6 % dans le Groupe C1 (équivalent dans les deux bras) et 9,8 % et 11,0 % étaient dans le Groupe C3 respectivement dans les bras LMB et R-LMB. Sur la base de la classification de Murphy, la plupart des patients était soit LB de stade III (45,7 % dans le bras LMB et 43,3 % dans le bras R-LMB) soit LA-B, SNC négatif (21,3 % dans le bras LMB et 24,4 % dans le bras R-LMB). Moins de la moitié des patients (45,1 % dans les deux bras) avait une atteinte médullaire et la majorité des patients (72,6 % dans le bras LMB et 73,2 % dans le bras R-LMB) n'avait pas d'atteinte du SNC. Le critère principal d'efficacité était la survie sans événement (EFS), où un événement était défini comme la survenue d'une progression de la maladie, d'une rechute, d'un second cancer, du décès toutes causes confondues ou l'absence de réponse mise en évidence par la détection de cellules viables dans le résidu tumoral après la deuxième cure CYVE, selon l'évènement survenant en premier. Les critères secondaires d'efficacité étaient la Survie Globale

(SG) et la rémission complète (RC).

Lors de l'analyse intermédiaire prédéfinie avec environ 1 an de suivi médian, une amélioration cliniquement pertinente du critère d'évaluation principal de l'EFS a été observée, avec un taux à 1 an estimé de 94,2 % (IC à 95 % : 88,5 % - 97,2 %) dans le bras R-LMB *versus* 81,5 % (IC à 95 % : 73,0 % - 87,8 %) dans le bras LMB et un HR ajusté selon le modèle de Cox de 0,33 (IC à 95 % : 0,14 – 0,79). Au vu de ces résultats et sur recommandation de l'IDMC (comité indépendant de surveillance des données), la randomisation a été arrêtée et les patients du bras LMB ont été autorisés à recevoir MabThera.

Les analyses principales d'efficacité ont été effectuées chez 328 patients randomisés avec un suivi médian de 3,1 ans. Les résultats sont décrits dans le Tableau 14.

Tableau 14 Présentation générale des principaux résultats d'efficacité (population ITT)

Analyse	**LMB (N = 164)**	**R-LMB (N = 164)**
EFS	28 événements	10 événements
	Valeur de *p* au test log-rank unilatéral = 0,0006	
	HR ajusté selon le modèle de Cox : 0,32 (IC à 90 % : 0,17 ; 0,58)	
Taux d'EFS à 3 ans	82,3 % (IC à 95 % : 75,7 % ; 87,5 %)	93,9 % (IC à 95 % : 89,1 % ; 96,7 %)
SG	20 décès	8 décès
	Valeur de *p* au test log-rank unilatéral = 0,0061	
	HR ajusté selon le modèle de Cox : 0,36 (IC à 95 % : 0,16 ; 0,81)	
Taux de SG à 3 ans	87,3 % (IC à 95% : 81,2 % ; 91,6 %)	95,1 % (IC à 95% : 90,5% ; 97,5 %)
Taux de RC	93,6 % (IC à 95% : 88,2 % ; 97,0 %)	94,0 % (IC à 95% : 88,8% ; 97,2 %)

L'analyse principale d'efficacité a montré un bénéfice d'EFS avec l'ajout de MabThera à la chimiothérapie de type LMB *versus* la chimiothérapie de type LMB seule, avec un HR de l'EFS de 0,32 (IC à 90 % : 0,17 – 0,58) d'après l'analyse de régression de Cox avec ajustement sur le groupe coopérateur national, l'histologie et le groupe thérapeutique (B, C1 et C3). Aucune différence majeure n'a été observée entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne la proportion de patients ayant obtenu une RC. Le bénéfice de l'ajout de MabThera à la chimiothérapie de type LMB a également été démontré pour le critère d'évaluation secondaire de SG, avec un HR de SG de 0,36 (IC à 95 % : 0,16 – 0,81).

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec MabThera dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique présentant un lymphome folliculaire et une leucémie lymphoïde chronique ainsi que dans la population pédiatrique de la naissance jusqu'à < 6 mois présentant un lymphome diffus à grandes cellules B CD20 positif. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

Expérience clinique dans la polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité et la tolérance de MabThera dans la réduction des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate aux anti-TNF, ont été démontrées dans un essai pivot multicentrique, randomisé, contrôlé et en double insu (essai 1).

L'essai 1 a évalué 517 patients ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements par anti-TNF. Les patients éligibles étaient atteints de polyarthrite rhumatoïde active, diagnostiquée selon les critères de l'ACR (American College of Rheumatology). MabThera a été administré en 2 perfusions IV à 15 jours d'intervalle. Les patients ont reçu 2 perfusions intraveineuses de 1000 mg de MabThera ou de placebo, en association au méthotrexate. Tous les patients ont reçu un traitement concomitant par 60 mg de prednisone par voie orale les jours 2 à 7 puis par 30 mg les jours 8 à 14 après la première perfusion. Le critère principal de jugement était la proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR20 à la 24ème semaine. Les patients ont été suivis au-delà de la 24ème semaine pour une évaluation à long terme, incluant un bilan radiologique à 56 et à 104 semaines. Durant cette période, 81 % des patients issus du groupe placebo initial ont reçu MabThera entre la semaine 24 et la semaine 56 dans le cadre d'une extension du protocole en ouvert.

Les essais sur MabThera chez les patients présentant une polyarthrite rhumatoïde précoce (patients naïfs de méthotrexate ou avec une réponse inadéquate au méthotrexate mais n'ayant pas encore été traités par anti-TNF) ont atteint leurs objectifs principaux. MabThera n'est pas indiqué chez ces patients tant que les données de tolérance à long terme sont insuffisantes, notamment en ce qui concerne le risque de développer des tumeurs malignes et une LEMP.

Résultats d'efficacité clinique
MabThera en association au méthotrexate a significativement augmenté la proportion de patients présentant une amélioration d'au moins 20 % du score ACR comparativement aux patients traités par le méthotrexate seul (Tableau 15). Dans l'ensemble des études de développement, le bénéfice du traitement était similaire chez tous les patients, indépendamment de l'âge, du sexe, de la surface corporelle, de la race, du nombre de traitements antérieurs ou de l'évolution de la maladie.

Une amélioration cliniquement et statistiquement significative de tous les paramètres de la réponse ACR (nombres d'articulations gonflées et douloureuses, évaluations globales par le patient et par le médecin, indice d'incapacité (HAQ), évaluation de la douleur et protéine C-réactive (mg/dl)) a également été observée.

Tableau 15 Résumé des résultats d'efficacité dans l'essai 1 (Population ITT)

	Résultat†	Placebo+MTX	MabThera+MTX (2 x 1000 mg)
Essai 1		N = 201	N = 298
	ACR20	36 (18 %)	153 (51 %)***
	ACR50	11 (5 %)	80 (27 %)***
	ACR70	3 (1 %)	37 (12 %)***
	Réponse EULAR (Bonne/Modérée)	44 (22%)	193 (65%)***
	Variation moyenne du score DAS	-0,34	-1,83***

† Résultats à 24 semaines
Différence significative avec le placebo + méthotrexate au moment de l'évaluation du critère primaire : *** p ≤ 0,0001

Les patients traités par MabThera en association au méthotrexate ont obtenu une réduction du score d'activité de la maladie (DAS28) significativement plus importante que les patients traités uniquement par méthotrexate (Tableau 15). De même, dans toutes les études, la proportion de patients obtenant une réponse EULAR (European League Against Rheumatism) bonne ou modérée a été significativement plus élevée sous MabThera + méthotrexate que sous méthotrexate seul (Tableau 15).

Résultats radiologiques
Les dommages articulaires structuraux ont été évalués par radiographie et exprimés par la variation du score total de Sharp modifié (mTSS) et de ses composants, le score d'érosion et le score de pincement articulaire.

