

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MabThera 1400 mg soluzione per iniezione sottocutanea.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL contiene 120 mg di rituximab.

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

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

Posologia

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

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

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

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

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

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

Linfoma non-Hodgkin follicolare

Terapia di associazione

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

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

Terapia di mantenimento

- Linfoma follicolare precedentemente non trattato

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

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

- Linfoma follicolare recidivato/refrattario

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

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

Linfoma non-Hodgkin diffuso a grandi cellule B

MabThera deve essere impiegato in associazione a chemioterapia CHOP. La dose raccomandata è la seguente: primo ciclo, MabThera formulazione endovenosa 375 mg/m² di superficie corporea, seguito da cicli successivi con MabThera formulazione sottocutanea iniettato a una dose fissa di 1400 mg per ciclo. In totale: 8 cicli.

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

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

Aggiustamenti della dose durante il trattamento

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

Popolazioni particolari

Popolazione pediatrica

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

Anziani

Non è necessario attuare alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (> 65 anni).

Modo di somministrazione

Iniezioni sottocutanee:

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

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

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

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

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

Somministrazione mediante infusione endovenosa:

Per informazioni relative alle istruzioni posologiche e al modo di somministrazione, fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di MabThera 100 mg e 500 mg concentrato per soluzione per infusione.

4.3 Controindicazioni

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

Infezioni attive, severe(vedere paragrafo 4.4).

Pazienti in uno stato di severa immunocompromissione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

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

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

Leucoencefalopatia multifocale progressiva

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

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

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

Se un paziente sviluppa PML, la somministrazione di MabThera deve essere definitivamente interrotta.

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

Reazioni correlate alla somministrazione/infusione

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

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

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

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

L'insufficienza respiratoria acuta può essere accompagnata da eventi quali l'infiltrazione interstiziale polmonare o l'edema polmonare, visibili alla radiografia del torace. La sindrome si manifesta frequentemente entro una o due ore dall'inizio della prima infusione. I pazienti con anamnesi di insufficienza polmonare o con infiltrazione tumorale del polmone possono essere esposti a un rischio superiore di esiti negativi e devono essere trattati con maggiore cautela. Nei pazienti che sviluppano sindrome severa da rilascio di citochine l'infusione deve essere immediatamente interrotta (vedere paragrafo 4.2) e deve essere somministrato un trattamento sintomatico aggressivo. Poiché il miglioramento iniziale dei sintomi clinici può essere seguito da un peggioramento, questi pazienti devono essere monitorati attentamente fino alla risoluzione o all'esclusione della sindrome da lisi tumorale e dell'infiltrazione polmonare. L'ulteriore trattamento dei pazienti dopo la completa risoluzione di sintomi e segni ha raramente portato al ripetersi della sindrome severa da rilascio di citochine.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Patologie cardiache

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

Tossicità ematologiche

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

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

Infezioni

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

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

Casi di riattivazione di epatite B sono stati riportati in pazienti che hanno ricevuto MabThera formulazione endovenosa, incluse segnalazioni di epatite fulminante ad esito fatale. La maggior parte di questi pazienti era anche esposta a chemioterapia citotossica. Lo screening del virus dell'epatite B (HBV) deve essere effettuato in tutti i pazienti prima dell'inizio del trattamento con MabThera e dovrebbe almeno includere il dosaggio dell'HBsAg e dell'HBcAb. Questi test possono poi essere integrati con altri marcatori appropriati secondo le linee guida locali. I pazienti con infezione attiva di epatite B non devono essere trattati con MabThera. I pazienti con sierologia positiva per epatite B (sia HBsAg che HBcAb) devono essere valutati da un clinico epatologo e devono essere monitorati e seguiti secondo gli standard clinici locali per prevenire la riattivazione dell'epatite B.

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

Immunizzazione

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

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

Reazioni cutanee

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione maschile e femminile

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

Gravidanza

È noto che le immunoglobuline IgG oltrepassano la barriera placentare.

