

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

Aprile 2007

**Aggiornamento delle informazioni relative alla sicurezza d'uso di Mabthera[®]
(principio attivo: Rituximab)**

**Casi di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML) nel Lupus
Eritematoso Sistemico e nella Vasculite (indicazioni non autorizzate)**

Egregio Dottore,

Roche desidera fornirLe alcune informazioni relative alla sicurezza di MABTHERA[®] (Rituximab).

- **Due casi di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML) con esito fatale sono stati segnalati in pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES) che avevano ricevuto MABTHERA[®]. Un ulteriore singolo caso di PML è stato riportato in un paziente con Vasculite che aveva ricevuto MABTHERA[®].**
- **Poiché questi eventi si sono verificati durante l'utilizzo del farmaco in indicazioni non autorizzate in una popolazione di cui non è nota la numerosità, non si conosce l'incidenza della PML in pazienti con LES e Vasculite trattati con MABTHERA[®]. La PML è stata riportata anche in pazienti affetti da LES e Vasculite non trattati con MABTHERA[®]. Non è stata stabilita una relazione causale tra MABTHERA[®] e PML.**
- **I medici che trattano pazienti con LES e Vasculite devono prendere in considerazione la PML in ciascun paziente che presenta manifestazioni neurologiche di nuova insorgenza. Una consulenza neurologica, una risonanza magnetica nucleare cerebrale (MNR) e una puntura lombare, possono essere prese in considerazione, se clinicamente indicate.**

La Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML) è una patologia del sistema nervoso centrale, rara, progressiva, demielinizzante che generalmente porta a morte o a grave disabilità. La PML è causata dall'attivazione del virus JC, un poliomavirus che è

presente in forma latente in più dell'80% degli adulti sani. Il virus JC generalmente rimane latente causando la PML tipicamente solo in pazienti immunocompromessi. I fattori che portano all'attivazione dell'infezione latente non sono completamente conosciuti.

La PML è stata riportata in pazienti HIV positivi, in pazienti immunodepressi con cancro, in pazienti trapiantati e in pazienti con patologie autoimmuni, incluso il LES. Anormalità nelle cellule T sono state descritte come importanti fattori di riattivazione del virus JC e della PML. Casi molto rari (<1/10.000) di PML sono stati descritti in pazienti con LNH che avevano ricevuto solo chemioterapia o MABTHERA®; nella maggior parte dei casi questa patologia si è presentata in associazione con la chemioterapia o con un trapianto di cellule staminali emopoietiche. Questa informazione è stata fornita all'EMA ed è stata valutata dal CHMP insieme ad una revisione del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP). Il CHMP ha approvato il testo proposto che è stato inserito nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Un'infezione da virus JC esitata in PML e decesso è stata riportata in 2 pazienti con LES trattati con MABTHERA®. Entrambi questi pazienti erano da lungo tempo affetti da LES e avevano utilizzato diversi cicli di terapia immunosoppressiva prima di ricevere MABTHERA®. A questi pazienti era stata diagnosticata la PML in un periodo compreso nei 12 mesi successivi all'ultima infusione di MABTHERA®. L'infezione da virus JC con PML è stata anche osservata in un paziente con Vasculite/ Crioglobulinemia ANCA-negativa (negativa al virus dell'epatite C). Questo paziente presentava in anamnesi una malattia, non remittente da sei anni, che aveva comportato amputazioni plurime. Il paziente aveva ricevuto una terapia immunosoppressiva (comprendente citotossici) prima di ricevere MABTHERA® e aveva continuato a ricevere la terapia immunosoppressiva in associazione a MABTHERA®. La PML è stata diagnosticata nei 12 mesi successivi alla prima infusione di MABTHERA® e il paziente è attualmente in terapia.

La PML è stata riportata in pazienti con LES che avevano ricevuto prednisone, azatioprina, ciclofosfamide e altri immunosoppressori senza il concomitante utilizzo di

MABTHERA[®] e anche in pazienti con Vasculite che avevano ricevuto immunosoppressori non in associazione con MABTHERA[®]. Non è stata stabilita alcuna relazione causale tra MABTHERA[®] e PML. Non si conosce l'incidenza globale della PML in pazienti con LES e Vasculite. Non ci sono altri report in aggiunta a questi tre casi di PML in pazienti con patologie autoimmuni trattati con MABTHERA[®]. Noi continuiamo a seguire con attenzione questo problema e sarà prontamente comunicata ogni nuova informazione a riguardo.

I medici che trattano pazienti con patologie autoimmuni devono prendere in considerazione la PML in ciascun paziente che presenta manifestazioni neurologiche di nuova insorgenza. Può essere necessaria una consulenza neurologica, la risonanza magnetica nucleare cerebrale (RMN) e la puntura lombare, se clinicamente indicate. Non c'è un test di screening per la PML attualmente accettato.

In pazienti che sviluppano PML, la terapia con MABTHERA[®] deve essere interrotta e devono essere prese in considerazione riduzioni o l'interruzione della terapia immunosoppressiva concomitante e instaurato un appropriato trattamento della PML inclusa la terapia antivirale. Non sono conosciuti interventi che realmente prevengano la PML o che trattino adeguatamente la PML laddove si manifesti.

MABTHERA[®] (Rituximab) è un anticorpo monoclonale ricombinante chimerico anti CD20 indicato per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare in stadio III-IV che sono chemioresistenti o sono alla loro seconda o successiva ricaduta dopo chemioterapia. Nell'Unione Europea e in molti paesi in tutto il mondo, MABTHERA[®] è indicato per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare in stadio III-IV precedentemente non trattati in associazione con chemioterapia CVP. La terapia di mantenimento con MABTHERA[®] è indicata per pazienti con linfoma follicolare ricaduto/refrattario che hanno risposto a terapia di induzione con chemioterapia con o senza MABTHERA[®]. MABTHERA[®] è indicato per il trattamento di pazienti con linfoma non-Hodgkin diffuso a grandi cellule B CD20 positivo, in associazione con chemioterapia CHOP. MABTHERA[®] in associazione con metotrexate è indicato per il trattamento di pazienti

adulti con artrite reumatoide attiva severa che hanno avuto una inadeguata risposta o intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificatori della patologia inclusi uno o più inibitori del tumor necrosis factor (TNF). MABTHERA[®] non è indicato per il trattamento del LES e della Vasculite..

MABTHERA[®] è usato da più di 10 anni per il trattamento di pazienti con LNH e altre patologie ematologiche maligne e dalla sua autorizzazione all'immissione in commercio si stima che circa un milione di pazienti abbia ricevuto il trattamento con il farmaco.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle loro reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza.