

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MABTHERA 100 mg

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Flacons à usage unique, dosés à 100 mg (dans 10 ml) de rituximab.

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 d'échange d'ions, comportant des procédés d'inactivation et d'élimination virales spécifiques.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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

### 4.2 Posologie et mode d'administration

En monothérapie chez l'adulte, la posologie recommandée de MABTHERA est de 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, administrée en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines. Les perfusions de MABTHERA doivent être administrées en milieu hospitalier, avec tous les moyens de réanimation immédiatement disponibles et sous étroit contrôle d'un oncologue ou d'un hématologue confirmé.

Une prémédication avec un antalgique et un antihistaminique, par exemple paracétamol et diphenhydramine doit être systématiquement instaurée avant chaque perfusion de MABTHERA. La prémédication par corticothérapie doit également être envisagée.

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

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

**Première perfusion:** La solution diluée doit être administrée en perfusion intraveineuse, en utilisant une tubulure réservée à ce produit. Il est recommandé de débiter la perfusion à une vitesse de

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

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

**Reprise du traitement après rechute :** Des patients qui avaient répondu à un premier traitement par MABTHERA ont été traités à nouveau par MABTHERA. Chez ces patients, le taux de réponse du second traitement paraît comparable à celui du premier traitement.

#### 4.3 Contre-indications

MABTHERA est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'un des composants du produit ou aux protéines murines.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Les patients ayant un nombre élevé de cellules malignes circulantes ( $> 50\,000\text{ mm}^3$ ) ou une masse tumorale importante, pourraient être plus exposés à l'apparition d'un syndrome sévère de relargage de cytokines et ne devront donc être traités qu'en cas d'échec des autres alternatives thérapeutiques et avec une très grande prudence. Ces patients doivent être étroitement surveillés tout au long de la première perfusion, en envisageant de réduire la vitesse de cette perfusion.

**Le syndrome grave de relargage de cytokines** est caractérisé par une dyspnée sévère, souvent accompagné de bronchospasme et d'hypoxie, associé à de la fièvre, des frissons, des tremblements, de l'urticaire et des angio-oedèmes. Ce syndrome peut s'accompagner d'hyperuricémie, d'hyperkaliémie, d'hypocalcémie, d'insuffisance rénale aiguë, d'augmentation des 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 oedème 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 paragraphe 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 réactions liées à la perfusion, incluant le syndrome de relargage de cytokines (voir paragraphe 4.8), accompagnées par une hypotension et un bronchospasme ont été observées chez 10 % des patients traités par MABTHERA. Ces symptômes sont habituellement réversibles à l'arrêt de la perfusion de MABTHERA après administration d'un antalgique, d'un antihistaminique et éventuellement d'oxygénothérapie, d'une réhydratation veineuse ou injection intraveineuse de bronchodilatateurs et de corticoïdes si nécessaire. Se reporter au syndrome de relargage de cytokines décrit précédemment pour les réactions sévères.

L'administration intraveineuse de protéines peut provoquer des réactions anaphylactoïdes ou d'autres réactions d'hypersensibilité. En opposition au syndrome de relargage de cytokines, une réelle hypersensibilité apparaît habituellement dans les minutes qui suivent le début de la perfusion. Les médicaments nécessaires au traitement de telles réactions, ex. adrénaline, antihistaminiques et corticoïdes, 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.

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

Une angine de poitrine ou une arythmie cardiaque a été observée chez des patients traités par MABTHERA. En conséquence, les patients présentant des antécédents de pathologies cardiaques devront être étroitement surveillés.

Bien que MABTHERA 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. MABTHERA a été utilisé sans induire de myélotoxicité chez 21 patients qui avaient eu une autogreffe de moelle et chez d'autres groupes à risque avec des réserves médullaires vraisemblablement réduites.

Une surveillance périodique de l'hémogramme est à envisager pendant le traitement par MABTHERA.

La solution diluée pour perfusion ne doit pas être injectée rapidement ni en bolus.

#### ***Utilisation chez l'enfant***

La tolérance et l'efficacité de MABTHERA n'ont pas été établies chez l'enfant.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

On ne dispose encore d'aucune donnée sur les interactions éventuelles de MABTHERA avec d'autres médicaments. Cependant, chez les patients ayant des taux décelables d'anticorps anti-murins ou d'anticorps humains anti-chimère (HAMA/HACA), l'utilisation d'autres anticorps monoclonaux à des fins diagnostiques ou thérapeutiques peut provoquer des réactions d'allergie ou d'hypersensibilité.

La tolérance de l'association simultanée ou séquentielle de MABTHERA avec des agents responsables d'une déplétion en cellules B normales n'a pas été clairement établie. Cependant, aucune toxicité cumulative n'a été observée chez 40 patients traités par MABTHERA en association avec une chimiothérapie de type «CHOP» (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone).

#### **4.6 Utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement**

##### ***Grossesse***

Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été effectuée avec rituximab. De même, on ne dispose d'aucune donnée sur un éventuel effet tératogène de MABTHERA, lorsqu'il est administré au cours de la grossesse, ni sur une éventuelle altération de la fonction de reproduction. Cependant, les IgG passant la barrière placentaire, rituximab peut provoquer une déplétion des lymphocytes B chez le fœtus. Pour ces raisons, l'utilisation de MABTHERA ne devra être envisagée au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu paraît supérieur au risque potentiel.

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 jusqu'à 12 mois après son arrêt.

##### ***Allaitement***

Le passage de rituximab dans le lait maternel n'est pas connu. Cependant, les IgG maternelles passant dans le lait, MABTHERA ne devra pas être administré chez les femmes qui allaitent.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

On ne dispose pas de données sur les effets de rituximab sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, mais les données actuelles sur l'activité pharmacologique et sur les événements indésirables ne paraissent pas indiquer d'effets de cette nature.

#### **4.8 Effets indésirables**

Chez les patients ayant une forte masse tumorale définie par au moins une lésion d'un diamètre > 10 cm, l'incidence des événements indésirables de grade 3-4 semble être accrue.

##### ***Effets indésirables liés à la perfusion***

Les effets indésirables liés à la perfusion incluant le syndrome de relargage de cytokines apparaissent chez plus de 50 % des patients et principalement lors de la première perfusion, habituellement au cours des deux premières heures. Ces événements comprennent principalement fièvre, frissons et tremblements. D'autres symptômes tels que rougeurs, angio-oedème, nausées, rash/urticaire, fatigue, céphalées, irritation de la gorge, rhinite, vomissements et douleurs au niveau de la tumeur sont apparus. Dans environ 10 % des cas, ces symptômes étaient accompagnés d'hypotension et de bronchospasme.

