

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MabThera 1 600 mg solution pour injection sous-cutanée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 120 mg de rituximab.

Chaque flacon contient 1 600 mg/13,4 mL 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 viraux spécifiques.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Liquide limpide à opalescent, incolore à jaunâtre. Le pH de la solution est compris entre 5,2 et 5,8 et son osmolalité se situe entre 300 et 400 mOsmol/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

MabThera est indiqué chez les patients adultes en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (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.

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).

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.

Posologie

La dose recommandée de MabThera en formulation sous-cutanée utilisée chez des patients adultes consiste en l'injection sous-cutanée d'une dose fixe de 1 600 mg, quelle que soit la surface corporelle du patient.

Avant de commencer les injections sous-cutanées de MabThera, tous les patients doivent toujours recevoir auparavant une dose complète de MabThera par perfusion intraveineuse, en utilisant la formulation intraveineuse de MabThera (voir rubrique 4.4).

Si les patients n'ont pas été en mesure de recevoir une perfusion intraveineuse complète de MabThera avant le changement de formulation, ils doivent continuer les cycles ultérieurs avec la formulation intraveineuse de MabThera jusqu'à ce qu'une dose intraveineuse complète puisse être administrée avec succès.

Par conséquent, le passage à la formulation sous-cutanée de MabThera ne peut survenir qu'à partir du deuxième cycle ou des cycles ultérieurs de traitement.

Il est important de vérifier les étiquettes des médicaments afin de s'assurer que la formulation (intraveineuse ou sous-cutanée) et le dosage appropriés sont administrés au patient, conformément à la prescription.

MabThera en formulation sous-cutanée n'est pas destiné à une administration intraveineuse et doit être uniquement administré par injection sous-cutanée. Le dosage de 1 600 mg est destiné à une utilisation sous-cutanée uniquement dans la LLC.

Un traitement prophylactique par une hydratation appropriée et une administration d'uricosostatiques 48 heures avant l'instauration du traitement est recommandé chez les patients atteints de LLC afin de réduire le risque de syndrome de lyse tumorale. Chez les patients ayant un nombre de lymphocytes $> 25 \times 10^9/l$, une prémédication par 100 mg de prednisonne/prednisolone par voie intraveineuse est recommandée peu avant l'administration de MabThera, afin de réduire le risque de réaction aiguë liée à la perfusion et/ou de syndrome de relargage des cytokines et leur sévérité.

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/m² de surface corporelle, administrés à J0 du premier cycle de traitement, suivis d'une injection d'une dose fixe de 1 600 mg de MabThera en formulation sous-cutanée par cycle, à J1 de chaque cycle suivant (durée totale : six cycles). La chimiothérapie doit être administrée après l'administration de MabThera.

Ajustements posologiques en cours de traitement

Aucune réduction posologique de MabThera n'est recommandée. Lorsque MabThera est administré en association à une chimiothérapie, les réductions posologiques standard applicables aux médicaments chimiothérapeutiques doivent être appliquées (voir rubrique 4.8).

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de MabThera chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients âgés

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

Mode d'administration

Injection sous-cutanée

MabThera 1 600 mg en formulation sous-cutanée doit être administré uniquement par injection sous-cutanée, pendant environ sept minutes. L'aiguille utilisée pour l'injection hypodermique doit être fixée à la seringue immédiatement avant l'administration afin d'éviter une obturation éventuelle de l'aiguille.

La formulation sous-cutanée de MabThera doit être injectée par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale, et jamais dans des zones cutanées présentant une rougeur, un hématome, une douleur à la palpation, une induration ni dans les zones présentant des grains de beauté ou des cicatrices.

Aucune donnée n'est disponible sur la réalisation de l'injection dans d'autres endroits du corps, par conséquent les injections devront être limitées à la paroi abdominale.

Au cours du traitement par MabThera en formulation sous-cutanée, les autres médicaments pour administration sous-cutanée devront préférentiellement être injectés dans d'autres endroits.

Si une injection est interrompue, elle peut être reprise au même endroit ou une autre localisation peut également être utilisée le cas échéant.

Administration d'une perfusion intraveineuse

Veillez vous référer au Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de MabThera 100 mg et 500 mg, solution à diluer pour perfusion, pour des informations sur la posologie et le mode d'administration.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou aux protéines d'origine murine, à la hyaluronidase 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.

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.