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

Allattamento

Dati limitati sull'escrezione di rituximab nel latte materno suggeriscono livelli molto bassi di rituximab nel latte (dose relativa per lattanti inferiore allo 0,4%). Pochi casi di follow-up di lattanti allattati con latte materno descrivono la crescita normale e lo sviluppo fino a 1 anno e mezza d'età. Tuttavia, poiché questi dati sono limitati e i risultati a lungo termine sui lattanti allattati con latte materno rimangono sconosciuti, l'allattamento non è raccomandato durante il trattamento con rituximab e in modo ottimale nei 12 mesi successivi al trattamento con rituximab.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

Reazioni avverse riportate nell'uso di MabThera formulazione sottocutanea

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

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

Reazioni avverse riportate nell'uso di MabThera formulazione endovenosa

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Elenco delle reazioni avverse sotto forma di tabella

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

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA | Molto comune | Comune | Non comune | Raro | Molto raro | Non nota |
|---|--|---|---|-------------------------------------|---|--|
| Infezioni e infestazioni | infezioni batteriche, infezioni virali, +bronchite | sepsi, +polmonite, +infezione febbrile, +herpes zoster, +infezioni del tratto respiratorio, infezioni fungine, infezioni a eziologia sconosciuta, +bronchite acuta, +sinusite, epatite B ¹ | | infezioni virali gravi ² | | |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | neutropenia, leucopenia, +neutropenia febbrile, +trombocitopenia | anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia | disturbi della coagulazione, anemia aplastica, anemia emolitica, linfadenopatia | | aumento transitorio nel siero del livello delle IgM ³ | neutropenia tardiva ³ |
| Disturbi del sistema immunitario | reazioni all'infusione ⁴ , angioedema | ipersensibilità | | anafilassi | sindrome da lisi tumorale, sindrome da rilascio di citochine ⁴ , malattia da siero | trombocitopenia acuta reversibile correlata all'infusione ⁴ |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | | iperglicemia, perdita di peso, edema periferico, edema facciale, aumento della LDH, ipocalcemia | | | | |
| Disturbi psichiatrici | | | depressione, nervosismo | | | |
| Patologie del sistema nervoso | | parestesia, ipoestesia, agitazione, insonnia, vasodilatazione, capogiro, ansia | disgeusia | | neuropatia periferica, paralisi del nervo facciale ⁵ | neuropatia dei nervi cranici, perdita di altri sensi ⁵ |
| Patologie dell'occhio | | disturbi della lacrimazione, congiuntivite | | | perdita severa della vista ⁵ | |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | | tinnito, otalgia | | | | perdita dell'udito ⁵ |

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA | Molto comune | Comune | Non comune | Raro | Molto raro | Non nota |
|--|-----------------------------|--|--|--|---|----------------------|
| Patologie cardiache | | +infarto del miocardio ^{4 e 6} , aritmia, +fibrillazione atriale, tachicardia, +disturbi cardiaci | +insufficienza del ventricolo sinistro, +tachicardia sopraventricolare, +tachicardia ventricolare, +angina, +ischemia miocardica, bradicardia | disordini cardiaci severi ^{4 e 6} | insufficienza cardiaca ^{4 e 6} | |
| Patologie vascolari | | ipertensione, ipotensione ortostatica, ipotensione | | | vasculite (soprattutto cutanea), vasculite leucocitoclastica | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | broncospasmo ⁴ , patologie respiratorie, dolore toracico, dispnea, incremento della tosse, rinite | asma, bronchiolite obliterante, disturbi polmonari, ipossia | pneumopatia interstiziale ⁷ | insufficienza respiratoria ⁴ | infiltrati polmonari |
| Patologie gastrointestinali | nausea | vomito, diarrea, dolore addominale, disfagia, stomatite, costipazione, dispepsia, anoressia, irritazione della gola | dilatazione addominale | | perforazione gastrointestinale ⁷ | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | prurito, rash, +alopecia | orticaria, sudorazione, sudorazioni notturne, +disordini della cute | | | reazioni cutanee bollose severe, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell) ⁷ | |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | | ipertonìa, mialgia, artralgia, dolore alla schiena, dolore al collo, dolore | | | | |
| Patologie renali e urinarie | | | | | insufficienza renale ⁴ | |

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA | Molto comune | Comune | Non comune | Raro | Molto raro | Non nota |
|---|-----------------------------------|--|-----------------------------|------|------------|----------|
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | febbre, brividi, astenia, cefalea | dolore in sede tumorale, vampate, malessere, sindrome da freddo, +stanchezza, +brividi, +insufficienza multi-organo ⁴ | dolore al sito di infusione | | | |
| Esami diagnostici | diminuzione dei livelli di IgG | | | | | |

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

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

² Vedere anche il sottostante paragrafo "Infezioni".