Il a également été observé, moins fréquemment, une exacerbation de pathologies cardiaques préexistantes comme l'angor ou l'insuffisance cardiaque congestive. L'incidence de ces manifestations liées à la perfusion décroît considérablement au fur et à mesure des perfusions.

Des décès ont été rapportés chez des patients ayant développé un syndrome grave de relargage de cytokines, occasionnellement associé à des signes et des symptômes du syndrome de lyse tumorale conduisant à une insuffisance multi-organes, une insuffisance respiratoire et une insuffisance rénale (voir paragraphe 4.4).

##### ***Effets indésirables hématologiques***

Il peut survenir chez une minorité de patients des anomalies hématologiques, habituellement discrètes et réversibles. Une neutropénie et une thrombocytopenie sévères sont survenues respectivement chez 1,3 % et 1,9 % des patients, et une anémie sévère chez 1,0 %. Un cas d'érythroblastopénie transitoire et quelques rares cas d'anémie hémolytique ont été rapportés après traitement par MABTHERA.

##### ***Autres effets indésirables***

Des manifestations pulmonaires, dont une bronchoconstriction sévère, et rarement des insuffisances respiratoires fatales, ont été signalées sous traitement par MABTHERA.

Des réactions anaphylactiques ont été rapportées chez les patients traités par MABTHERA (voir paragraphe 4.4).

Bien que MABTHERA entraîne une déplétion en lymphocytes B et puisse être accompagné d'une baisse des immunoglobulines sériques, l'incidence des infections ne semble pas être plus importante que celle attendue dans cette population, et les infections graves ou opportunistes ont été beaucoup moins nombreuses qu'avec une chimiothérapie classique. Durant le traitement et au cours de l'année qui a suivi, respectivement 17 % et 16 % environ des patients ont présenté des infections, qui le plus souvent étaient banales, non opportunistes, et peu sévères.

Les autres effets indésirables ayant touché au moins 1 % des patients au cours des études cliniques sont les suivants :

*Tolérance générale:* asthénie, douleurs abdominales, douleurs dorsales, douleurs thoraciques, malaise, gonflement abdominal, douleur au point d'injection ;

*Appareil cardiovasculaire :* hypertension, bradycardie, tachycardie, arythmie, hypotension orthostatique ;

*Appareil digestif* : diarrhée, dyspepsie, anorexie ;  
*Organes hématopoïétiques* : adénopathie ;  
*Troubles métaboliques et nutritionnels* : hyperglycémie, oedèmes périphériques, élévation de la LDH, hypocalcémie ;  
*Système musculo-squelettique* : arthralgie, myalgie, douleurs, hypertonie ;  
*Système nerveux* : étourdissements, anxiété, paresthésie, hypoesthésie, agitation, insomnie, nervosité ;  
*Appareil respiratoire* : majoration de la toux, sinusite, bronchite, pneumopathies ;  
*Peau et annexes* : sueurs nocturnes, sueurs, herpes, zona ;  
*Organes des sens* : troubles de la sécrétion lacrymale, conjonctivite, modification du goût.

Les autres effets indésirables sévères ayant touché moins de 1 % des patients sont les suivants :

*Organes hématopoïétiques* : troubles de l'hémostase ;  
*Système respiratoire* : asthme, trouble de la fonction respiratoire.

## **4.9 Surdosage**

Au cours des essais cliniques chez l'homme, aucun cas de surdosage n'a été observé. Le produit n'a pas été testé à des doses supérieures à 500 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Groupe pharmaco-thérapeutique : agent antinéoplasique  
code ATC: L01X X21

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 (LNH). 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 génère des fonctions d'effecteur immunitaire qui entraînent la lyse de ces lymphocytes par l'intermédiaire du fragment Fc. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire sont une cytotoxicité dépendante du complément (CDC), faisant intervenir la liaison du fragment C1q, et une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), passant par un ou plusieurs des récepteurs Fcγ de la surface des granulocytes, des macrophages et des cellules NK.

Le nombre médian des lymphocytes B périphériques a chuté au-dessous de la normale après l'administration de la première dose, la récupération se manifestant au bout de 6 mois. Le nombre des lymphocytes B est revenu à la normale entre 9 et 12 mois, après la fin du traitement.

### **Résultats biologiques**

Sur 67 patients chez lesquels ont été recherchés des anticorps humain anti-murin (HAMA), aucun cas n'a été trouvé positif. Sur 355 recherches d'anticorps HACA, moins de 1 % (3 patients) étaient positives.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Chez des patients traités par MABTHERA à la dose de 125, 250 ou 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, administré par perfusion intraveineuse une fois par semaine, pendant quatre semaines, il a été noté une augmentation des concentrations sériques d'anticorps avec l'augmentation de la dose. Chez les patients

recevant la dose de 375 mg/m<sup>2</sup>, la demi-vie plasmatique moyenne du rituximab était de 68,1 h, la C<sub>max</sub> de 238,7 µg/ml et la clairance plasmatique moyenne de 0,0459 l/h après la première perfusion ; après la quatrième perfusion, les valeurs moyennes de la demi-vie plasmatique, de la C<sub>max</sub> et de la clairance plasmatique étaient respectivement de 189,9 h, 480,7 µg/ml et 0,0145 l/h. Néanmoins, la variabilité des taux sériques était importante.

Les concentrations sériques de rituximab sont plus élevées de façon statistiquement significative chez les patients répondeurs comparés aux patients non répondeurs au traitement, juste avant et après la quatrième perfusion et après le traitement. Les concentrations sériques sont inversement proportionnelles à la masse tumorale. En général, le rituximab reste décelable pendant 3 à 6 mois.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

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. La récupération des lymphocytes B périphériques a été marquée par une large variabilité intra-individuelle. Cependant, elle commençait en général deux semaines après la fin du traitement et le nombre médian des lymphocytes B atteignait 40% du niveau de base après une période de 3 mois. Dans les études sur le singe cynomolgus, aucune réaction indésirable non liée à l'effet recherché n'a été observée, que ce soit après dose unique ou doses répétées.