Les informations fournies dans la rubrique 4.4 concernent l'utilisation de MabThera formulation sous-cutanée dans les indications autorisées : *traitement des lymphomes non hodgkiniens* (dosage 1 400 mg) et *traitement de la leucémie lymphoïde chronique* (dosage 1 600 mg). Pour les informations concernant les autres indications, veuillez vous référer au RCP de MabThera formulation intraveineuse.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

L'utilisation de MabThera peut être associée à une majoration du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). 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.

Réactions liées à l'administration/à la perfusion

MabThera est associé à des réactions liées à la perfusion/administration, 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 œdèmes de Quincke. 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 $> 25 \times 10^9/l$.

L'administration intraveineuse de protéines peut provoquer des réactions anaphylactiques 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 d'hypersensibilité 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 de donner du MabThera.

Des réactions liées à la perfusion de tout type ont été observées chez 77% des patients traités par MabThera en formulation intraveineuse (incluant le syndrome de relargage de cytokines, accompagnées par une hypotension et 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.

Des réactions liées à l'administration ont été observées chez jusqu'à 50 % des patients traités par MabThera en formulation sous-cutanée au cours des études cliniques. Les réactions survenant dans les 24 heures suivant l'injection sous-cutanée se sont manifestées principalement par un érythème, un prurit, une éruption cutanée et des réactions au site d'injection, telles que douleur, gonflement et rougeur, et ont généralement été d'intensité légère ou modérée (grade 1 ou 2) et de nature transitoire (voir rubrique 4.8).

Les réactions cutanées locales ont été très fréquentes chez les patients recevant MabThera par voie sous-cutanée au cours des études cliniques. Les symptômes comprenaient : douleur, gonflement, induration, hémorragie, érythème, prurit et éruption cutanée (voir rubrique 4.8). Certaines réactions cutanées locales sont survenues plus de 24 heures après l'administration sous-cutanée de MabThera. La majorité des réactions cutanées locales observées après l'administration de MabThera en formulation sous-cutanée ont été d'intensité légère ou modérée, et se sont résolues sans traitement spécifique.

Avant de commencer les injections sous-cutanées de MabThera, tous les patients doivent toujours recevoir une dose complète de MabThera en perfusion intraveineuse, en utilisant la formulation intraveineuse de MabThera. Le risque le plus élevé de présenter une réaction liée à l'administration est généralement observé au cours du premier cycle. Commencer le traitement avec MabThera en perfusion intraveineuse permet de mieux gérer les réactions liées à l'administration, en ralentissant ou en interrompant la perfusion intraveineuse.

Si des patients ne sont pas en mesure de recevoir une dose complète de MabThera en perfusion intraveineuse avant le changement pour la formulation sous-cutanée, ils doivent continuer les cycles ultérieurs avec la formulation intraveineuse de MabThera jusqu'à ce qu'une dose intraveineuse complète ait été administrée avec succès. Par conséquent, le passage à la formulation sous-cutanée de MabThera ne pourra être mis en œuvre qu'à partir du deuxième cycle de traitement.

Comme avec la formulation intraveineuse, la formulation sous-cutanée de MabThera doit être administrée dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation sont immédiatement disponibles, et sous l'étroite surveillance d'un professionnel de santé expérimenté. Une prémédication composée d'un analgésique et d'un antipyrétique ainsi que d'un antihistaminique doit toujours être administrée avant chaque dose de MabThera en formulation sous-cutanée. Une prémédication par les glucocorticoïdes doit également être envisagée.

Les patients doivent être surveillés pendant au moins 15 minutes après l'administration sous-cutanée de MabThera. Une période plus longue peut être appropriée chez les patients exposés à un risque majoré de réactions d'hypersensibilité.

Il doit être indiqué aux patients de contacter immédiatement leur médecin traitant si des symptômes suggérant une hypersensibilité sévère ou un syndrome de relargage des cytokines sont observés à tout moment après l'administration du médicament.

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 $< 75 \times 10^9/L$, car l'expérience clinique dans cette population est limitée. La formulation intraveineuse de MabThera a été utilisée 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 en formulation intraveineuse, 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 LEMP ont été rapportés lors de l'utilisation de MabThera en formulation intraveineuse administré dans la LLC après sa mise sur le marché (voir rubrique 4.8). La majorité des patients avait reçu du rituximab 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 atteints d'un lymphome non-hodgkinien de bas grade en rechute, qui ont reçu la formulation intraveineuse de 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 69 %, 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, et 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.

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.

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.