L'essai 1 a été conduit chez des patients présentant une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs anti-TNF. Dans cette étude, à 56 semaines, la progression radiographique a été significativement moindre chez les patients ayant reçu MabThera en association au méthotrexate par rapport aux patients ayant reçu initialement du méthotrexate seul. Quatre-vingt-un pourcent des patients traités initialement par méthotrexate seul ont reçu MabThera entre les semaines 16 et 24 ("rescue phase") ou dans le protocole d'extension, avant la semaine 56. Le pourcentage de patients sans progression radiographique après 56 semaines a été également significativement plus élevé dans le groupe de patients traités à l'origine par MabThera/MTX (Tableau 16).

Tableau 16 Résultats radiographiques à un an dans l'étude 1 (population en ITT modifiée)

	Placebo + MTX	MabThera + MTX 2 × 1000 mg
Essai 1	(n = 184)	(n = 273)
Variation moyenne depuis l'inclusion Score total de Sharp modifié	2,30	1,01*
Score d'érosion	1,32	0,60*
Score de pincement articulaire	0.98	0,41**
Pourcentage de patients sans progression radiographique	46%	53%, NS
Pourcentage de patients sans modification de l'érosion	52%	60%, NS

Dans l'essai 1, au bout d'un an, 150 patients randomisés au départ dans le groupe de traitement placebo + MTX ont reçu au moins un cycle de traitement avec Rituximab + méthotrexate.
* p < 0,05, ** p < 0,001. Abréviation : NS, non significatif.

L'inhibition du taux de progression des dommages articulaires a également été observée sur le long terme. Dans l'essai 1, l'analyse radiographique à 2 ans, chez les patients sous MabThera + méthotrexate, par rapport aux patients sous méthotrexate seul, a démontré : une réduction significative de la progression des dommages articulaires structuraux et une proportion significativement supérieure de patients sans progression des dommages articulaires au-delà de 2 ans.

Résultats sur la fonction physique et la qualité de vie
Des diminutions significatives de l'indice d'incapacité (HAQ-DI) et du score de fatigue (FACIT-Fatigue) ont été observées chez les patients traités par MabThera comparés à ceux traités par méthotrexate seul. La proportion de patients atteignant une différence minimale cliniquement pertinente (MCID) de l'indice d'incapacité (HAQ-DI) (définie par la diminution du score total individuel > 0,22), a également été plus élevée chez les patients sous MabThera que sous méthotrexate seul (Tableau 17).

Une amélioration significative de la qualité de vie a été démontrée avec une amélioration significative à la fois du score de capacité physique (PHS) et du score de capacité mentale (MHS) du SF-36. De plus, une proportion plus élevée de patients a atteint des différences minimales cliniquement pertinentes (MCIDs) pour ces scores (Tableau 17).

Tableau 17 Résultats des scores de fonction physique et de qualité de vie à 24 semaines dans l'essai 1

Résultats†	Placebo + MTX	MabThera + MTX *(2 x 1000 mg)*
Evolution moyenne de l'indice d'incapacité HAQ-DI	n=201 0,1	n=298 -0,4***
% HAQ-DI MCID	20%	51%
Evolution moyenne de l'indice de fatigue FACIT-T	-0,5	-9,1***
Evolution moyenne du score physique (PHS) du SF-36	n=197 0,9	n=294 5,8***
% SF-36 PHS MCID	13%	48%***
Evolution moyenne du score mental (MHS) du SF-36	1,3	4,7**
% SF-36 MHS MCID	20%	38%*

† Résultats à 24 semaines
Différences significatives par rapport au placebo à la première évaluation : * p < 0,05, **p < 0,001 ***p ≤ 0,0001
MCID HAQ-DI ≥ 0,22, MCID SF-36 PHS > 5,42, MCID SF-36 MHS > 6,33

Efficacité chez les patients séropositifs aux autoanticorps (FR et/ou anti-CCP)
Une meilleure efficacité a été observée chez les patients séropositifs au facteur rhumatoïde (FR) et/ou aux anti-CCP (anticorps antipeptides citriques citrullinés), traités par MabThera en association au MTX, comparés aux patients séronégatifs à ces auto-anticorps.

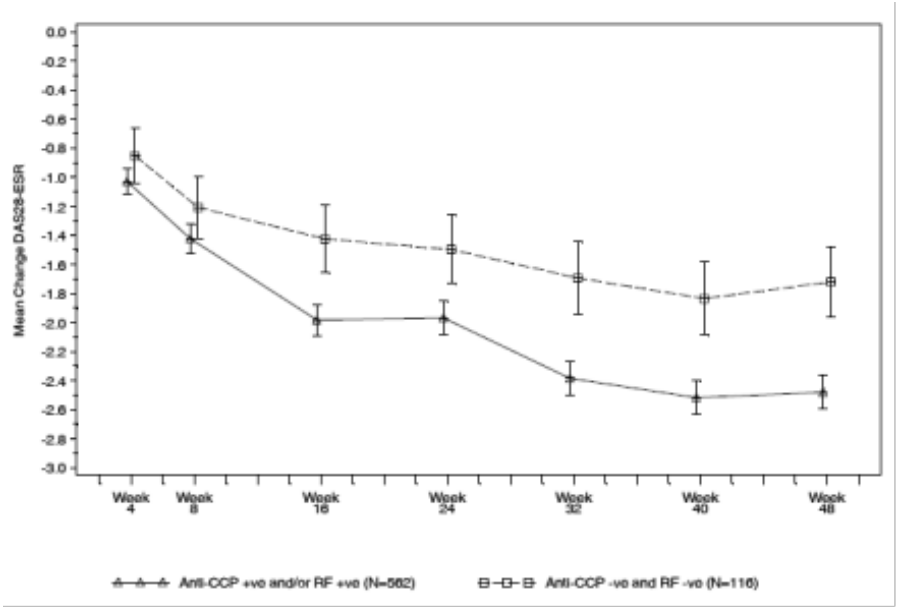
Les résultats d'efficacité chez les patients traités par MabThera ont été analysés selon leur statut d'autoanticorps avant le début du traitement. A la 24ème semaine, les patients séropositifs au FR et/ou aux anti-CCP lors de l'inclusion, ont eu une probabilité significativement augmentée d'obtenir une réponse aux critères ACR20 et ACR50, comparés aux patients séronégatifs (p=0,0312 et p=0,0096) (Tableau 18). A la semaine 48, cette observation s'est confirmée avec également une augmentation significative de la probabilité d'obtenir une réponse ACR70 chez les patients séropositifs aux autoanticorps. A la semaine 48, les patients séropositifs avaient 2 à 3 fois plus de chance d'obtenir une réponse ACR que les patients séronégatifs. Les patients séropositifs ont également montré une diminution du score DAS28-VS significativement plus importante que les patients séronégatifs (Figure 1).

Tableau 18 Synthèse de l'efficacité en fonction des statuts des autoanticorps à l'inclusion

	Semaine 24		Semaine 48	
	Séropositifs (n=514)	**Séronégatifs (n=106)**	**Séropositifs (n=506)**	**Séronégatifs (n=101)**
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71,1*	51,5
ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
Réponse EULAR (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Evolution moyenne du DAS28-VS	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

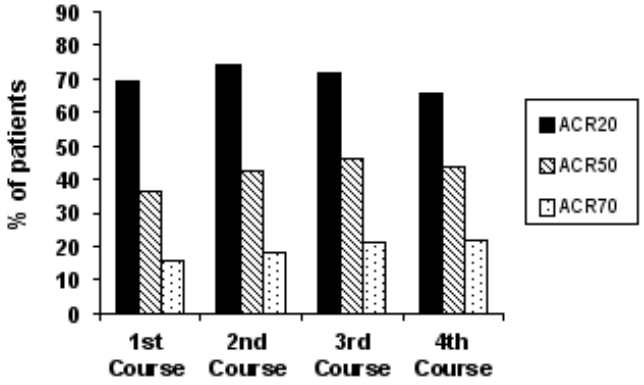
Les seuils de significativité sont définis par : ** p < 0,05 **p < 0,001, ***p < 0,0001.*

Figure 1: Evolution depuis l'inclusion du score DAS28-VS selon le statut d'autoanticorps à l'inclusion:



Efficacité à long terme après plusieurs cycles de traitement
Sur plusieurs cycles de traitement et dans toutes les populations de patients étudiées (Figure 2), le traitement par MabThera associé au méthotrexate a montré une amélioration prolongée des signes cliniques et des symptômes de la PR (selon les scores ACR, DAS28-VS, et les réponses EULAR). Il a été observé une amélioration soutenue de la fonction physique mesurée par le score HAQ-DI et la proportion de patients atteignant le MCID pour le score HAQ-DI.

Figure 2: Réponses ACR pour 4 cycles de traitement mesurées 24 semaines après chaque cycle (par patient, par visite) chez les patients ayant une réponse inadéquate aux anti-TNF (n=146)



Résultats des analyses biologiques

Au total, 392/3095 (12,7%) patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont eu des taux d'ADA dans les études cliniques, après un traitement par MabThera. L'émergence d'ADA n'a pas été associée à une détérioration clinique ou à un risque accru de réactions aux perfusions ultérieures chez ces patients. La présence d'ADA peut être associée à une aggravation des réactions liées à la perfusion ou à des réactions allergiques suivant la seconde perfusion des traitements ultérieurs.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec rituximab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique présentant une arthrite auto-immune. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

Expérience clinique dans la granulomatose avec polyangéite (GPA) et la polyangéite microscopique (PAM)

Induction de la rémission chez l'adulte
Dans l'étude clinique 1 dans la GPA/PAM, un total de 197 patients âgés de 15 ans et plus atteints de GPA (75%) et de PAM (24%) sévères et actives ont été inclus et traités dans un essai de non-infériorité versus comparateur actif, randomisée, en double aveugle, multicentrique.

Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1/1 afin de recevoir soit du cyclophosphamide par voie orale une fois par jour (2 mg/kg/jour) pendant 3 à 6 mois, soit MabThera (375 mg/m^2) une fois par semaine pendant 4 semaines. Tous les patients inclus dans le bras cyclophosphamide ont reçu de l'azathioprine en traitement d'entretien durant la période de suivi. Les patients des deux bras ont reçu 1 000 mg de méthylprednisolone en bolus intraveineux (IV) (ou un autre glucocorticoïde à une dose équivalente) par jour les jours 1 à 3, suivi par de la prednisone par voie orale (1 mg/kg/jour, sans dépasser 80 mg/jour). La diminution progressive de la dose de prednisone devait être terminée dans un délai de six mois à partir du début du traitement à l'essai.

Le critère d'évaluation principal a été l'obtention d'une rémission complète à 6 mois, définie par un Score d'activité de la vascularite de Birmingham pour la granulomatose de Wegener (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis, BVAS/WG) de 0, et l'arrêt du traitement par les glucocorticoïdes. La marge de non-infériorité pré spécifiée pour la différence entre les traitements a été de 20 %. L'essai a démontré la non-infériorité de MabThera par rapport au cyclophosphamide pour l'obtention d'une rémission complète (RC) à 6 mois (Tableau 19).

L'efficacité a été observée chez les patients présentant une maladie nouvellement diagnostiquée et chez les patients présentant une maladie récidivante (Tableau 20).

Tableau 19 Pourcentage de patients adultes ayant atteint une rémission complète à 6 mois (Population en intention de traiter*)

	MabThera (n = 99)	**Cyclophosphamide (n = 98)**	**Différence entre les traitements (MabThera-Cyclophosphamide)**
Taux	63,6 %	53,1 %	10,6 % IC à 95,1%[b] (–3,2 % ; 24,3 %) [a]

IC = intervalle de confiance.
* Imputation la plus défavorable des cas
[a] La non-infériorité a été démontrée dans la mesure où la borne inférieure de l'intervalle de confiance (-3,2 %) était supérieure à la marge de non-infériorité prédéterminée (-20 %).
[b] L'intervalle de confiance à 95,1% reflète une erreur supplémentaire alpha de 0,001 afin de tenir compte de l'analyse intermédiaire d'efficacité.

Tableau 20 Rémission complète à 6 mois selon le statut de la maladie

	MabThera	Cyclophosphamide	Différence (IC à 95%)
Tous les patients	n=99	n=98	
Patients nouvellement diagnostiqués	n=48	n=48	
Patients en rechute	n=51	n=50	
Rémission complète			
Tous les patients	63,6%	53,1%	10,6% (-3,2 ; 24,3)
Patients nouvellement diagnostiqués	60,4%	64,6%	− 4,2% (− 23,6 ; 15,3)
Patients en rechute	66,7%	42,0%	24,7% (5,8 ; 43,6)

Imputation la plus défavorable est appliquée en cas de données manquantes

Rémission complète à 12 et 18 mois
Dans le groupe MabThera, 48 % des patients ont obtenu une RC à 12 mois, et 39 % des patients présentaient une RC à 18 mois. Chez les patients traités par le cyclophosphamide (suivi par l'azathioprine pour maintenir la rémission complète), 39 % des patients ont obtenu une RC à 12 mois, et 33 % des patients présentaient une RC à 18 mois. Entre 12 et 18 mois, 8 rechutes ont été observées dans le groupe MabThera comparées à quatre dans le groupe cyclophosphamide.

Évaluations biologiques
Un total de 23/99 (23 %) patients traités par MabThera au cours de l'essai d'induction de la rémission se sont avérés positifs pour les ADAs à 18 mois. Aucun des 99 patients traités par MabThera n'était positif aux ADAs lors de la sélection. Aucune tendance ni effet négatif apparent liés à la présence d'ADAs sur la tolérance ou l'efficacité n'ont été rapportés lors de l'essai sur l'induction de la rémission.

Traitement d'entretien chez l'adulte
Un total de 117 patients (88 atteints de GPA, 24 atteints de PAM et 5 présentant une vascularite rénale limitée associée aux ANCA) en rémission ont été randomisés pour recevoir de l'azathioprine (59 patients) ou MabThera (58 patients) dans une étude prospective, multicentrique, contrôlée et en ouvert. Les patients inclus étaient âgés de 21 à 75 ans et présentaient une maladie nouvellement diagnostiquée ou récurrente en rémission complète après un traitement combiné aux glucocorticoïdes et à des bolus de cyclophosphamide. La majorité des patients étaient positifs aux ANCA au moment du diagnostic ou au cours de l'évolution de leur maladie ; une vascularite nécrosante des petits vaisseaux sanguins confirmée histologiquement avec un phénotype clinique de GPA ou de PAM, ou une vascularite rénale limitée associée aux ANCA, ou les deux.

Le traitement d'induction de la rémission comprenait l'administration IV de prednisone, à la discrétion de l'investigateur, précédée chez certains patients de bolus de méthylprednisolone et de cyclophosphamide jusqu'à ce que la rémission soit atteinte après 4 à 6 mois. À ce moment-là, et dans un délai maximal d'un mois après le dernier bolus de cyclophosphamide, les patients étaient randomisés pour recevoir soit MabThera (deux perfusions IV de 500 mg séparées par deux semaines (le jour 1 et le jour 15) suivies de perfusions IV de 500 mg tous les 6 mois pendant 18 mois) soit de l'azathioprine (administrée par voie orale à raison de 2 mg/kg/jour pendant 12 mois, puis 1,5 mg/kg/jour pendant 6 mois et enfin 1 mg/kg/jour durant 4 mois (arrêt du traitement après ces 22 mois)). Le traitement par prednisone était réduit progressivement, puis maintenu à une faible dose (environ 5 mg par jour) pendant au moins 18 mois après la randomisation. La diminution progressive de la dose de prednisone et la décision d'arrêter le traitement par la prednisone après le 18e mois étaient laissées à la discrétion de l'investigateur.