Il n'a pas été effectué d'étude chez l'animal pour déterminer le pouvoir carcinogène du rituximab ou pour préciser ses effets sur la fertilité chez le mâle ou la femelle. Les tests standards de recherche du pouvoir mutagène n'ont pas été effectués, car ils ne peuvent pas s'appliquer à cette molécule. Cependant, du fait même de sa nature, il est peu probable que le rituximab puisse avoir des effets mutagènes.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Citrate de sodium  
Polysorbate 80  
Chlorure de sodium  
Hydroxyde de sodium  
Acide chlorhydrique  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

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

### **6.3 Durée de conservation**

24 mois

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver les flacons entre +2 et +8 °C. Protéger de la lumière directe les flacons non dilués.

La solution diluée de MABTHERA pour perfusion doit être utilisée immédiatement après dilution; elle est stable 12 heures à température ambiante. Si nécessaire, la solution diluée peut être conservée au réfrigérateur (entre +2 et +8 °C) et est chimiquement stable au maximum 24 heures. MABTHERA ne

comporte aucun conservateur antimicrobien ; aussi, les précautions nécessaires doivent être prises pour assurer la stérilité de la solution préparée.



## **6.5 Nature et contenu de l'emballage**

Flacons en verre blanc avec bouchon caoutchouc butyl, à usage unique, sans conservateur, contenant 100 mg de rituximab dans 10 ml (10 mg/ml). Boîte de deux flacons.

## **6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination (le cas échéant)**

MABTHERA est un liquide limpide et incolore, conditionné en flacons stériles à usage unique, apyrogènes et sans conservateur.

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

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

Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Royaume-Uni.

## **8. NUMÉRO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS**

EU/1/98/067/001

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

2 juin 1998

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MABTHERA 500 mg

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Flacons à usage unique, dosés à 500 mg (dans 50 ml) de rituximab.

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 d'échange d'ions, comportant des procédés d'inactivation et d'élimination virales spécifiques.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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

### 4.2 Posologie et mode d'administration

En monothérapie chez l'adulte, la posologie recommandée de MABTHERA est de 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, administrée en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines. Les perfusions de MABTHERA doivent être administrées en milieu hospitalier, avec tous les moyens de réanimation immédiatement disponibles et sous étroit contrôle d'un oncologue ou d'un hématologue confirmé.

Une prémédication avec un antalgique et un antihistaminique, par exemple paracétamol et diphenhydramine doit être systématiquement instaurée avant chaque perfusion de MABTHERA. La prémédication par corticothérapie doit également être envisagée.

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

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

**Première perfusion:** La solution diluée doit être administrée en perfusion intraveineuse, en utilisant une tubulure réservée à ce produit. Il est recommandé de débiter la perfusion à une vitesse de

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

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

**Reprise du traitement après rechute :** Des patients qui avaient répondu à un premier traitement par MABTHERA ont été traités à nouveau par MABTHERA. Chez ces patients, le taux de réponse du second traitement paraît comparable à celui du premier traitement.

### 4.3 Contre-indications

MABTHERA est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'un des composants du produit ou aux protéines murines.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Les patients ayant un nombre élevé de cellules malignes circulantes ( $> 50\,000\text{ mm}^3$ ) ou une masse tumorale importante, pourraient être plus exposés à l'apparition d'un syndrome sévère de relargage de cytokines et ne devront donc être traités qu'en cas d'échec des autres alternatives thérapeutiques et avec une très grande prudence. Ces patients doivent être étroitement surveillés tout au long de la première perfusion, en envisageant de réduire la vitesse de cette perfusion.

**Le syndrome grave de relargage de cytokines** est caractérisé par une dyspnée sévère, souvent accompagné de bronchospasme et d'hypoxie, associé à de la fièvre, des frissons, des tremblements, de l'urticaire et des angio-oedèmes. Ce syndrome peut s'accompagner d'hyperuricémie, d'hyperkaliémie, d'hypocalcémie, d'insuffisance rénale aiguë, d'augmentation des 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 oedème 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 paragraphe 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 réactions liées à la perfusion, incluant le syndrome de relargage de cytokines (voir paragraphe 4.8), accompagnées par une hypotension et un bronchospasme ont été observées chez 10 % des patients traités par MABTHERA. Ces symptômes sont habituellement réversibles à l'arrêt de la perfusion de MABTHERA après administration d'un antalgique, d'un antihistaminique et éventuellement d'oxygénothérapie, d'une réhydratation veineuse ou injection intraveineuse de bronchodilatateurs et de corticoïdes si nécessaire. Se reporter au syndrome de relargage de cytokines décrit précédemment pour les réactions sévères.

L'administration intraveineuse de protéines peut provoquer des réactions anaphylactoïdes ou d'autres réactions d'hypersensibilité. En opposition au syndrome de relargage de cytokines, une réelle hypersensibilité apparaît habituellement dans les minutes qui suivent le début de la perfusion. Les médicaments nécessaires au traitement de telles réactions, ex. adrénaline, antihistaminiques et corticoïdes, 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.

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

Une angine de poitrine ou une arythmie cardiaque a été observée chez des patients traités par MABTHERA. En conséquence, les patients présentant des antécédents de pathologies cardiaques devront être étroitement surveillés.

Bien que MABTHERA 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. MABTHERA a été utilisé sans induire de myélotoxicité chez 21 patients qui avaient eu une autogreffe de moelle et chez d'autres groupes à risque avec des réserves médullaires vraisemblablement réduites.

Une surveillance périodique de l'hémogramme est à envisager pendant le traitement par MABTHERA.

La solution diluée pour perfusion ne doit pas être injectée rapidement ni en bolus.

#### ***Utilisation chez l'enfant***

La tolérance et l'efficacité de MABTHERA n'ont pas été établies chez l'enfant.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

On ne dispose encore d'aucune donnée sur les interactions éventuelles de MABTHERA avec d'autres médicaments. Cependant, chez les patients ayant des taux décelables d'anticorps anti-murins ou d'anticorps humains anti-chimère (HAMA/HACA), l'utilisation d'autres anticorps monoclonaux à des fins diagnostiques ou thérapeutiques peut provoquer des réactions d'allergie ou d'hypersensibilité.

La tolérance de l'association simultanée ou séquentielle de MABTHERA avec des agents responsables d'une déplétion en cellules B normales n'a pas été clairement établie. Cependant, aucune toxicité cumulative n'a été observée chez 40 patients traités par MABTHERA en association avec une chimiothérapie de type «CHOP» (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone).