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 ou la hyaluronidase recombinante humaine (rHuPH20) 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

Les informations fournies dans cette rubrique concernent l'utilisation de MabThera en oncologie. Pour des informations concernant les indications auto-immunes, veuillez vous référer au RCP de MabThera en formulation intraveineuse.

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Au cours du programme de développement, le profil de tolérance de MabThera en formulation sous-cutanée a été comparable à celui de la formulation intraveineuse, à l'exception des réactions cutanées locales. Les réactions cutanées locales, incluant les réactions au site d'injection, ont été très fréquentes chez les patients recevant MabThera en formulation sous-cutanée. Dans l'essai de phase 3 SABRINA (BO22334) dans le LNH, des réactions cutanées locales ont été rapportées chez jusqu'à 20 % des patients recevant MabThera sous-cutané. Les réactions cutanées locales les plus fréquentes dans le bras MabThera sous-cutané étaient : érythème au site d'injection (13%), douleur au site d'injection (7%), et œdème au site d'injection (4%). Les événements observés après une administration sous-cutanée ont été d'intensité légère ou modérée, à l'exception d'un patient ayant présenté une réaction cutanée locale d'intensité de Grade 3 (éruption au site d'injection) après la première administration sous-cutanée de MabThera (Cycle 2). Les réactions cutanées locales de tous grades rapportées dans le bras MabThera sous-cutané ont été plus fréquentes au cours du premier cycle sous-cutané (Cycle 2), suivi du second, avec une diminution de l'incidence avec les injections suivantes. Des événements semblables ont été observés dans l'étude SAWYER (BO25341) dans la LLC et ont été rapportés chez au maximum 42 % des patients dans le bras MabThera sous-cutané. Les réactions locales cutanées les plus fréquentes ont été les suivantes : érythème au site d'injection (26 %), douleur au site d'injection (16 %) et gonflement au site d'injection (5 %). Deux patients de l'étude SAWYER ont présenté des réactions locales cutanées de grade 3 (érythème au site d'injection, douleur au site d'injection et gonflement au site d'injection).

Effets indésirables rapportés avec l'utilisation de MabThera en formulation sous-cutanée

Le risque de réactions aiguës liées à l'administration associées à la formulation sous-cutanée de MabThera a été évalué au cours de trois études cliniques : SparkThera et SABRINA (les deux dans le LNH) et l'étude SAWYER dans la LLC. Au cours de l'étude SABRINA, des réactions sévères liées à l'administration (grade ≥ 3) ont été rapportées chez deux patients (2%) après l'administration de MabThera en formulation sous-cutanée. Ces événements de grade 3 étaient une éruption au site d'injection et une sécheresse buccale. Au cours de l'étude SparkThera, aucune réaction sévère liée à l'administration n'a été observée. Dans l'étude BO25341 (SAWYER), des réactions sévères liées à l'administration (grade ≥ 3) ont été rapportées chez quatre patients (5 %) après l'administration sous-cutanée de MabThera. Ces événements étaient une thrombopénie de grade 4 et une anxiété, un érythème au site d'injection et une urticaire de grade 3.

Effets indésirables rapportés au cours de l'utilisation de MabThera en formulation intraveineuse

Expérience dans le lymphome non-hodgkinien et dans la leucémie lymphoïde chronique

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 réactions liées à la perfusion, 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 réactions liées à la perfusion (incluant le syndrome de relargage des cytokines, le syndrome de lyse tumorale), voir rubrique 4.4.
- des infections, voir rubrique 4.4.
- des troubles 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).

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec MabThera seul ou en association avec des chimiothérapies sont résumées dans le Tableau 1. Les fréquences sont définies comme très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ 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 « non connue ».

Liste tabulée des effets indésirables

Tableau 1 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
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		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 , œdème de Quincke	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 (\geq au grade 3 des Critères communs de toxicité 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 ayant porté sur MabThera en formulation intraveineuse, 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, œdème de Quincke, 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 intraveineuses ultérieures pour atteindre moins de 1 % au huitième cycle 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 zoonoses ont été rapportées 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 (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 des 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 pancytopenie 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 avec MabThera en formulation intraveineuse 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 $1 \times 10^9/l$ entre les 24^{ème} et 42^{ème} jours suivant la dernière perfusion) ou ayant un délai de survenue tardif (défini par un nombre de neutrophiles inférieur à $1 \times 10^9/l$ 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 effets cardio-vasculaires ont été rapportés 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), quatre 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).

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.

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.notifierunefetindesirable.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

Une expérience limitée sur l'administration de doses supérieures à la posologie autorisée de MabThera en formulation intraveineuse est disponible 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 les 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.

Trois patients dans l'essai SABRINA (BO22334) dans le LNH avec la formulation sous-cutanée de MabThera, ont reçu par inadvertance une administration de la formulation sous-cutanée par voie intraveineuse jusqu'à une dose maximale de rituximab de 2780 mg sans effet indésirable. Les patients qui font l'objet d'un surdosage ou d'une erreur médicamenteuse avec MabThera doivent être étroitement surveillés.

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 : antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, code ATC : L01XC02

MabThera en formulation sous-cutanée contient la hyaluronidase recombinante humaine (rHuPH20), une enzyme utilisée pour augmenter la diffusion et l'absorption des substances co-administrées simultanément par voie sous-cutanée.

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 Fc γ 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 24^{ème} semaine et la majorité des patients présente des signes de repopulation à la 40^{ème} semaine, que MabThera soit administré en monothérapie ou en association au méthotrexate.

Expérience clinique avec MabThera en formulation sous-cutanée dans la leucémie lymphoïde chronique

Une étude de phase Ib en 2 parties, multicentrique, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles (SAWYER BO25341), a été menée chez des patients atteints de LLC non précédemment traités, afin d'évaluer la non-infériorité du profil pharmacocinétique, ainsi que l'efficacité et la tolérance de MabThera en formulation sous-cutanée en association avec une chimiothérapie.

L'objectif de la première partie était de sélectionner une dose de MabThera en formulation sous-cutanée qui permettrait d'obtenir des concentrations plasmatiques résiduelles $C_{résiduelle}$ de MabThera comparables à celles de MabThera en formulation intraveineuse. Un total de 64 patients atteints de LLC a été inclus dans l'étude à n'importe quel moment avant le cycle 5 du traitement par MabThera en formulation intraveineuse en association avec une chimiothérapie. La dose de 1 600 mg de MabThera en formulation sous-cutanée a été sélectionnée pour la deuxième partie de l'étude.

L'objectif de la deuxième partie était d'établir la non-infériorité des concentrations plasmatiques résiduelles $C_{résiduelle}$ observées avec la dose sous-cutanée sélectionnée de MabThera et la dose intraveineuse de référence de MabThera.

Un total de 176 patients atteints de LLC a été randomisé dans les deux groupes de traitement suivants :

- MabThera sous-cutané (n = 88) : premier cycle de MabThera intraveineux 375 mg/m² en association avec une chimiothérapie suivi de cycles ultérieurs (2-6) de MabThera sous-cutané 1 600 mg en association avec une chimiothérapie.
- MabThera intraveineux (n = 88) : premier cycle de MabThera intraveineux 375 mg/m² en association avec une chimiothérapie suivi d'un maximum de 5 cycles de MabThera intraveineux 500 mg/m² en association avec une chimiothérapie.

Les taux de réponses de l'analyse de 176 patients dans la partie 2 de SAYWER sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 Résultats d'efficacité de SAWYER (BO25341) (Population en Intention de Traiter)

		Partie 2 N = 176	
		Rituximab formulation intraveineuse (n = 88)	Rituximab formulation sous-cutanée (n = 88)
ORR ^a	Estimation ponctuelle	80,7% (n = 71)	85,2% (n = 75)
	IC à 95%	[70,9% ; 88,3%]	[76,1% ; 91,9%]
CRR ^a	Estimation ponctuelle	31,8% (n = 28)	27,3% (n = 24)
	IC à 95%	[22,3% ; 42,6%]	[18,3% ; 37,8%]
PFS ^b	Proportion d'événement de survie sans progression	42,0% (n = 37)	34,1% (n = 30)
	IC à 95%	0,76 [0,47% ; 1,23%]	

ORR – Taux de réponse globale

CRR – Taux de réponse complète

PFS – Survie sans progression (proportion avec événement, progression/rechute de la maladie ou décès quelle qu'en soit la cause)

^a – à la visite de suivi à 3 mois (Partie 2)

^b – lors de l'analyse finale (suivi médian à 53 mois)

L'ensemble de ces résultats confirme que MabThera 1 600 mg en formulation sous-cutanée a un rapport bénéfice/risque comparable à celui de MabThera 500 mg/m² en formulation intraveineuse.

