

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

Novembre 2008

**Insorgenza di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML) in pazienti con patologie autoimmuni, inclusa l'artrite reumatoide, trattati con MabThera (principio attivo: rituximab)**

Egregio Dottore,

MabThera (rituximab) è un anticorpo monoclonale costituito da una immunoglobulina glicosilata indicato per il trattamento di:

- pazienti affetti da linfoma follicolare in III-IV stadio precedentemente non trattati, in associazione a chemioterapia;
- come terapia di mantenimento in pazienti con linfoma follicolare ricaduto/refrattario che rispondono a terapia di induzione con chemioterapia con o senza MabThera;
- in monoterapia per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare in III-IV stadio che sono chemioresistenti o sono in seconda o successiva ricaduta dopo chemioterapia;
- 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);
- in associazione a metotressato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva di grado grave in pazienti adulti che hanno mostrato un'inadeguata risposta o un'intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia, comprendenti uno o più inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF).

MabThera non è indicato per il trattamento di altre patologie autoimmuni.

**In sintesi:**

- **Nel giugno 2008 è stato riportato un caso di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML) in un paziente con artrite reumatoide inserito in uno studio clinico sulla sicurezza a lungo termine.**
- **Il caso si è verificato 18 mesi dopo l'ultima dose di MabThera e aveva come fattore confondente la chemioterapia effettuata per il trattamento di un sopraggiunto cancro dell'orofaringe.**
- **Il contenuto di questa lettera è stato concordato con le Autorità Europee e con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).**

### **Ulteriori informazioni sulla sicurezza**

La Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML) è una patologia demielinizzante rara e progressiva del sistema nervoso centrale che generalmente porta a morte o a disabilità grave. 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.

Cinque casi di PML sono stati riportati in pazienti trattati per patologie autoimmuni (due casi di PML in pazienti trattati per lupus eritematoso sistemico e tre distinti casi in pazienti trattati rispettivamente per vasculite, granulomatosi di Wegener e artrite reumatoide).

MabThera è utilizzato da più di 10 anni per trattare pazienti con linfoma non-Hodgkin e altre patologie tumorali ematologiche e circa 1,5 milioni di pazienti sono stati trattati con MabThera dalla sua autorizzazione all'immissione in commercio. Al 29 luglio 2008, nel database globale dell'azienda erano presenti 76 casi di PML, confermata o sospetta, in pazienti che avevano ricevuto MabThera in indicazioni approvate o non approvate: 69 casi in indicazioni oncologiche, una in una indicazione ematologica (anemia emolitica autoimmune), cinque in patologie autoimmuni, e una in un'indicazione non riportata.

### **Ulteriori informazioni sulle raccomandazioni ai medici**

I medici devono porre la massima attenzione nel riconoscere i primi segni e sintomi indicativi di PML. Questi includono disturbi del visus, disfunzioni motorie e compromissione cognitiva generalmente associata a disturbi della coordinazione motoria, cecità, forte debolezza simile a emiparesi e cambiamenti del comportamento. Ulteriori segni sono dati da deficit sensoriali, vertigini e crisi convulsive.

Se un paziente sviluppa questi sintomi, MabThera deve essere interrotto fino a quando non sia esclusa la diagnosi di PML.

Il clinico deve valutare il paziente per stabilire se i sintomi siano indicativi di disfunzione neurologica e, in caso affermativo, se questi sintomi possano essere suggestivi di PML. Qualora vi fossero dubbi, si devono effettuare ulteriori indagini che possono includere Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), puntura lombare per valutare la presenza di DNA del virus JC nel liquido cerebrospinale (LCS) e ripetuti esami neurologici.

Nei pazienti che sviluppano PML deve essere interrotto il trattamento con MabThera e si deve prendere in considerazione una riduzione o interruzione della terapia immunosoppressiva concomitante. Non si conoscono interventi che possano prevenire la PML o trattare adeguatamente la PML qualora questa si manifesti.

**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.**