#### **4.6 Utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement**

##### ***Grossesse***

Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été effectuée avec rituximab. De même, on ne dispose d'aucune donnée sur un éventuel effet tératogène de MABTHERA, lorsqu'il est administré au cours de la grossesse, ni sur une éventuelle altération de la fonction de reproduction. Cependant, les IgG passant la barrière placentaire, rituximab peut provoquer une déplétion des lymphocytes B chez le fœtus. Pour ces raisons, l'utilisation de MABTHERA ne devra être envisagée au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu paraît supérieur au risque potentiel.

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 jusqu'à 12 mois après son arrêt.

##### ***Allaitement***

Le passage de rituximab dans le lait maternel n'est pas connu. Cependant, les IgG maternelles passant dans le lait, MABTHERA ne devra pas être administré chez les femmes qui allaitent.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

On ne dispose pas de données sur les effets de rituximab sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, mais les données actuelles sur l'activité pharmacologique et sur les événements indésirables ne paraissent pas indiquer d'effets de cette nature.

#### **4.8 Effets indésirables**

Chez les patients ayant une forte masse tumorale définie par au moins une lésion d'un diamètre > 10 cm, l'incidence des événements indésirables de grade 3-4 semble être accrue.

##### ***Effets indésirables liés à la perfusion***

Les effets indésirables liés à la perfusion incluant le syndrome de relargage de cytokines apparaissent chez plus de 50 % des patients et principalement lors de la première perfusion, habituellement au cours des deux premières heures. Ces événements comprennent principalement fièvre, frissons et tremblements. D'autres symptômes tels que rougeurs, angio-oedème, nausées, rash/urticaire, fatigue, céphalées, irritation de la gorge, rhinite, vomissements et douleurs au niveau de la tumeur sont apparus. Dans environ 10 % des cas, ces symptômes étaient accompagnés d'hypotension et de bronchospasme.

Il a également été observé, moins fréquemment, une exacerbation de pathologies cardiaques préexistantes comme l'angor ou l'insuffisance cardiaque congestive. L'incidence de ces manifestations liées à la perfusion décroît considérablement au fur et à mesure des perfusions.

Des décès ont été rapportés chez des patients ayant développé un syndrome grave de relargage de cytokines, occasionnellement associé à des signes et des symptômes du syndrome de lyse tumorale conduisant à une insuffisance multi-organes, une insuffisance respiratoire et une insuffisance rénale (voir paragraphe 4.4).

##### ***Effets indésirables hématologiques***

Il peut survenir chez une minorité de patients des anomalies hématologiques, habituellement discrètes et réversibles. Une neutropénie et une thrombocytopénie sévères sont survenues respectivement chez 1,3 % et 1,9 % des patients, et une anémie sévère chez 1,0 %. Un cas d'érythroblastopénie transitoire et quelques rares cas d'anémie hémolytique ont été rapportés après traitement par MABTHERA.

##### ***Autres effets indésirables***

Des manifestations pulmonaires, dont une bronchoconstriction sévère, et rarement des insuffisances respiratoires fatales, ont été signalées sous traitement par MABTHERA.

Des réactions anaphylactiques ont été rapportées chez les patients traités par MABTHERA (voir paragraphe 4.4).

Bien que MABTHERA entraîne une déplétion en lymphocytes B et puisse être accompagné d'une baisse des immunoglobulines sériques, l'incidence des infections ne semble pas être plus importante que celle attendue dans cette population, et les infections graves ou opportunistes ont été beaucoup moins nombreuses qu'avec une chimiothérapie classique. Durant le traitement et au cours de l'année qui a suivi, respectivement 17 % et 16 % environ des patients ont présenté des infections, qui le plus souvent étaient banales, non opportunistes, et peu sévères.

Les autres effets indésirables ayant touché au moins 1 % des patients au cours des études cliniques sont les suivants :

*Tolérance générale*: asthénie, douleurs abdominales, douleurs dorsales, douleurs thoraciques, malaise, gonflement abdominal, douleur au point d'injection ;

*Appareil cardiovasculaire* : hypertension, bradycardie, tachycardie, arythmie, hypotension orthostatique ;

*Appareil digestif* : diarrhée, dyspepsie, anorexie ;

*Organes hématopoiétiques*: adénopathie ;

*Troubles métaboliques et nutritionnels* : hyperglycémie, oedèmes périphériques, élévation de la LDH, hypocalcémie ;  
*Système musculo-squelettique* : arthralgie, myalgie, douleurs, hypertonie ;  
*Système nerveux* : étourdissements, anxiété, paresthésie, hypoesthésie, agitation, insomnie, nervosité ;  
*Appareil respiratoire* : majoration de la toux, sinusite, bronchite, pneumopathies ;  
*Peau et annexes* : sueurs nocturnes, sueurs, herpes, zona ;  
*Organes des sens* : troubles de la sécrétion lacrymale, conjonctivite, modification du goût.

Les autres effets indésirables sévères ayant touché moins de 1 % des patients sont les suivants :

*Organes hématopoïétiques* : troubles de l'hémostase ;  
*Système respiratoire* : asthme, trouble de la fonction respiratoire.

## **4.9 Surdosage**

Au cours des essais cliniques chez l'homme, aucun cas de surdosage n'a été observé. Le produit n'a pas été testé à des doses supérieures à 500 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Groupe pharmaco-thérapeutique : agent antinéoplasique  
code ATC: L01X X21

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 (LNH). 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 génère des fonctions d'effecteur immunitaire qui entraînent la lyse de ces lymphocytes par l'intermédiaire du fragment Fc. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire sont une cytotoxicité dépendante du complément (CDC), faisant intervenir la liaison du fragment C1q, et une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), passant par un ou plusieurs des récepteurs Fcγ de la surface des granulocytes, des macrophages et des cellules NK.

Le nombre médian des lymphocytes B périphériques a chuté au-dessous de la normale après l'administration de la première dose, la récupération se manifestant au bout de 6 mois. Le nombre des lymphocytes B est revenu à la normale entre 9 et 12 mois, après la fin du traitement.