Immunogénicité

Les données provenant du programme de développement de MabThera en formulation sous-cutanée indiquent que la formation d'anticorps anti-rituximab après une administration sous-cutanée a été comparable avec celle observée après l'administration intraveineuse. Dans l'étude BO25341 (SAWYER), l'incidence des anticorps anti-rituximab induits/augmentés par le traitement a été comparable dans les deux bras de traitement : 15 % en utilisation intraveineuse vs. 12 % en utilisation sous-cutanée. L'incidence des anticorps anti-rHuPH20 induits/augmentés par le traitement, mesurés uniquement chez les patients du bras sous-cutané, a été de 12 %. Aucun des patients positifs pour les anticorps anti-rHuPH20 ne s'est avéré positif pour les anticorps neutralisants.

La pertinence clinique du développement des anticorps anti-rituximab ou anti-rHuPH20 après le traitement par MabThera en formulation sous-cutanée n'a pas été établie.

La présence d'anticorps anti-rituximab ou anti-rHuPH20 n'a pas eu d'impact sur la tolérance, l'efficacité ou la pharmacocinétique de MabThera.

Expérience clinique avec MabThera, solution à diluer pour perfusion dans la 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 a été randomisé afin de recevoir soit une chimiothérapie FC (fludarabine 25 mg/m², cyclophosphamide 250 mg/m², 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/m² pendant le premier cycle, le jour précédant la chimiothérapie, puis à la posologie de 500 mg/m² 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 (Tableau 2a et 2b) et 552 patients (276 R-FC, 276 FC) pour l'étude LLC en rechute ou réfractaire (Tableau 3).

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 2a). 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 2b).

Tableau 2a 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 chi². 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 2b 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. Aucune donnée PK/clinique n'est disponible chez les patients ayant une maladie réfractaire ou en rechute.

Tableau 3 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 chi².

* : 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

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 LLC. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

MabThera a été administré à une dose fixe de 1 600 mg pendant 5 cycles par voie sous-cutanée à intervalles de 4 semaines, après un premier cycle de MabThera en formulation intraveineuse, chez des patients atteints de LLC non précédemment traités, en association avec une chimiothérapie (fludarabine et cyclophosphamide (FC)). La C_{max} de MabThera dans le sérum au cycle 6 a été plus faible dans le bras sous-cutané que dans le bras intraveineux, avec des moyennes géométriques (CV %) respectives de 202 (36,1) $\mu\text{g/ml}$ et de 280 (24,6) $\mu\text{g/ml}$, avec un rapport des moyennes géométriques résultant ($C_{max, SC}/C_{max, IV}$) de 0,719 (IC à 90 % : 0,653 ; 0,792).

La moyenne géométrique du T_{max} dans le groupe MabThera sous-cutané a été d'environ trois jours, tandis que le T_{max} dans le groupe MabThera intraveineux a été observé en fin de perfusion ou à l'arrêt de celle-ci. La moyenne géométrique de la $C_{résiduelle}$ (CV %) au cycle 5 (avant la dose du cycle 6) a été plus élevée dans le groupe MabThera sous-cutané que dans le groupe MabThera intraveineux : respectivement 97,5 $\mu\text{g/ml}$ (42,6) versus 61,5 $\mu\text{g/ml}$ (63,9), avec un rapport des moyennes géométriques ajusté résultant [IC à 90 %] de 1,53 [1,27-1,85]. De même, la moyenne géométrique de l'AUC (CV %) au cycle 6 a été plus élevée dans le groupe sous-cutané que dans le groupe intraveineux : respectivement 4088 $\mu\text{g}\cdot\text{jour/ml}$ (34,2) versus 3630 $\mu\text{g}\cdot\text{jour/ml}$ (32,8), avec un rapport des moyennes géométriques ajusté résultant [IC à 90 %] de 1,10 [0,98-1,24].

Une biodisponibilité absolue de 68,4% a été estimée sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population de l'étude BO25341 (SAWYER).

Distribution/Élimination

La demi-vie d'élimination estimée de MabThera 1 600 mg en formulation sous-cutanée est de 30 jours, la clairance estimée est de 0,22 L/jour et le volume de distribution du compartiment central est de 4,65L.