³ Vedere anche il sottostante paragrafo "Reazioni avverse ematologiche".

⁴ Vedere anche il sottostante paragrafo riguardante le reazioni avverse all'infusione. Raramente riportati casi fatali.

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

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

⁷ Inclusi casi fatali.

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

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

Descrizione di una selezione di reazioni avverse

Infezioni

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

Infezioni localizzate da candida così come da Herpes zoster sono state riportate con un'incidenza più elevata nel braccio contenente MabThera in studi randomizzati. Infezioni severe sono state riportate nel 4% circa dei pazienti trattati con MabThera in monoterapia. Frequenze più elevate di tutte le infezioni, incluse infezioni di grado 3 o 4, sono state osservate durante il trattamento di mantenimento con MabThera fino a 2 anni se confrontate con l'osservazione. Non si è verificata tossicità cumulativa in termini di infezioni riportate nel periodo di trattamento della durata di 2 anni. Inoltre, durante il

trattamento con MabThera sono state riportate altre infezioni virali gravi, sia nuove, che riattivate o esacerbate, alcune delle quali sono state fatali. La maggior parte dei pazienti aveva ricevuto MabThera in associazione alla chemioterapia o come parte di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Esempi di queste infezioni virali gravi sono infezioni causate da herpes virus (Citomegalovirus, Virus Varicella Zoster e Herpes Simplex), JC virus (PML) e virus dell'epatite C. Durante gli studi clinici sono stati anche riportati casi di PML ad esito fatale che si sono verificati dopo la progressione della malattia e il ritrattamento. Sono stati riportati casi di riattivazione di epatite B, la maggior parte dei quali si sono verificati in soggetti che hanno ricevuto MabThera in associazione a chemioterapia citotossica. Si è osservata progressione del sarcoma di Kaposi in pazienti esposti a MabThera con sarcoma di Kaposi preesistente. Questi casi si sono verificati in indicazioni non approvate e la maggior parte dei pazienti era HIV positiva.

Reazioni avverse ematologiche

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

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

Reazioni avverse cardiovascolari

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

Apparato respiratorio

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

Disordini neurologici

Durante il periodo di trattamento (fase del trattamento di induzione comprendente R-CHOP per un massimo di otto cicli), quattro pazienti (2%) trattati con R-CHOP, tutti con fattori di rischio

cardiovascolare, hanno manifestato incidenti tromboembolici cerebrovascolari durante il primo ciclo di trattamento. Non c'è stata differenza tra i gruppi di trattamento in termini di incidenza di altri eventi tromboembolici. Al contrario, tre pazienti (1,5%) hanno manifestato eventi cerebrovascolari nel gruppo CHOP, i quali si sono manifestati tutti durante il periodo di follow-up.

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

Patologie gastrointestinali

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

Livelli di IgG

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

Sottopopolazioni di pazienti - MabThera in monoterapia

Anziani (≥ 65 anni):

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

Malattia bulky:

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

Ritattamento:

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Dagli studi clinici condotti sull'uomo è disponibile un'esperienza limitata con dosi di MabThera formulazione endovenosa superiori rispetto alla dose approvata. La più alta dose di MabThera per via

endovenosa testata finora nell'uomo è 5000 mg (2250 mg/m²), sperimentata in uno studio a dosi incrementali condotto su pazienti con leucemia linfatica cronica. Non sono stati identificati ulteriori segnali di sicurezza.

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

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: L01X C02.

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

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

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

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

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

Esperienza clinica di MabThera formulazione sottocutanea nel linfoma non-Hodgkin

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

Studio BO22334 (SABRINA)

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

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

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

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

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

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

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

| | | Totale stadi 1 e 2 N = 410 | |
|------------------|-------------------------------|--|--|
| | | Rituximab formulazione endovenosa (n=205) | Rituximab formulazione sottocutanea (n=205) |
| ORR ^a | Stima puntuale | 84.9% (N=174) | 84.4% (n=173) |
| | IC al 95% | [79.2%,89.5%] | [78.7%,89.1%] |
| CRR ^a | Stima puntuale | 31.7% (n=65) | 32.2% (n=66) |
| | IC al 95% | [25.4%, 38.6%] | [25.9%,39.1%] |
| PFS ^b | Proporzione con evento di PFS | 34.6% (n=71) | 31.7% (n=65) |
| | Hazard ratio (95% CI) | 0.90 [0.64%, 1.26%] | |