### **Résultats biologiques**

Sur 67 patients chez lesquels ont été recherchés des anticorps humain anti-murine (HAMA), aucun cas n'a été trouvé positif. Sur 355 recherches d'anticorps HACA, moins de 1 % (3 patients) étaient positives.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Chez des patients traités par MABTHERA à la dose de 125, 250 ou 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, administré par perfusion intraveineuse une fois par semaine, pendant quatre semaines, il a été noté une augmentation des concentrations sériques d'anticorps avec l'augmentation de la dose. Chez les patients recevant la dose de 375 mg/m<sup>2</sup>, la demi-vie plasmatique moyenne du rituximab était de 68,1 h, la C<sub>max</sub> de 238,7 µg/ml et la clairance plasmatique moyenne de 0,0459 l/h après la première

perfusion ; après la quatrième perfusion, les valeurs moyennes de la demi-vie plasmatique, de la  $C_{max}$  et de la clairance plasmatique étaient respectivement de 189,9 h, 480,7 µg/ml et 0,0145 l/h. Néanmoins, la variabilité des taux sériques était importante.

Les concentrations sériques de rituximab sont plus élevées de façon statistiquement significative chez les patients répondeurs comparés aux patients non répondeurs au traitement, juste avant et après la quatrième perfusion et après le traitement. Les concentrations sériques sont inversement proportionnelles à la masse tumorale. En général, le rituximab reste décelable pendant 3 à 6 mois.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

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. La récupération des lymphocytes B périphériques a été marquée par une large variabilité intra-individuelle. Cependant, elle commençait en général deux semaines après la fin du traitement et le nombre médian des lymphocytes B atteignait 40% du niveau de base après une période de 3 mois. Dans les études sur le singe cynomolgus, aucune réaction indésirable non liée à l'effet recherché n'a été observée, que ce soit après dose unique ou doses répétées.

Il n'a pas été effectué d'étude chez l'animal pour déterminer le pouvoir carcinogène du rituximab ou pour préciser ses effets sur la fertilité chez le mâle ou la femelle. Les tests standards de recherche du pouvoir mutagène n'ont pas été effectués, car ils ne peuvent pas s'appliquer à cette molécule. Cependant, du fait même de sa nature, il est peu probable que le rituximab puisse avoir des effets mutagènes.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Citrate de sodium  
Polysorbate 80  
Chlorure de sodium  
Hydroxyde de sodium  
Acide chlorhydrique  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

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

### **6.3 Durée de conservation**

24 mois

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver les flacons entre +2 et +8 °C. Protéger de la lumière directe les flacons non dilués.

La solution diluée de MABTHERA pour perfusion doit être utilisée immédiatement après dilution ; elle est stable 12 heures à température ambiante. Si nécessaire, la solution diluée peut être conservée au réfrigérateur (entre +2 et +8 °C) et est chimiquement stable au maximum 24 heures. MABTHERA ne comporte aucun conservateur antimicrobien ; aussi, les précautions nécessaires doivent être prises pour assurer la stérilité de la solution préparée.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage**

Flacons en verre blanc avec bouchon caoutchouc butyl, à usage unique, sans conservateur, contenant 500 mg de rituximab dans 50 ml (10 mg/ml). Boîte d'un flacon.



## **6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination (le cas échéant)**

MABTHERA est un liquide limpide et incolore, conditionné en flacons stériles à usage unique, apyrogènes et sans conservateur.

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

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

Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Royaume-Uni.

## **8. NUMÉRO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS**

EU/1/98/067/002

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

2 juin 1998

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

**ANNEXE III B**

**NOTICE**

## NOTICE

(MABTHERA flacons à 100 mg)

### Nom de la spécialité pharmaceutique

MABTHERA 100 mg

Rituximab

*Si vous souhaitez obtenir plus d'informations sur ce médicament ou si vous vous interrogez sur un point particulier évoqué dans cette notice, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.*

### Composition

Le principe actif de MABTHERA est le rituximab. Un flacon de 10 ml contient 100 mg de rituximab. Le flacon contient également les excipients (constituants supplémentaires) suivants : citrate de sodium, polysorbate 80, chlorure de sodium, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

### Forme pharmaceutique et contenu

MABTHERA est présenté sous forme d'une solution à diluer pour perfusion. Il est disponible en flacon de 10 ml par boîte de 2 flacons. Cette solution doit être diluée avant la perfusion.

### Type de médicament

Rituximab est un anticorps monoclonal. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent et se lient spécifiquement à une autre sorte de protéine appelée antigène. Rituximab se lie à un antigène présent à la surface de certains globules blancs du sang, appelés lymphocytes B, bloquant ainsi la multiplication pathologique de ces cellules.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est Roche Registration Limited, 40 Broadwater road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Royaume-Uni.

### Fabricant responsable de la libération des lots, et importateur

Hoffmann-La Roche SA, Postfach 1270, 79630 Grenzach-Wyhlen, Allemagne

### Quand MABTHERA doit-il être utilisé?

MABTHERA est utilisé pour le traitement d'un certain type de maladie affectant le système lymphatique. Il est particulièrement utilisé en cas d'échec des autres traitements.

### Informations importantes à connaître avant d'utiliser MABTHERA

*Dans quels cas ne doit-on pas utiliser MABTHERA ?*

Vous ne devez pas recevoir MABTHERA si vous êtes allergique au rituximab ou à l'un des composants contenus dans ce flacon ou à des protéines d'origine semblable. Votre médecin vous fournira les informations nécessaires.

*Précautions particulières d'emploi*

Lorsque vous êtes traité par MABTHERA, des réactions telles que des difficultés à respirer, de la fièvre, des frissons, des rashes et une baisse de la pression artérielle peuvent survenir. Ces effets surviennent principalement lors de la première perfusion. Pendant les perfusions, vous serez surveillé

par le personnel médical. En cas de survenue d'une réaction, votre médecin ralentira la perfusion ou l'arrêtera et vous donnera le traitement nécessaire. Après amélioration des symptômes, la perfusion pourra être poursuivie. En cas de réaction grave, notamment en cas de graves difficultés respiratoires, votre médecin arrêtera la perfusion, fera pratiquer des analyses de sang et une radiographie pulmonaire. La perfusion ne sera pas reprise tant que votre médecin ne sera pas assuré de la disparition complète de la réaction.

Du fait de la diminution possible de la pression artérielle au début de la perfusion, les patients prenant des médicaments contre l'hypertension artérielle pourront être informés par leur médecin de ne pas les prendre pendant les douze heures précédant la perfusion de MABTHERA. Si vous avez des antécédents de maladie cardiaque (par exemple une angine de poitrine, des troubles du rythme cardiaque ou une insuffisance cardiaque congestive) ou des antécédents de problèmes respiratoires, votre médecin assurera une surveillance particulière tout au long du traitement par MABTHERA.