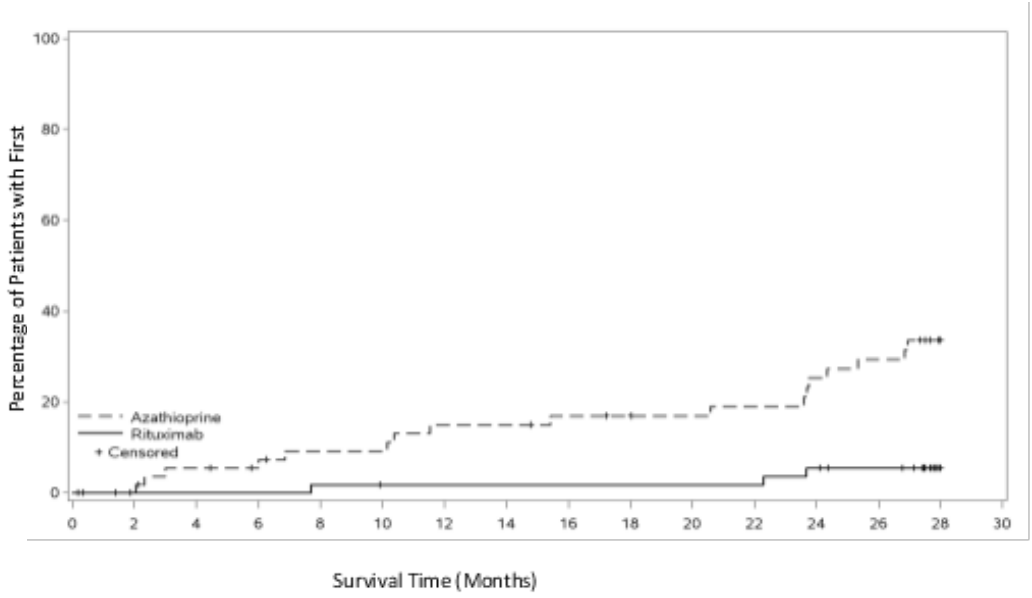
Tous les patients ont été suivis jusqu'au 28e mois (10 ou 6 mois, respectivement, après la dernière perfusion de MabThera ou la dernière dose d'azathioprine). La prophylaxie pour la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* était requise pour tous les patients présentant un nombre de lymphocytes T CD4+ inférieur à 250 par millimètre cube.

Le critère principal d'évaluation était le taux de rechutes majeures au 28e mois.

Résultats
Au 28e mois, une rechute majeure (définie par la réapparition de signes cliniques et/ou biologiques d'activité vasculaire ([BVAS] > 0) pouvant entraîner une défaillance ou une lésion d'organe ou pouvant engager le pronostic vital) est survenue chez 3 patients (5%) dans le groupe ayant reçu MabThera et 17 patients (29%) dans le groupe ayant reçu de l'azathioprine (p=0,0007). Des rechutes mineures (n'engageant pas le pronostic vital et n'entraînant pas de lésion importante d'organes) sont survenues chez sept patients du groupe ayant reçu MabThera (12 %) et huit patients du groupe ayant reçu de l'azathioprine (14 %).

Les courbes de taux d'incidence cumulée ont montré que le délai avant la première rechute majeure était plus long chez les patients traités par MabThera à partir du 2e mois et se maintenait jusqu'au 28e mois (Figure 3).

Figure 3 : Incidence cumulée de la première rechute majeure



Number of Subjects with Major Relapse															
Azathioprine	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rituximab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Number of subjects at risk															
Azathioprine	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rituximab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Remarque : Les patients ont été censurés au 28e mois s'ils n'avaient pas présenté d'événement.

Évaluations biologiques
Un total de 6/34 (18 %) patients traités par MabThera dans le cadre de l'essai clinique sur le traitement d'entretien ont développé des ADAs. Aucune tendance ni effet négatif apparent liés à la présence d'ADAs sur la tolérance ou l'efficacité n'ont été rapportés lors de l'essai clinique sur le traitement d'entretien.

Population pédiatrique

Granulomatose avec polyangéite (GPA) et polyangéite microscopique (PAM)

L'étude WA25615 (PePRS) était une étude multicentrique, en ouvert, à un seul bras, non contrôlée, conduite chez 25 patients pédiatriques (âgés de ≥ 2 à < 18 ans) atteints d'une forme sévère et active de GPA ou de PAM. L'âge médian des patients dans l'étude était de 14 ans (valeurs extrêmes : 6-17 ans) et la majorité des patients (20/25 [80 %]) était de sexe féminin. Au total, 19 patients (76 %) étaient atteints d'une GPA et 6 patients (24 %) étaient atteints d'une PAM à l'inclusion. Dix-huit patients (72 %) présentaient une maladie nouvellement diagnostiquée à l'entrée dans l'étude (13 patients atteints de GPA et 5 patients atteints de PAM) et 7 patients présentaient une maladie en rechute (6 patients atteints de GPA et 1 patient atteint de PAM).

Le schéma de l'étude consistait en une phase initiale d'induction de la rémission de 6 mois avec un suivi d'au moins 18 mois, pouvant durer jusqu'à 54 mois (4,5 ans). Les patients devaient recevoir au moins 3 doses de méthylprednisolone par voie IV (30 mg/kg/jour, sans dépasser 1 g/jour) avant la première perfusion IV de MabThera. Si cela était cliniquement indiqué, des doses quotidiennes supplémentaires (trois maximum) de méthylprednisolone par voie IV pouvaient être administrées. Le traitement d'induction de la rémission comprenait quatre perfusions IV hebdomadaires de MabThera à la dose de 375 mg/m^2 de surface corporelle, aux jours 1, 8, 15 et 22 en association avec de la prednisolone ou de la prednisone par voie orale à la dose de 1 mg/kg/jour (max 60 mg/jour), réduite progressivement jusqu' à 0,2 mg/kg/jour minimum (max 10 mg/jour) au Mois 6. Après la phase d'induction de la rémission, les patients pouvaient recevoir, à la discrétion de l'investigateur, des perfusions IV supplémentaires de MabThera au Mois 6 ou après, afin de maintenir la rémission du score PVAS (*Pediatric Vasculitis Activity Score)* et de contrôler l'activité de la maladie (dont la progression de la maladie ou les poussées) ou d'obtenir une première rémission.

Les 25 patients ont reçu quatre perfusions IV hebdomadaires pour la phase d'induction de la rémission de 6 mois. Au total, 24 patients sur 25 sont parvenus au terme d'une période de suivi d'au moins 18 mois.

Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer la tolérance, les paramètres pharmacocinétiques et l'efficacité de MabThera chez des patients pédiatriques (âgés de ≥ 2 à < 18 ans) atteints de GPA et de PAM. Les objectifs d'efficacité de l'étude étaient exploratoires et ont été évalués principalement à l'aide du score PVAS (*Pediatric Vasculitis Activity Score*) (Tableau 21).

Dose cumulée de glucocorticoïdes (voies IV et orale) au Mois 6 :
Vingt-quatre des 25 patients (96 %) de l'étude WA25615 ont réussi à diminuer progressivement la dose de glucocorticoïdes oraux à 0,2 mg/kg/jour

(ou 10 mg/jour ou moins, selon la dose la plus faible) au plus tard au Mois 6 pendant la phase de réduction progressive de corticoïdes oraux définie par le protocole.

Une diminution de l'utilisation médiane globale de glucocorticoïdes par voie orale a été observée de la Semaine 1 (médiane = dose équivalente à 45 mg de prednisone [intervalle interquartile, IIQ : 35–60]) au Mois 6 (médiane = 7,5 mg [IIQ : 4-10]), et s'est ensuite maintenue au Mois 12 (médiane = 5 mg [IIQ : 2-10]) et au Mois 18 (médiane = 5 mg [IIQ : 1-5]).

Traitement de suivi
Pendant l'ensemble de la période de l'étude, les patients ont reçu entre 4 et 28 perfusions de MabThera (jusqu'à 4,5 années [53,8 mois]). Les patients ont reçu jusqu'à 375 mg/m² x 4 de MabThera, approximativement tous les 6 mois, à la discrétion de l'investigateur. Au total, 17 des 25 patients (68 %) ont reçu un traitement supplémentaire par rituximab au Mois 6 ou après jusqu'à la clôture de l'étude ; 14 de ces 17 patients ont reçu un traitement supplémentaire par rituximab entre le Mois 6 et le Mois 18.

Tableau 21 : Étude WA25615 (PePRS) - Rémission PVAS aux mois 1, 2, 4, 6, 12 et 18

Date de visite	Nombre de répondeurs pour la rémission PVAS* (taux de réponse [%]) n = 25	IC à 95 %α
Mois 1	0	0,0% ; 13,7%
Mois 2	1 (4,0%)	0,1% ; 20,4%
Mois 4	5 (20,0%)	6,8% ; 40,7%
Mois 6	13 (52,0%)	31,3% ; 72,2%
Mois 12	18 (72,0%)	50,6% ; 87,9%
Mois 18	18 (72,0%)	50,6% ; 87,9%
* Score PVAS de 0 et une diminution progressive de la dose de glucocorticoïdes à 0,2 mg/kg/jour (ou 10 mg/jour, selon la dose la plus faible) au temps d'évaluation αLes résultats d'efficacité sont exploratoires et aucun test statistique formel n'a été réalisé pour ces critères d'évaluation Le traitement par MabThera (375 mg/m² x 4 perfusions) jusqu'au Mois 6 était identique pour tous les patients. Le traitement de suivi après le Mois 6 était à la discrétion de l'investigateur.		

Évaluations biologiques
Au total, 4 patients sur 25 (16 %) ont développé des ADAs sur l'ensemble de la période de l'étude. Les quelques données disponibles montrent qu'aucune tendance n'a été observée au niveau des effets indésirables rapportés chez les patients positifs aux ADAs.

Aucune tendance ni aucun effet négatif apparent liés à la présence d'ADAs n'ont été rapportés sur la tolérance ou l'efficacité lors des essais cliniques conduits chez des patients pédiatriques atteints de GPA et de PAM.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec MabThera dans la population pédiatrique âgée de < 2 ans dans les formes sévères et actives de GPA ou de PAM. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

Expérience clinique dans le pemphigus vulgaris

Etude 1 dans le PV (Etude ML22196)
L'efficacité et la tolérance de MabThera en association avec un traitement de courte durée de glucocorticoïdes (prednisone) à faible dose ont été évaluées chez des patients nouvellement diagnostiqués avec un pemphigus modéré à sévère (74 pemphigus vulgaris [PV] et 16 pemphigus foliaceus [PF]) dans cette étude multicentrique, randomisée, contrôlée, en ouvert. Les patients étaient âgés de 19 à 79 ans et n'avaient pas reçu de traitement antérieur pour le pemphigus. Dans la population PV, 5 (13 %) patients du bras ayant reçu MabThera et 3 (8 %) patients du groupe traité par prednisone standard présentaient une forme modérée et 33 (87 %) patients du groupe ayant reçu MabThera et 33 (92 %) patients du groupe prednisone à dose standard présentaient une forme sévère définie selon les critères de sévérité d'Harman.

Les patients ont été stratifiés en fonction du stade initial de la maladie (modérée ou sévère) et randomisés 1:1 pour recevoir soit MabThera associé à une faible dose de prednisone soit de la prednisone à dose standard. Les patients randomisés dans le groupe ayant reçu MabThera ont reçu une perfusion intraveineuse initiale de 1 000 mg de MabThera le premier jour de l'étude en association avec 0,5 mg/kg/jour de prednisone orale diminué progressivement jusqu'à arrêt à 3 mois pour les formes modérées, ou 1 mg/kg/jour de prednisone orale diminué progressivement jusqu'à arrêt à 6 mois pour les formes sévères, et une deuxième perfusion intraveineuse de 1000 mg le 15e jour. Des perfusions d'entretien de 500 mg de MabThera ont été administrées aux 12e et 18e mois. Les patients randomisés dans le groupe recevant la dose standard de prednisone ont reçu une dose initiale de 1 mg/kg/jour de prednisone orale diminué progressivement jusqu'à arrêt à 12 mois s'ils présentaient une forme modérée ou de 1,5 mg/kg/jour de prednisone orale diminué progressivement jusqu'à arrêt à 18 mois s'ils présentaient une forme sévère. Les patients du groupe ayant reçu MabThera qui ont fait une rechute pouvaient recevoir une perfusion supplémentaire de MabThera 1000 mg en association avec une nouvelle dose ou une dose progressivement augmentée de prednisone. Des perfusions d'entretien et en cas de rechute pouvaient être administrées au plus tôt 16 semaines après la perfusion précédente.

L'objectif principal de l'étude était une rémission complète (épithélialisation complète et absence de lésions nouvelles et/ou établies) à 24 mois sans traitement par prednisone pendant deux mois ou plus (rémission complète avec arrêt des glucocorticoïdes. CRoff ≥ 2 mois).

Résultats de l'étude 1 dans le PV
L'étude a montré des résultats statistiquement significatifs de MabThera et de prednisone à faible dose par rapport à la prednisone à dose standard pour atteindre le CRoff ≥ 2 mois au 24e mois chez les patients PV (voir Tableau 22).

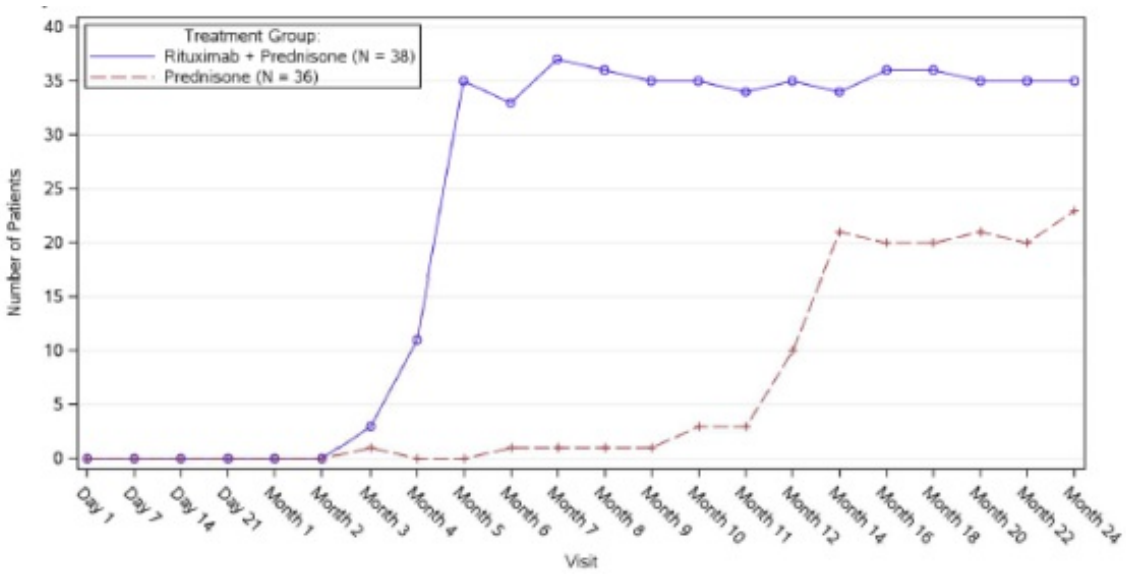
Tableau 22 Pourcentage de patients PV ayant obtenu une rémission complète avec arrêt des glucocorticoïdes pendant deux mois ou plus au 24e mois (population en intention de traiter - PV)

	Rituximab + Prednisone N=38	Prednisone N=36	Valeur-p [a]	IC à 95 % [b]
Nombre de répondeurs (taux de réponse [%])	34 (89,5 %)	10 (27,8 %)	<0,0001	61,7 % (38,4 ; 76,5)

[a] Valeur-p est tirée du test exact de Fisher avec correction du p-moyen
[b] L'intervalle de confiance à 95 % est l' intervalle de Newcombe corrigé

Le nombre de patients traités par l'association rituximab avec prednisone à faible dose, c'est à dire sans prednisone ou prednisone à dose minimale (moins de 10 mg par jour), comparé aux patients ayant reçu la dose standard de prednisone au cours des 24 mois de traitement montre un effet d'épargne cortisonique de MabThera (Figure 4).

Figure 4 : Nombre de patients avec une dose faible de glucocorticoïdes (≤ 10 mg/jour) ou sans glucocorticoïdes au cours du temps



Evaluation biologique rétrospective à posteriori
Après 18 mois, un total de 19/34 (56 %) patients PV qui étaient traités par MabThera ont présenté un résultat positif aux ADAs. La pertinence clinique de la formation d'ADA chez les patients PV traités par MabThera n'est pas clairement définie.

Etude 2 dans le PV (Etude WA29330)
Dans une étude multicentrique, randomisée, double aveugle, double placebo, versus un comparateur actif, l'efficacité et la sécurité de MabThera comparativement au mycophénolate mofétil (MMF) ont été évaluées chez les patients atteints de PV de forme modérée à sévère. Ces patients recevaient une dose de 60-120 mg/jour de prednisone orale ou équivalent (1,0-1,5 mg/kg/jour) à l'entrée dans l'étude, progressivement réduite pour atteindre une dose de 60 ou 80 mg/jour au Jour 1.
Ces patients présentaient un diagnostic de PV confirmé au cours des 24 mois précédents et une forme modérée à sévère (définie par un score global d'activité « Pemphigus Disease Area Index » PDAI ≥ 15).

Cent trente-cinq patients ont été randomisés pour recevoir un traitement par MabThera 1000 mg administré le Jour 1, le Jour 15, la Semaine 24 et la Semaine 26 ou MMF par voie orale 2 g / jour pendant 52 semaines, en association avec de la prednisone orale (60 ou 80 mg/jour) avec pour objectif une réduction progressive de la dose de prednisone jusqu'à l'arrêt à la Semaine 24.

L'objectif principal d'efficacité de cette étude était d'évaluer à la semaine 52, l'efficacité de MabThera par rapport au MMF afin d'obtenir une rémission complète durable, définie comme la guérison des lésions sans apparition de nouvelle lésion active (c.-à-d. un score d'activité PDAI de 0) en l'absence de prednisone ou équivalent, et afin de maintenir cette réponse pendant au moins 16 semaines consécutives, pendant la période de traitement de 52 semaines.

Résultats de l'étude 2 dans le PV
L'étude a montré la supériorité de MabThera par rapport au MMF en association à une diminution progressive des corticoïdes oraux en atteignant la rémission complète avec arrêt des corticoïdes (CRoff) pendant 16 semaines ou, plus, à la Semaine 52 chez les patients PV (Tableau 23). La majorité des patients (74%) issus de la population en intention de traiter modifiée étaient nouvellement diagnostiqués et 26% des patients avaient une maladie établie (durée de la maladie ≥ 6 mois et avaient reçu un traitement antérieur pour le PV).

Tableau 23 Pourcentage de patients atteints de PV ayant obtenu une rémission complète avec arrêt des corticoïdes pendant

16 semaines ou plus à la Semaine 52 (population en intention de traiter modifiée)

	MabThera (N=62)	MMF (N=63)	Différence (IC à 95%)	Valeur de p
Nombre de répondeurs (taux de réponse [%])	25 (40,3%)	6 (9,5%)	30,80% (14,70%, 45,15%)	<0,0001
Patients nouvellement diagnostiqués	19 (39,6%)	4 (9,1%)		
Patients avec une maladie établie	6 (42,9%)	2 (10,5%)		
MMF = Mycophénolate mofétil. IC = Intervalle de confiance. Patients nouvellement diagnostiqués = durée de la maladie < 6 mois ou patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur pour le PV Patients avec une maladie établie = durée de la maladie ≥ 6 mois et patients ayant reçu un traitement antérieur pour le PV Le test de Cochran-Mantel-Haenszel est utilisé pour la valeur de p.				

L'analyse de tous les paramètres secondaires (y compris la dose cumulative de corticoïdes oraux, le nombre total de poussées de la maladie et l'effet sur la qualité de vie, mesuré par l'indice de qualité de vie en dermatologie « Dermatology Life Quality Index ») a confirmé que les résultats de MabThera par rapport au MMF étaient statistiquement significatifs. La multiplicité des tests sur les paramètres secondaires de l'étude a été contrôlée.

Exposition aux corticoïdes
La dose cumulée de corticoïdes oraux était significativement inférieure chez les patients traités par MabThera. La dose médiane (min, max) cumulée de prednisone à la Semaine 52 était de 2775 mg (450, 22180) dans le groupe MabThera, comparée à 4005 mg (900, 19920) dans le groupe MMF (p = 0,0005).

Poussée de la maladie
Le nombre total de poussées de la maladie était significativement inférieur chez les patients traités par MabThera comparé au MMF (6 contre 44, p <0,0001) et il y avait moins de patients présentant au moins une poussée (8,1% contre 41,3%).

Évaluations biologiques
À la semaine 52, un total de 20/63 (31,7%) des patients PV traités par MabThera étaient positifs pour l'ADA (19 induits par le traitement et 1 augmenté par le traitement). La présence d'ADAs n'a eu aucun effet négatif apparent sur la tolérance ou l'efficacité lors de l'étude 2 dans le PV.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Lymphomes non-hodgkiniens chez l'adulte

A partir d'une étude pharmacocinétique d'une population de patients atteints d'un lymphome non-hodgkinien (n=298) ayant reçu en perfusion unique ou répétée MabThera seul ou en association avec une chimiothérapie « CHOP » (les doses administrées de MabThera allant de 100 à 500 mg/m^2), la clairance non spécifique (CL_1), la clairance spécifique(CL_2), probablement fonction des lymphocytes B ou de la masse tumorale, et le volume de distribution du compartiment central (V_1) ont été estimés respectivement à 0,14 L/jour, 0,59 L/jour et 2,7 L. La demi-vie médiane d'élimination terminale estimée de MabThera était de 22 jours (valeurs extrêmes, 6,1 à 52 jours). Le taux initial de cellules CD19-positives et la taille des lésions tumorales mesurables ont contribué à la variabilité de la CL_2 de MabThera, d'après les données issues de 161 patients ayant reçu 375 mg/m^2 en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant 4 semaines. Les patients ayant un nombre plus élevé de cellules CD19-positives ou avec une masse tumorale de taille plus importante avaient une CL_2 plus élevée. Cependant, une grande part de la variabilité inter-individuelle de la CL_2 persistait après correction du nombre de cellules CD-19 positives et de la taille des lésions tumorales. V_1 variait en fonction de la surface corporelle et de la chimiothérapie « CHOP ». Cette variabilité de V_1 (27,1 % et 19,0 %) liée respectivement à la surface corporelle (1,53 à 2,32 m^2) et à l'association à une chimiothérapie « CHOP » a été relativement faible. L'âge, le sexe, la race et l'état général selon le score OMS ne modifiaient pas la pharmacocinétique de MabThera. Cette analyse suggère que l'ajustement des doses de MabThera en fonction des différentes covariables testées ne devrait pas entraîner une diminution significative de la variabilité pharmacocinétique.

