

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

**Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML)
in pazienti trattati per l'artrite reumatoide con MabThera (principio attivo: rituximab)**

Novembre 2009

Egregio Dottore,

MabThera in associazione a metotressato è indicato 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 (DMARD), comprendenti uno o più inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF).

In sintesi:

Nel settembre 2009 è stato riportato un caso con esito fatale di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) in un paziente con artrite reumatoide (AR) non trattato precedentemente con metotressato o con anti TNF. Questo rappresenta il terzo caso di PML riscontrato in pazienti con AR che hanno ricevuto Mabthera. Altri casi di PML sono stati riscontrati in pazienti con altre malattie autoimmuni trattati con Mabthera.

- I medici devono essere informati che la PML (che è solitamente fatale) è stata riscontrata in un paziente in trattamento con MabThera con nessun altro fattore di rischio
- I medici devono quindi ricordare che MabThera non è indicato come trattamento in prima linea nell' AR

Ulteriori informazioni sulla sicurezza

La PML è una patologia demielinizzante del sistema nervoso centrale rara e progressiva, che generalmente porta a morte o invalidità grave. La PML è causata dall'attivazione del virus JC. Il virus JC risiede in forma latente nel 40-80% di adulti sani. I fattori che portano all'attivazione dell'infezione latente non sono ancora pienamente compresi. La PML è stata riscontrata in pazienti HIV-positivi, in pazienti oncologici immunosoppressi, nei pazienti sottoposti a trapianto e in pazienti affetti da malattie autoimmuni in assenza di trattamento con MabThera. Non esistono interventi noti che possano prevenire in maniera affidabile o trattare adeguatamente la PML.

E' stato riportato un terzo caso di (PML) in un paziente affetto da artrite reumatoide trattato con MabThera. Si è verificato in una donna di 73 anni con diagnosi di artrite reumatoide sieronegativa da 3 anni. I trattamenti per l'artrite reumatoide concomitanti e/o precedenti includono leflunomide, idrossiclorochina e prednisone. In anamnesi anche ipertensione, ipotiroidismo, osteoporosi, bronchite ricorrente e un evento cerebrovascolare. Nel febbraio 2009, si è sottoposta ad un ciclo di MabThera (1000 mg somministrati a due settimane di distanza). Ha sviluppato disestesie ed atassia 4-6 mesi dopo il trattamento con MabThera. La PML è stata diagnosticata sulla base di sintomi clinici, risultati della RMN e rilevazione del DNA del virus JC nel liquor cerebrospinale mediante PCR.

Si tratta del primo caso di PML in un paziente con artrite reumatoide trattato con MabThera, che non avesse precedentemente ricevuto trattamento con metotressato o un antagonista del TNF.

In precedenza erano stati riportati 2 casi fatali di PML confermata in pazienti con artrite reumatoide trattati con MabThera. Tali casi interessavano una donna di 51 anni e una donna di 73 anni con possibili fattori di rischio per lo sviluppo della PML, incluso tumore maligno orofaringeo trattato con chemioterapia e radioterapia e/o linfopenia di lunga durata precedenti o concomitanti al trattamento con MabThera.

Approssimativamente 100.000 pazienti con AR sono stati esposti a MabThera.

Il meccanismo potenziale di MabThera nello sviluppo della PML non è chiaro. MabThera (rituximab) è un anticorpo monoclonale che ha come bersaglio l'antigene CD20, presente sulla superficie dei linfociti B normali e neoplastici ed è indicato per il trattamento di varie malattie oltre alla AR (si veda il Riassunto delle caratteristiche del prodotto).

Ulteriori informazioni su raccomandazioni per i 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 e una visita neurologica deve essere presa in considerazione.

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 liquor cerebrospinale (LCS) e ripetuti esami neurologici (si veda il paragrafo 4.4 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto).

Si richiede ai clinici di fornire ai pazienti affetti da artrite reumatoide una copia della scheda di allerta paziente prima di somministrare MabThera.

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.