Le traitement par MABTHERA peut provoquer des anomalies du sang. De ce fait, votre médecin procédera à des analyses de sang avant, pendant et après le traitement à intervalles réguliers.

#### *Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction*

Avant le début du traitement, informez votre médecin de tous les autres médicaments que vous prenez (y compris ceux qui n'ont pas été prescrits par un médecin).

Cela est extrêmement important, car l'utilisation de plusieurs médicaments à la fois peut diminuer ou augmenter l'effet de chaque médicament. Ainsi, MABTHERA ne doit pas être associé à d'autres médicaments sans l'accord de votre médecin. Si, après un traitement par MABTHERA, vous êtes traité par d'autres médicaments contenant des anticorps monoclonaux, il est possible que vous ayez une réaction allergique.

#### *Utilisation chez l'enfant*

Actuellement, les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de MABTHERA chez l'enfant.

#### *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez de l'être, vous devez en parler à votre médecin. Il discutera avec vous des risques et du bénéfice liés à la prise de MABTHERA pendant la grossesse.

Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous devez prendre des mesures de contraception efficaces pendant toute la durée du traitement par MABTHERA et pendant 12 mois après la fin du traitement.

Vous ne devez pas allaiter votre enfant pendant toute la durée du traitement par MABTHERA, le passage de ce produit dans le lait maternel n'étant pas connu.

#### *Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*

L'effet de MABTHERA sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines n'est pas connu.

#### *Utilisation de la solution après dilution.*

La solution diluée de MABTHERA pour perfusion doit être utilisée immédiatement après dilution ; elle est stable 12 heures à température ambiante. Si nécessaire, la solution diluée peut être conservée au réfrigérateur (entre +2 et +8 °C) ; elle est chimiquement stable pendant 24 heures. MABTHERA ne comporte aucun conservateur antimicrobien, ni agent bactériostatique ; aussi, toutes les précautions nécessaires doivent être prises pour assurer la stérilité de la solution diluée.

### **Comment devez-vous utiliser MABTHERA ?**

#### *Posologie et fréquence d'administration*

Votre médecin vous prescrira avant chaque perfusion de MABTHERA, un médicament pour prévenir et réduire douleur et/ou fièvre et allergie.

Il déterminera la dose appropriée de MABTHERA qui vous sera administrée sous forme d'une perfusion chaque semaine pendant quatre semaines. Cette dose est fonction de votre poids et de votre taille. Le traitement standard comprend au total 4 perfusions. Toutefois, en fonction des caractéristiques de votre maladie ou de la réponse au traitement, votre médecin pourra modifier la dose et/ou le nombre de perfusions.

Des traitements répétés avec MABTHERA sont possibles.

#### *Mode et voie d'administration*

MABTHERA est administré en perfusion intraveineuse après dilution, par du personnel médical. Des solutions apyrogènes de sérum physiologique à 0.9% ou de sérum glucosé à 5% peuvent être utilisées pour la dilution. La concentration finale après dilution doit être de 1 à 4 mg de rituximab par ml de solution à perfuser.

#### *Durée du traitement*

La durée d'une cure est habituellement de 22 jours.

### **Effets indésirables**

En plus des effets recherchés, un médicament peut provoquer des effets indésirables. Plus particulièrement durant les deux premières heures de la première perfusion, vous pouvez avoir de la fièvre, des frissons et des tremblements. Les autres effets liés à la perfusion sont : urticaire et démangeaison de la peau, mal au coeur, fatigue, maux de tête, , difficultés respiratoires, sensation de gonflement de la langue ou de la gorge, démangeaisons, nez qui coule, vomissements, rougeur, battements du coeur irréguliers et douleurs au niveau de la tumeur. Des problèmes cardiaques pré-existants comme une angine de poitrine ou une insuffisance cardiaque congestive peuvent s'aggraver. Ces réactions sont moins fréquentes lors des perfusions suivantes. MABTHERA peut aussi provoquer des anomalies du sang et modifier la fonction hépatique. Des infections ont été observées durant et après le traitement.

Les effets indésirables suivants peuvent aussi survenir de façon rare : douleurs en particulier au niveau de l'abdomen, du dos, du thorax, des muscles et des articulations et au point de perfusion, sensation de malaise, gonflement abdominal, modification de la pression artérielle, modification des battements du coeur, diarrhée, dyspepsie (digestion difficile), anorexie, anémie et troubles du système lymphatique, trouble de la coagulation sanguine, augmentation du tonus musculaire, étourdissements, anxiété, paresthésie (une sensation anormale au niveau des extrémités telle qu'une brûlure, une piqûre, un chatouillement, un fourmillement), hypoesthésie (diminution de la sensibilité de la peau), agitation, insomnie (difficultés d'endormissement), nervosité, augmentation d'une toux, sinusite (inflammation des sinus), bronchite (inflammation des poumons), herpès (infection virale), zona (infection virale), transpiration, trouble de la sécrétion lacrymale (larmes anormales), conjonctivites (inflammation de la surface de l'oeil), modification du goût.

Quelques cas de réactions sévères, notamment des difficultés respiratoires sévères, ont été fatales.

Votre médecin va donc assurer une surveillance étroite de votre traitement et il est important que vous l'avertissiez immédiatement si vous ressentez la moindre difficulté respiratoire.

Si vous présentez un ou plusieurs de ces effets et en particulier si vous souffrez d'un effet inattendu ne figurant pas sur la notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **Comment conserver MABTHERA ?**

Conservez toujours les flacons dans l'emballage d'origine et à une température comprise entre +2 et +8°C (au réfrigérateur).

Ne laissez jamais un médicament à la portée des enfants.

N'utilisez pas ce produit après la date limite d'utilisation figurant sur l'emballage extérieur et sur l'étiquette du flacon.