La C_{max} moyenne après la quatrième perfusion de MabThera, administré en perfusion intraveineuse à la dose de 375 mg/m^2 une fois par semaine pendant 4 semaines chez 203 patients atteints d'un lymphome non-hodgkinien non précédemment traité par MabThera, a été de 486 µg/ml (valeurs extrêmes, 77,5 à 996,6 µg/mL). Le rituximab a été détecté dans le sérum des patients 3 à 6 mois après la fin du dernier traitement.

Lors de l'administration de MabThera à la dose de 375 mg/m^2 en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant 8 semaines à 37 patients atteints d'un lymphome non-hodgkinien, la C_{max} moyenne a augmenté après chaque perfusion, à partir d'une valeur moyenne de 243 µg/mL (valeurs extrêmes, 16 à 582 µg/mL) après la première perfusion jusqu'à 550 µg/mL (valeurs extrêmes, 171 à 1177 µg/mL) après la huitième perfusion.

Le profil pharmacocinétique de MabThera administré en 6 perfusions de 375 mg/m^2 en association à 6 cycles de chimiothérapie « CHOP » a été similaire à celui observé avec MabThera seul.

LDGCB/LB/LA-B/LB-like pédiatriques

Dans l'étude clinique en pédiatrie dans le/la LDGCB/LB/LA-B/LB-like, la PK a été étudiée dans une sous-population de 35 patients âgés de 3 ans et plus. La PK a été comparable entre les deux groupes d'âge (≥ 3 ans à < 12 ans *versus* ≥ 12 ans à < 18 ans). Après deux perfusions IV de MabThera de 375 mg/m^2 au cours de chacun des deux cycles d'induction (cycles 1 et 2) suivies d'une perfusion IV de MabThera de 375 mg/m^2 au cours de chacun des cycles de consolidation (cycles 3 et 4), la concentration maximale a été la plus élevée après la quatrième perfusion (cycle 2), avec une moyenne géométrique de 347 µg/mL, suivie de concentrations maximales moyennes géométriques plus faibles (cycle 4 : 247 µg/mL). Avec ce schéma posologique, les concentrations résiduelles ont été maintenues (moyennes géométriques : 41,8 µg/mL (avant la dose du cycle 2 ; après 1 cycle), 67,7 µg/mL (avant la dose du cycle 3, après 2 cycles) et 58,5 µg/mL (avant la dose du cycle 4, après 3 cycles)). La demi-vie d'élimination médiane chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus a été de 26 jours.

Les caractéristiques PK de MabThera chez les patients pédiatriques présentant un(e) LDGCB/LB/LA-B/LB-like ont été similaires à celles observées chez les patients adultes atteints de LNH.

On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique chez les patients âgés de ≥ 6 mois à < 3 ans. Cependant, les estimations des paramètres pharmacocinétiques de cette population justifient une exposition systémique comparable (AUC, $C_{résiduelle}$) par rapport au groupe d'âge de ≥ 3 ans (Tableau 24). Une taille initiale de tumeur plus petite est associée à une exposition plus grande car la clairance temps-dépendant est plus faible. Cependant, les expositions systémiques affectées par des tailles différentes de tumeurs restent dans un intervalle d'exposition qui était efficace et avait un profil de sécurité acceptable.

Tableau 24 Estimation des paramètres pharmacocinétiques suite à l'administration de rituximab chez les patients pédiatriques atteints d'un(e) LDGCB/LB/LA-B/LB-like

Groupes d'âge	**≥ 6 mois à < 3 ans**	**≥ 3 à < 12 ans**	**≥ 12 à < 18 ans**
$C_{résiduelle}$ (µg/mL)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
$AUC_{cycles\ 1-4}$ (µg*jour/mL)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Les résultats sont présentés en valeurs médianes (min-max) ; $C_{résiduelle}$ avant la dose du Cycle 4

Leucémie lymphoïde chronique

MabThera a été administré en perfusion intraveineuse à la posologie de 375 mg/m^2 pour le premier cycle, puis augmentée à 500 mg/m^2 pour chacun des 5 cycles suivants, en association à la fludarabine et cyclophosphamide chez les patients atteints de LLC. La C_{max} moyenne (N=15) a été de 408 µg/mL (valeurs extrêmes, 97 à 764 µg/mL) après la cinquième perfusion de 500 mg/m^2 et la demi-vie terminale moyenne a été de 32 jours (valeurs extrêmes, 14 à 62 jours).

Polyarthrite rhumatoïde

Après deux perfusions IV de 1000 mg de MabThera effectuées à 14 jours d'intervalle, la demi-vie terminale moyenne était de 20,8 jours (8,58 à 35,9 jours), la clairance systémique moyenne était de 0,23 L/jour (0,091 à 0,67 L/jour), et le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre était de 4,6 L (1,7 à 7,51 L). L'analyse de pharmacocinétique de population effectuée sur les mêmes données a conduit à des valeurs moyennes similaires pour la clairance systémique et la demi-vie, c'est-à-dire respectivement 0,26 L/jour et 20,4 jours. Cette analyse a également révélé que la surface corporelle et le sexe constituaient les covariables les plus importantes pour expliquer la variabilité inter-individuelle des paramètres pharmacocinétiques. Après ajustement par rapport à la surface corporelle, les sujets de sexe masculin avaient un volume de distribution plus important et une clairance plus rapide que les sujets de sexe féminin. Ces différences pharmacocinétiques liées au sexe ne sont pas considérées comme cliniquement significatives et ne nécessitent donc aucune adaptation posologique. On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

La pharmacocinétique du rituximab a été évaluée après deux administrations IV de 500 mg et 1000 mg au jour 1 et 15 dans quatre études. Pour toutes les études, et dans la limite des doses étudiées, la pharmacocinétique du rituximab a été dose-dépendante. Après la première perfusion, la C_{max} moyenne sérique du rituximab variait de 157 à 171 µg/mL à la dose 2 x 500 mg, et de 298 à 341 µg/mL à la dose 2 x 1000 mg. Après la deuxième perfusion, la C_{max} moyenne variait entre 183 et 198 µg/mL à la dose 2 x 500 mg, et de 355 à 404 µg/mL à la dose 2 x 1000 mg. La demi-vie d'élimination terminale moyenne variait de 15 à 16 jours à la dose 2 x 500 mg, et de 17 à 21 jours à la dose 2 x 1000 mg. La C_{max} moyenne était 16 à 19% plus élevée après la deuxième perfusion qu'après la première pour les 2 doses.

La pharmacocinétique du rituximab a été évaluée après deux administrations IV de 500 mg et de 1000 mg lors du deuxième cycle de traitement. La C_{max} moyenne sérique du rituximab après la première perfusion variait de 170 à 175 µg/mL à la dose 2 x 500 mg, et de 317 à 370 µg/mL à la dose 2 x 1000 mg. La C_{max} après la deuxième perfusion a été de 207 µg/mL à la dose 2 x 500 mg, et variait de 377 à 386 µg/mL à la dose 2 x 1000 mg. La demi-vie d'élimination terminale moyenne après la deuxième perfusion du deuxième cycle de traitement, était de 19 jours à la dose 2 x 500 mg, et variait de 21 à 22 jours à la dose 2 x 1000 mg. Les paramètres pharmacocinétiques du rituximab ont été comparables sur les deux cycles de traitement.

Après le même schéma posologique (2 x 1000 mg, I.V., à 2 semaines d'intervalle), les paramètres pharmacocinétiques des patients ayant une réponse inadéquate aux anti-TNF étaient comparables, avec une concentration sérique maximale moyenne de 369 µg/mL et une demi-vie terminale moyenne de 19,2 jours.

Granulomatose avec polyangéite (GPA) et polyangéite microscopique (PAM)

Population adulte

Sur la base de l'analyse des données pharmacocinétiques de population recueillies chez 97 patients atteints de granulomatose avec polyangéite et

de polyangéite microscopique ayant reçu quatre doses de MabThera à 375 mg/m² une fois par semaine, la demi-vie d'élimination terminale médiane estimée a été de 23 jours (comprise entre 9 et 49 jours). La clairance moyenne et le volume de distribution du rituximab ont été respectivement de 0,313 l/jour (comprise entre 0,116 et 0,726 l/jour) et de 4,50 l (compris entre 2,25 et 7,39 l). La concentration maximale durant les 180 premiers jours (C_{max}), la concentration minimale au Jour180 (C180) et l'aire cumulée sous la courbe sur 180 jours (AUC180) étaient respectivement de (médiane [intervalle]) 372,6 (252,3-533,5) µg/mL, 2,1 (0-29,3) µg/mL et 10302 (3653-21874) µg/mL*jour. Les paramètres pharmacocinétiques du rituximab chez les patients adultes atteints de GPA et de PAM apparaissent similaires à ceux observés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Population pédiatrique

D'après une analyse pharmacocinétique de population chez 25 enfants (6-17 ans) atteints de GPA et PAM ayant reçu quatre doses de MabThera à 375 mg/m² une fois par semaine, la demi-vie d'élimination terminale médiane estimée était de 22 jours (intervalle de 11 à 42 jours). La clairance moyenne du rituximab et son volume de distribution étaient respectivement de 0,221 L/jour (intervalle de 0,0996 à 0,381 L/jour) et de 2,27 L (intervalle de 1,43 à 3,17 L). La concentration maximale durant les 180 premiers jours (C_{max}), la concentration minimale au Jour180 (C180) et l'aire cumulée sous la courbe sur 180 jours (AUC180) étaient respectivement de (médiane [intervalle]) 382,8 (270,6-513,6) µg/mL, 0,9 (0-17,7) µg/mL et 9787 (4838-20446) µg/mL*jour. Les paramètres pharmacocinétiques du rituximab chez les patients pédiatriques atteints de GPA ou PAM étaient similaires à ceux observés chez les adultes atteints de GPA et PAM, après avoir pris en compte l'effet de la surface corporelle sur la clairance et le volume de distribution.

Pemphigus vulgaris

Les paramètres pharmacocinétiques chez les patients PV adultes recevant MabThera 1000 mg aux Jours 1,15,168 et 182 sont résumés dans le tableau 25.

Tableau 25 Pharmacocinétique de population chez les patients PV adultes de l'étude 2 dans le PV

Paramètre PK	Cycle de perfusion	
	1er cycle de 1000 mg Jour 1 et Jour 15 N=67	2nd cycle de 1000 mg Jour 168 et Jour 182 N=67
Demi-vie d'élimination terminale (jours) Médiane (Intervalle)	21,0 (9,3-36,2)	26,5 (16,4-42,8)
Clairance (L/ jour) Moyenne (Intervalle)	391 (159-1510)	247 (128-454)
Volume de distribution central (L) Moyenne (Intervalle)	3,52 (2,48-5,22)	3,52 (2,48-5,22)

Après les 2 premières administrations du rituximab (au Jour 1 et Jour 15 du cycle 1), les paramètres pharmacocinétiques du rituximab chez les patients PV étaient similaires à ceux des patients présentant une GPA/PAM, et à ceux présentant une PR. Après les deux dernières administrations du rituximab (au Jour 168 et Jour 182 du cycle 2), la clairance du rituximab a diminué tandis que le volume de distribution central restait inchangé.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le rituximab s'est révélé hautement spécifique de l'antigène CD20 des lymphocytes B. Les études de toxicité chez le singe cynomolgus n'ont révélé aucun autre effet que la diminution pharmacologique prévue du nombre des lymphocytes B dans le sang circulant et les tissus lymphoïdes.

Des études de toxicité sur le développement ont été effectuées chez le singe cynomolgus à des doses atteignant 100 mg/kg (traitement les 20 à 50ème jours de la gestation) et n'ont révélé aucune fœtotoxicité imputable au rituximab. On a cependant observé, dans les organes lymphoïdes des fœtus, une déplétion pharmacologique en lymphocytes B dépendant de la dose ; cette déplétion persistait après la naissance et s'accompagnait d'une diminution des taux d'IgG chez le nouveau-né animal. Chez ces animaux, les numérations des lymphocytes B se sont normalisées dans les 6 mois suivant la naissance et n'ont pas interféré sur la réaction à la vaccination.

Les tests standards de recherche du pouvoir mutagène n'ont pas été effectués, car ils ne peuvent pas s'appliquer à cette molécule.
Il n'a pas été effectué d'étude à long terme chez l'animal pour déterminer le pouvoir carcinogène du rituximab.
Aucune étude spécifique n'a été réalisée pour déterminer les effets du rituximab sur la fertilité. D'une manière générale, les études de toxicité réalisées chez le singe cynomolgus n'ont mis en évidence aucun effet délétère sur les organes de la reproduction chez les mâles ou les femelles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate de sodium (E331)
Polysorbate 80 (E433)
Chlorure de sodium
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) (E524)
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) (E507)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Il n'a pas été observé d'incompatibilité entre MabThera et les poches et tubulures de perfusion en chlorure de polyvinyle ou en polyéthylène.

6.3 Durée de conservation

Flacon fermé
3 ans

Après dilution

- Après dilution aseptique dans une solution de chlorure de sodium

Après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, la solution pour perfusion de MabThera est physiquement et chimiquement stable pendant 30 jours entre 2°C et 8°C et pendant 24 heures supplémentaires à une température ≤ 30°C.

- Après dilution aseptique dans une solution de D-glucose

Après dilution dans une solution de D-glucose à 5 %, la solution pour perfusion de MabThera est physiquement et chimiquement stable pendant 24 heures entre 2°C et 8°C et, pendant 12 heures supplémentaires à température ambiante.

Sur le plan microbiologique, la solution diluée pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation jusqu'à l'emploi sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, à moins que la dilution n'ait été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

MabThera 100 mg solution à diluer pour perfusion
Flacons en verre incolore de type I avec bouchon en caoutchouc butyl, contenant 100 mg de rituximab dans 10 mL. Boîte de 2 flacons.

MabThera 500 mg solution à diluer pour perfusion
Flacons en verre incolore de type I avec bouchon en caoutchouc butyl, contenant 500 mg de rituximab dans 50 mL. Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

MabThera est conditionné en flacons stériles à usage unique, apyrogènes et sans conservateur.

Utiliser une seringue et une aiguille stériles pour préparer MabThera. Prélever de façon aseptique la quantité nécessaire de MabThera et diluer MabThera dans une poche à perfusion contenant une solution aqueuse apyrogène et stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de D-glucose à 5 % afin d'obtenir une concentration comprise entre 1 et 4 mg/mL. Pour mélanger la solution, retourner doucement la poche de manière à éviter la formation de mousse. Prendre les précautions nécessaires pour assurer la stérilité de la solution préparée. Le produit ne comportant ni conservateur antimicrobien ni agent bactériostatique, les manipulations doivent se faire de manière aseptique. Avant toute administration, les médicaments destinés à la voie parentérale doivent faire l'objet d'un examen visuel à la recherche de particules ou d'un changement de couleur.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MabThera 100 mg solution à diluer pour perfusion
EU/1/98/067/001

MabThera 500 mg solution à diluer pour perfusion
EU/1/98/067/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 2 juin 1998
Date du dernier renouvellement : 20 mai 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

16 août 2023

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/