ORR – Tasso di risposta globale

CRR – Tasso di risposta completa

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

a - alla fine dell'Induzione

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

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

Immunogenicità

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

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

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

Esperienza clinica di MabThera concentrato per soluzione per infusione nel linfoma non-Hodgkin

Linfoma follicolare

Trattamento iniziale, in associazione a chemioterapia

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

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

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

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

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

EFS – Sopravvivenza libera da eventi.

TTP – Tempo alla progressione o al decesso.

PFS – Sopravvivenza libera da progressione.

TTF – Tempo al fallimento del trattamento.

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

Terapia di mantenimento

Linfoma follicolare precedentemente non trattato

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

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

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

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

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

| | Analisi primaria (FU mediano: 25 mesi) | | Analisi finale (FU mediano: 9 anni) | |
|--|---|-------------------|--|-------------------|
| | Osservazione N=513 | MabThera N=505 | Osservazione N=513 | MabThera N=505 |
| Primario di efficacia | | | | |
| Sopravvivenza libera da progressione (mediana) | NR | NR | 4.06 anni | 10.49 anni |
| log-rank valore di p | <0.0001 | | <0.0001 | |
| rischio relativo (95% CI) | 0.50 (0.39, 0.64) | | 0.61 (0.52, 0.73) | |
| riduzione di rischio | 50% | | 39% | |
| Secondario di efficacia | | | | |
| Sopravvivenza globale (mediana) | NR | NR | NR | NR |
| log-rank valore di p | 0.7246 | | 0.7948 | |
| hazard ratio (95% CI) | 0.89 (0.45, 1.74) | | 1.04 (0.77, 1.40) | |
| riduzione di rischio | 11% | | -6% | |
| Sopravvivenza libera da eventi (mediana) | 38 mesi | NR | 4.04 anni | 9.25 anni |
| log-rank valore di p | <0.0001 | | <0.0001 | |
| rischio relativo (95% CI) | 0.54 (0.43, 0.69) | | 0.64 (0.54, 0.76) | |
| riduzione di rischio | 46% | | 36% | |
| TNLT (mediana) | NR | NR | 6.11 anni | NR |
| log-rank valore di p | 0.0003 | | <0.0001 | |
| rischio relativo (95% CI) | 0.61 (0.46, 0.80) | | 0.66 (0.55, 0.78) | |
| riduzione di rischio | 39% | | 34% | |
| TNCT (mediana) | NR | NR | 9.32 anni | NR |
| log-rank valore di p | 0.0011 | | 0.0004 | |
| rischio relativo (95% CI) | 0.60 (0.44, 0.82) | | 0.71 (0.59, 0.86) | |
| riduzione di rischio | 40% | | 39% | |
| Percentuale di risposta globale * | 55% | 74% | 61% | 79% |
| Test del chi-quadrato valore di p | <0.0001 | | <0.0001 | |
| odds ratio (95% CI) | 2.33 (1.73, 3.15) | | 2.43 (1.84, 3.22) | |
| Risposta completa (CR/CRu) percentuale * | 48% | 67% | 53% | 67% |
| Test del chi-quadrato valore di p | <0.0001 | | <0.0001 | |
| odds ratio (95% CI) | 2.21 (1.65, 2.94) | | 2.34 (1.80, 3.03) | |

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

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

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

Linfoma follicolare recidivato/refrattario

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

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

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

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

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

¹⁾ Le stime sono state calcolate con hazard ratio.