**Date de la dernière révision**

## **Autres informations**

Si vous souhaitez d'autres informations sur ce produit, veuillez contacter le représentant local du Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

*België/Belgique/Belgien*  
N.V. Roche S.A.  
Rue Dantestraat 75  
1070 Bruxelles – Brussel  
Tel: (02) 525 82 11

*Italia*  
Roche S.p.A.  
Via G.B. Stucchi 110  
20052 Monza  
Tel: 039 2471

*Luxembourg/Luxemburg*  
Zie/voir/siehe België/Belgique/Belgien

*Danmark*  
Roche a/s  
Industriholmen 59  
2650 Hvidovre  
Tel: 36 39 99 99

*Nederland*  
Roche Nederland B.V.  
Postbus 42  
3640 AA Mijdrecht  
Tel: (0297) 232000

*Deutschland*  
Hoffmann-La Roche AG  
Emil-Barell-Str. 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Tel: (07624) 140

*Österreich*  
Roche Austria GmbH  
Engelhorngasse 3  
1211 Wien  
Tel: (01) 27739

*Ελλάδα*  
Roche (Hellas) A.E.  
Αλαμάνας & Δελφών 4,  
151 25 Μαρούσι  
Αττική  
Τηλ: (01) 68 06 600

*Portugal*  
Roche Farmacêutica Química, Lda  
Estrada Nacional 249-1  
2720-413 Amadora  
Tel: (01) 418 45 65

*España*  
Productos Roche S.A.  
c/ Josefa Valcárcel, nº 42  
28027 Madrid  
Tel: 91 324 81 00

*Suomi/ Finland*  
Roche Oy  
PL 12  
02631 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: (09) 525 331

*France*  
Produits Roche  
52, boulevard du Parc  
92521 Neuilly-sur-Seine Cedex  
Tel: 01 46 40 50 00

*Sverige*  
Roche AB  
Box 47327  
100 74 Stockholm  
Tel: (08) 726 1200

*Ireland*  
Roche Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.  
3 Richview  
Clonskeagh, Dublin 14  
Tel: (01) 283 7977

*United Kingdom*  
Roche Products Ltd.  
PO Box 8, Welwyn Garden City  
Hertfordshire AL7 3AY  
Tel: (01707) 366000

## NOTICE

(MABTHERA flacons à 500 mg)

### Nom de la spécialité pharmaceutique

MABTHERA 500 mg

Rituximab

*Si vous souhaitez obtenir plus d'informations sur ce médicament ou si vous vous interrogez sur un point particulier évoqué dans cette notice, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.*

### Composition

Le principe actif de MABTHERA est le rituximab. Un flacon de 50 ml contient 500 mg de rituximab. Le flacon contient également les excipients (constituants supplémentaires) suivants: citrate de sodium, polysorbate 80, chlorure de sodium, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

### Forme pharmaceutique et contenu

MABTHERA est présenté sous forme d'une solution à diluer pour perfusion. Il est disponible en flacon de 50 ml par boîte de 1 flacon. Cette solution doit être diluée avant la perfusion.

### Type de médicament

Rituximab est un anticorps monoclonal. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent et se lient spécifiquement à une autre sorte de protéine appelée antigène. Rituximab se lie à un antigène présent à la surface de certains globules blancs du sang, appelés lymphocytes B, bloquant ainsi la multiplication pathologique de ces cellules.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est Roche Registration Limited, 40 Broadwater road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Royaume-Uni.

### Fabricant responsable de la libération des lots, et importateur

Hoffmann-La Roche SA, Postfach 1270, 79630 Grenzach-Wyhlen, Allemagne

### Quand MABTHERA doit-il être utilisé?

MABTHERA est utilisé pour le traitement d'un certain type de maladie affectant le système lymphatique. Il est particulièrement utilisé en cas d'échec des autres traitements.

### Informations importantes à connaître avant d'utiliser MABTHERA

*Dans quels cas ne doit-on pas utiliser MABTHERA ?*

Vous ne devez pas recevoir MABTHERA si vous êtes allergique au rituximab ou à l'un des composants contenus dans ce flacon ou à des protéines d'origine semblable. Votre médecin vous fournira les informations nécessaires.

### *Précautions particulières d'emploi*

Lorsque vous êtes traité par MABTHERA, des réactions telles que des difficultés à respirer, de la fièvre, des frissons, des rashes et une baisse de la pression artérielle peuvent survenir. Ces effets surviennent principalement lors de la première perfusion. Pendant les perfusions, vous serez surveillé par le personnel médical. En cas de survenue d'une réaction, votre médecin ralentira la perfusion ou l'arrêtera et vous donnera le traitement nécessaire. Après amélioration des symptômes, la perfusion



pourra être poursuivie. En cas de réaction grave, notamment en cas de graves difficultés respiratoires, votre médecin arrêtera la perfusion, fera pratiquer des analyses de sang et une radiographie pulmonaire. La perfusion ne sera pas reprise tant que votre médecin ne sera pas assuré de la disparition complète de la réaction.

Du fait de la diminution possible de la pression artérielle au début de la perfusion, les patients prenant des médicaments contre l'hypertension artérielle pourront être informés par leur médecin de ne pas les prendre pendant les douze heures précédant la perfusion de MABTHERA. Si vous avez des antécédents de maladie cardiaque (par exemple une angine de poitrine, des troubles du rythme cardiaque ou une insuffisance cardiaque congestive) ou des antécédents de problèmes respiratoires, votre médecin assurera une surveillance particulière tout au long du traitement par MABTHERA.

Le traitement par MABTHERA peut provoquer des anomalies du sang. De ce fait, votre médecin procédera à des analyses de sang avant, pendant et après le traitement à intervalles réguliers.

#### *Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction*

Avant le début du traitement, informez votre médecin de tous les autres médicaments que vous prenez (y compris ceux qui n'ont pas été prescrits par un médecin).

Cela est extrêmement important, car l'utilisation de plusieurs médicaments à la fois peut diminuer ou augmenter l'effet de chaque médicament. Ainsi, MABTHERA ne doit pas être associé à d'autres médicaments sans l'accord de votre médecin. Si, après un traitement par MABTHERA, vous êtes traité par d'autres médicaments contenant des anticorps monoclonaux, il est possible que vous ayez une réaction allergique.

#### *Utilisation chez l'enfant*

Actuellement, les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de MABTHERA chez l'enfant.

#### *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez de l'être, vous devez en parler à votre médecin. Il discutera avec vous des risques et du bénéfice liés à la prise de MABTHERA pendant la grossesse.

Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous devez prendre des mesures de contraception efficaces pendant toute la durée du traitement par MABTHERA et pendant 12 mois après la fin du traitement.

Vous ne devez pas allaiter votre enfant pendant toute la durée du traitement par MABTHERA, le passage de ce produit dans le lait maternel n'étant pas connu.

#### *Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*

L'effet de MABTHERA sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines n'est pas connu.

#### *Utilisation de la solution après dilution.*

La solution diluée de MABTHERA pour perfusion doit être utilisée immédiatement après dilution ; elle est stable 12 heures à température ambiante. Si nécessaire, la solution diluée peut être conservée au réfrigérateur (entre +2 et +8 °C) ; elle est chimiquement stable pendant 24 heures. MABTHERA ne comporte aucun conservateur antimicrobien, ni agent bactériostatique ; aussi, toutes les précautions nécessaires doivent être prises pour assurer la stérilité de la solution diluée.

### **Comment devez-vous utiliser MABTHERA ?**

#### *Posologie et fréquence d'administration*

Votre médecin vous prescrira avant chaque perfusion de MABTHERA, un médicament pour prévenir et réduire douleur et/ou fièvre et allergie.

Il déterminera la dose appropriée de MABTHERA qui vous sera administrée sous forme d'une perfusion chaque semaine pendant quatre semaines. Cette dose est fonction de votre poids et de votre taille. Le traitement standard comprend au total 4 perfusions. Toutefois, en fonction des caractéristiques de votre maladie ou de la réponse au traitement, votre médecin pourra modifier la dose et/ou le nombre de perfusions.

Des traitements répétés avec MABTHERA sont possibles.

#### *Mode et voie d'administration*

MABTHERA est administré en perfusion intraveineuse après dilution, par du personnel médical. Des solutions apyrogènes de sérum physiologique à 0.9% ou de sérum glucosé à 5% peuvent être utilisées pour la dilution. La concentration finale après dilution doit être de 1 à 4 mg de rituximab par ml de solution à perfuser.

#### *Durée du traitement*

La durée d'une cure est habituellement de 22 jours.

### **Effets indésirables**

En plus des effets recherchés, un médicament peut provoquer des effets indésirables. Plus particulièrement durant les deux premières heures de la première perfusion, vous pouvez avoir de la fièvre, des frissons et des tremblements. Les autres effets liés à la perfusion sont : urticaire et démangeaison de la peau, mal au coeur, fatigue, maux de tête, , difficultés respiratoires, sensation de gonflement de la langue ou de la gorge, démangeaisons, nez qui coule, vomissements, rougeur, battements du coeur irréguliers et douleurs au niveau de la tumeur. Des problèmes cardiaques pré-existants comme une angine de poitrine ou une insuffisance cardiaque congestive peuvent s'aggraver. Ces réactions sont moins fréquentes lors des perfusions suivantes. MABTHERA peut aussi provoquer des anomalies du sang et modifier la fonction hépatique. Des infections ont été observées durant et après le traitement.

Les effets indésirables suivants peuvent aussi survenir de façon rare : douleurs en particulier au niveau de l'abdomen, du dos, du thorax, des muscles et des articulations et au point de perfusion, sensation de malaise, gonflement abdominal, modification de la pression artérielle, modification des battements du coeur, diarrhée, dyspepsie (digestion difficile), anorexie, anémie et troubles du système lymphatique, trouble de la coagulation sanguine, augmentation du tonus musculaire, étourdissements, anxiété, paresthésie (une sensation anormale au niveau des extrémités telle qu'une brûlure, une piqûre, un chatouillement, un fourmillement), hypoesthésie (diminution de la sensibilité de la peau), agitation, insomnie (difficultés d'endormissement), nervosité, augmentation d'une toux, sinusite (inflammation des sinus), bronchite (inflammation des poumons), herpès (infection virale), zona (infection virale), transpiration, trouble de la sécrétion lacrymale (larmes anormales), conjonctivites (inflammation de la surface de l'oeil), modification du goût.

Quelques cas de réactions sévères, notamment des difficultés respiratoires sévères, ont été fatales. Votre médecin va donc assurer une surveillance étroite de votre traitement et il est important que vous l'avertissiez immédiatement si vous ressentez la moindre difficulté respiratoire.

Si vous présentez un ou plusieurs de ces effets et en particulier si vous souffrez d'un effet inattendu ne figurant pas sur la notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **Comment conserver MABTHERA ?**

Conservez toujours les flacons dans l'emballage d'origine et à une température comprise entre +2 et +8°C (au réfrigérateur).

Ne laissez jamais un médicament à la portée des enfants.

N'utilisez pas ce produit après la date limite d'utilisation figurant sur l'emballage extérieur et sur l'étiquette du flacon.

**Date de la dernière révision**

## **Autres informations**

Si vous souhaitez d'autres informations sur ce produit, veuillez contacter le représentant local du Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

*België/Belgique/Belgien*  
N.V. Roche S.A.  
Rue Dantestraat 75  
1070 Bruxelles – Brussel  
Tel: (02) 525 82 11

*Italia*  
Roche S.p.A.  
Via G.B. Stucchi 110  
20052 Monza  
Tel: 039 2471

*Luxembourg/Luxemburg*  
Zie/voir/siehe België/Belgique/Belgien

*Danmark*  
Roche a/s  
Industriholmen 59  
2650 Hvidovre  
Tel: 36 39 99 99

*Nederland*  
Roche Nederland B.V.  
Postbus 42  
3640 AA Mijdrecht  
Tel: (0297) 232000

*Deutschland*  
Hoffmann-La Roche AG  
Emil-Barell-Str. 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Tel: (07624) 140

*Österreich*  
Roche Austria GmbH  
Engelhorngasse 3  
1211 Wien  
Tel: (01) 27739

*Ελλάδα*  
Roche (Hellas) A.E.  
Αλαμάνας & Δελφών 4,  
151 25 Μαρούσι  
Αττική  
Τηλ: (01) 68 06 600

*Portugal*  
Roche Farmacêutica Química, Lda  
Estrada Nacional 249-1  
2720-413 Amadora  
Tel: (01) 418 45 65

*España*  
Productos Roche S.A.  
c/ Josefa Valcárcel, nº 42  
28027 Madrid  
Tel: 91 324 81 00

*Suomi/ Finland*  
Roche Oy  
PL 12  
02631 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: (09) 525 331

*France*  
Produits Roche  
52, boulevard du Parc  
92521 Neuilly-sur-Seine Cedex  
Tel: 01 46 40 50 00

*Sverige*  
Roche AB  
Box 47327  
100 74 Stockholm  
Tel: (08) 726 1200

*Ireland*  
Roche Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.  
3 Richview  
Clonskeagh, Dublin 14  
Tel: (01) 283 7977

*United Kingdom*  
Roche Products Ltd.  
PO Box 8, Welwyn Garden City  
Hertfordshire AL7 3AY  
Tel: (01707) 366000