Populations particulières

Comme habituellement avec les anticorps monoclonaux, les paramètres pharmacocinétiques du rituximab dépendaient de la surface corporelle. Les paramètres de clairance et de volume de distribution ont augmenté avec la surface corporelle. De plus, le volume central était légèrement inférieur (9%) chez les femmes comparé à celui des hommes. Les paramètres d'absorption de la formulation sous-cutanée diminuaient avec l'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC). Les simulations conditionnelles résumant l'impact de la surface corporelle sur l'exposition au rituximab ont démontré que l'exposition au MabThera sous-cutané chez des sujets ayant des surfaces corporelles faibles ou élevées comparée à l'exposition au MabThera intraveineux chez des sujets ayant reçu une dose ajustée en fonction du poids corporel permettait de maintenir la $C_{résiduelle}$ et l'AUC_T pour tous les groupes de surface corporelle à un niveau n'étant pas inférieur à celui obtenu par voie intraveineuse, et ce malgré une plus grande variabilité de l'exposition ($C_{résiduelle}$ et l'AUC_T) au MabThera sous-cutané lors de l'administration de doses fixes. Ceci conduit à la même saturation de la cible indépendamment de la voie d'administration. Chez les sujets ayant un poids ≥ 90 kg, la valeur de la $C_{résiduelle}$ était identique lors d'une administration intraveineuse et sous-cutanée. Chez les sujets ayant un poids compris entre 60 et 90 kg ou < 60 kg, les moyennes de la $C_{résiduelle}$ après une administration intraveineuse ont été respectivement d'environ 16% et 34% inférieures à celles après administration sous-cutanée. De même, chez les sujets ayant une surface corporelle élevée (tertile supérieur), la valeur de la $C_{résiduelle}$ était identique lors d'une administration intraveineuse et sous-cutanée. Chez les sujets ayant une surface corporelle moyenne ou basse (tertile moyen ou bas) les moyennes de la $C_{résiduelle}$ après une administration intraveineuse ont été respectivement d'environ 12% et 26% inférieures à celles après administration sous-cutanée.

En plus de l'impact de la surface corporelle, la clairance temps-dépendant était plus élevée chez les sujets ayant une forte masse tumorale initiale, ce qui est cohérent avec l'élimination médiée par la cible. Une clairance temps-dépendant plus élevée chez les sujets ayant une forte masse tumorale conduirait à une plus faible exposition initiale et un temps plus long nécessaire pour obtenir la même exposition que chez les sujets ayant une masse tumorale plus faible.

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 50^{ème} jours de la gestation) et n'ont révélé aucune foetotoxicité 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 ou de la rHuPH20 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. En outre, aucun effet sur la qualité du sperme n'a été observé avec la rHuPH20.

Au cours d'études sur le développement embryo-fœtal chez la souris, la rHuPH20 a entraîné une réduction du poids des fœtus et une perte d'implantations à des expositions systémiques suffisamment supérieures à l'exposition thérapeutique chez l'homme.

Aucun élément n'a permis de démontrer une dysmorphogénèse (c'est-à-dire, une tératogénèse) résultant de l'exposition systémique à la rHuPH20.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hyaluronidase recombinante humaine (rHuPH20)
L-histidine
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
 α,α -tréhalose dihydrate
L-méthionine
Polysorbate 80 (E433)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Aucune incompatibilité n'a été observée entre MabThera en formulation sous-cutanée et le matériel des seringues en polypropylène ou en polycarbonate ou avec les aiguilles de transfert ou d'injection en acier inoxydable et avec les bouchons en cône Luer en polyéthylène.

6.3 Durée de conservation

Flacon fermé
3 ans

Après première ouverture

Une fois transférée du flacon dans la seringue, la solution de MabThera en formulation sous-cutanée est physiquement et chimiquement stable pendant 48 heures entre 2 °C et 8 °C, et pendant 8 heures supplémentaires à 30 °C à la lumière du jour diffuse.

Sur le plan microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la préparation doit être effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. Les durées et les conditions de conservation jusqu'à l'emploi sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À 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 après la première ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre incolore de type I avec bouchon en caoutchouc butyl et une capsule en aluminium et un disque amovible bleu en plastique, contenant 1 600 mg/13,4 mL de rituximab.

Chaque boîte contient un 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. Une étiquette autocollante détachable est présente sur les flacons, celle-ci précise le dosage, la voie d'administration et l'indication. Cette étiquette doit être détachée du flacon et collée sur la seringue avant son utilisation. Les points suivants doivent être strictement respectés concernant l'utilisation et l'élimination des seringues et des autres objets coupants médicaux :

- Les aiguilles et les seringues ne doivent jamais être réutilisées.
- Placer toutes les aiguilles et les seringues utilisées dans un récipient pour déchets coupants (récipient jetable antiperforation).

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

EU/1/98/067/004

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

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

10. DATE DE MISE À 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/>