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

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

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

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

| Parametri di efficacia | Stima di Kaplan-Meier della mediana del tempo all'evento (mesi) | | | Riduzione del rischio |
|---|---|--------------------|----------------------|-----------------------|
| | Osservazione (n = 167) | MabThera (n = 167) | Log-Rank valore di p | |
| Sopravvivenza libera da progressione (PFS) | 14,3 | 42,2 | < 0,0001 | 61% |
| Sopravvivenza globale | NR | NR | 0,0039 | 56% |
| Tempo al successivo trattamento anti-linfoma | 20,1 | 38,8 | < 0,0001 | 50% |
| Sopravvivenza libera da malattia ^a | 16,5 | 53,7 | 0,0003 | 67% |
| Analisi dei sottogruppi PFS | | | | |
| CHOP | 11,6 | 37,5 | < 0,0001 | 71% |
| R-CHOP | 22,1 | 51,9 | 0,0071 | 46% |
| CR | 14,3 | 52,8 | 0,0008 | 64% |
| PR | 14,3 | 37,8 | < 0,0001 | 54% |
| OS | | | | |
| CHOP | NR | NR | 0,0348 | 55% |
| R-CHOP | NR | NR | 0,0482 | 56% |

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

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

Linfoma non-Hodgkin diffuso a grandi cellule B

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

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

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

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

In tutti i sottogruppi di pazienti (sesso, età, IPI aggiustato per età, stadio di Ann Arbor, ECOG, β 2-microglobulina, LDH, albumina, sintomi B, malattia bulky, siti extranodali, coinvolgimento del midollo osseo), i rapporti di rischio di sopravvivenza libera da eventi e sopravvivenza globale (R-CHOP vs CHOP) sono stati rispettivamente meno di 0,83 e 0,95. R-CHOP è stato associato ad un miglioramento dell'outcome sia in pazienti ad alto che a basso rischio secondo l'IPI aggiustato per età.

Dati di laboratorio clinico

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Studio BP22333 (SparkThera)

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

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

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

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

| | MabThera sottocute | MabThera endovena |
|---|--------------------|-------------------|
| C _{max} mediana prevista (q2m) µg/mL | 201 | 209 |
| C _{max} mediana prevista (q3m) µg/mL | 189 | 184 |

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

Studio BO22334 (SABRINA)

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

Distribuzione/Eliminazione

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

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

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

In un'analisi farmacocinetica di popolazione condotta su 403 pazienti affetti da linfoma follicolare trattati con MabThera s.c. e/o e.v., con un'infusione singola o infusioni multiple di MabThera in monoterapia o in associazione a chemioterapia, le stime di popolazione relative alla clearance non specifica (CL_1), alla clearance specifica iniziale (CL_2) con il probabile contributo delle cellule B o della massa tumorale, e al volume di distribuzione del compartimento centrale (V_1) sono state rispettivamente 0,194 L/die, 0,535 L/die e 4,37 L/die. La mediana stimata dell'emivita di eliminazione terminale di MabThera formulazione sottocutanea è risultata pari a 29,7 giorni (intervallo: 9,9 - 91,2 giorni). L'insieme dei dati dell'analisi ha compreso 6003 campioni quantificabili prelevati da 403 pazienti cui è stato somministrato rituximab s.c. e/o e.v. negli studi clinici BP22333 (3736 campioni da 277 pazienti) e BO22334 (2267 campioni da 126 pazienti). Ventinove (0,48%) osservazioni dopo la somministrazione della dose (tutte relative allo studio BP22333) sono risultate al di sotto del limite di quantificazione. Non risultano valori mancanti delle covariate, ad eccezione della conta al basale delle cellule B. La massa tumorale al basale era disponibile soltanto nello studio BO22334.

Popolazioni particolari

Nello studio clinico BO22334 è stato osservato un effetto tra la superficie corporea e il rapporto tra le concentrazioni riportate al ciclo 7, tra la formulazione sottocutanea di rituximab 1400mg ogni 3 settimane e la formulazione endovenosa di rituximab 375 mg/mq ogni 3 settimane con un rapporto tra le C_{trough} pari a 2,29, 1,31 e 1,41 nei pazienti con una superficie corporea rispettivamente bassa, media e alta (bassa $BSA \leq 1.70 \text{ m}^2$; $1.70 \text{ m}^2 < BSA \text{ media} < 1.90 \text{ m}^2$; alta $BSA \geq 1.90 \text{ m}^2$).

I corrispettivi rapporti di $AUC\tau$ sono stati pari a 1,66, 1,17 e 1,32.

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ialuronidasi ricombinante umana (rHuPH20)

L-istidina

L-istidina cloridrato monoidrato

α,α -trealosio diidrato

L- metionina

Polisorbato 80 (E433)

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino mai aperto

3 anni

Dopo prima apertura

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

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Ogni confezione contiene un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/98/067/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

26 agosto 2021

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