

**Classe pharmaco-thérapeutique : anticorps monoclonaux,  
 Code ATC : L01XC02**

**⚠ Lettres de l'ANSM aux professionnels de santé :**

❖ **11/2013 : Virus hépatite B**

→ Dépister tous les patients pour le VHB avant d'initier le traitement.

→ Ne pas traiter les patients présentant une hépatite B active.

→ Adresser les patients présentant une sérologie positive pour l'hépatite B, mais sans maladie active, à un médecin spécialisé en hépatologie avant l'instauration du traitement. Ces patients devront être surveillés et pris en charge afin de prévenir une réactivation du VHB.

❖ **14/05/2013 : Risque de syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson –**

→ Très rares cas de réactions cutanées bulleuses sévères (Lyell et Stevens-Johnson) rapportés. Parmi ces cas, cas fatal de syndrome de Lyell.

→ Si survenue de réactions cutanées sévères, arrêt définitif du traitement par rituximab

❖ **02/09/2011 : Réactions fatales liées à la perfusion** rapportées chez des patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde avec du rituximab

**MAJ 09/2021 EXTRAITS EMA/EPAR Mabthera® rév 55 du 10/09/2021  
 Rixathon® rév 5 du 10/09/2021 ; Truxima® rév 13 du 10/09/2021 ; Ruxience® rév 4 du 13/09/2021**

**MODALITÉS DE PRESCRIPTION**

Liste I

- Médicament soumis à prescription hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, aux médecins compétents en maladies du sang, aux spécialistes en rhumatologie en médecine interne, néphrologie ou pédiatrie.

▼ Biosimilaires soumis à une « surveillance supplémentaire »

- La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier.
- PR et granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique : carte de surveillance à remettre au patient

**POSOLOGIE /ADMINISTRATION**

Le rituximab doit être administré sous étroit contrôle d'un professionnel de santé expérimenté et dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation sont immédiatement disponibles.

Les patients doivent ainsi être **étroitement surveillés** en raison du risque de survenue **d'un syndrome de relargage de cytokines**.

**Tableau I : INDICATIONS AMM HORS CANCEROLOGIE ET POSOLOGIES - MABTHERA IV**

Indication(s) AMM	Voie administration et débit de perfusion	Posologie	Prémédication par antipyrétique et antihistaminique avant chaque administration de rituximab	Remarques
Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener) ou polyangéite microscopique chez l'adulte :  Traitement d'induction de la rémission	<b>1<sup>ère</sup> perfusion IV :</b> 50mg/h pendant 30min augmenté par palier de 50mg/h toutes les 30min jusqu'à 400mg/h max.  <b>Perfusions IV ultérieures :</b> 100mg/h pendant 30min augmenté par palier de 100mg/h toutes les 30min jusqu'à 400mg/h max	<b>375 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine pdt 4 semaines</b> (soit 4 perfusions au total)	+ 1000 mg/jour de méthylprednisolone IV pendant 1 à 3 jours avant la première perfusion de Rituximab (la dernière dose de méthylprednisolone peut être administrée le même jour que la première perfusion de Rituximab).  Ce traitement doit être poursuivi par l'administration de prednisone orale à la dose de 1 mg/kg/jour (sans dépasser 80 mg/jour, et avec réduction progressive de la posologie aussi rapide que possible en fonction de la clinique) pendant et après les 4 semaines d'induction par rituximab.	Un traitement prophylactique de la pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> est recommandé pendant et après le traitement par rituximab.
Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener) ou polyangéite microscopique chez l'adulte :  Traitement d'entretien de la rémission		<b>Deux perfusions IV de 500 mg espacées de deux semaines, suivies d'une perfusion IV de 500 mg tous les 6 mois. Traitement pendant au moins 24 mois</b> après rémission complète (absence de signes et de symptômes cliniques).	+ 100 mg de méthylprednisolone IV  (injection devant être terminée 30 minutes avant les perfusions de rituximab, afin de réduire la fréquence et la sévérité des réactions liées à la perfusion)	Après l'induction de la rémission par Mabthera®, le traitement d'entretien doit être initié au plus tôt 16 semaines après la dernière perfusion de Mabthera® Après l'induction de la rémission avec d'autres immunosuppresseurs standards, le traitement d'entretien par Mabthera® doit être initié dans les 4 semaines suivant la rémission de la maladie.  Chez les patients qui présentent un risque plus élevé de rechute, les médecins peuvent envisager un traitement d'entretien par Mabthera® d'une durée plus longue, jusqu'à 5 ans.  Un traitement prophylactique de la pneumonie à

# RECOMMANDATIONS PRATIQUES

				<i>Pneumocystis jirovecii</i> est recommandé pendant et après le traitement par rituximab.					
<p><b>Granulomatose avec polyangéite</b> (maladie de Wegener ; GPA) ou <b>polyangéite microscopique</b> (PAM) chez les <b>patients pédiatriques</b></p> <p>Traitement <b>d'induction</b> de la rémission</p>	<p><b>1<sup>ère</sup> perfusion IV :</b>                      0,5mg/kg/h (max 50mg/h) pendant 30min, pouvant être augmentée par paliers de 0,5mg/kg/h toutes les 30min (si absence de réaction d'hypersensibilité ou de réaction liée à la perfusion) jusqu'à un maximum de 400mg/h.</p> <p><b>Perfusions IV ultérieures :</b>                      La vitesse initiale pourra être de 1 mg/kg/h (max : 50mg/h) pendant 30min, pouvant être augmentée par palier de 1mg/kg/h toutes les 30min jusqu'à un maximum de 400mg/h.</p>	<p style="text-align: center;"><b>375 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine pdt 4 semaines</b> (soit 4 perfusions au total)</p>	<p><b>Avant la 1<sup>ère</sup> perfusion de rituximab :</b>  <b>30mg/kg/jour de méthylprednisolone IV (sans dépasser 1g/jour) pendant 3 jours</b> pour traiter les symptômes sévères de vascularite. Jusqu'à trois doses quotidiennes supplémentaires de 30mg/kg de méthylprednisolone IV peuvent être administrées avant la 1<sup>ère</sup> perfusion de rituximab.</p> <p>Une fois l'administration de la méthylprednisolone par voie IV terminée, les patients doivent recevoir de la prednisone orale à la dose de 1mg/kg/jour (sans dépasser 60mg/jour), avec réduction progressive de la dose aussi rapide que possible en fonction de la clinique.</p>	<p>La sécurité et l'efficacité de Mabhera® chez les patients pédiatriques (de 2 à &lt;18 ans) n'ont pas été établies dans les indications autres que la forme sévère et active de GPA et de PAM.</p> <p>Ne pas utiliser chez les patients de &lt;2ans en raison de la possibilité d'une réponse immunitaire inadéquate aux vaccinations contre les maladies infantiles fréquentes (ex : rougeole, oreillons, rubéole et poliomyélite).</p> <p>Un traitement prophylactique de la pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> est recommandé pendant et après le traitement par Mabhera®.</p>					
					<p><b>Pemphigus vulgaris</b></p> <p>Traitement <b>d'induction</b></p>	<p><b>1<sup>ère</sup> perfusion IV :</b>                      50mg/h pendant 30min augmenté par palier de 50mg/h toutes les 30min jusqu'à 400mg/h max.</p>	<p><b>1000 mg administrés en perfusion IV, suivie deux semaines plus tard d'une 2<sup>ème</sup> perfusion IV de 1000 mg</b> en association avec des glucocorticoïdes dont la dose sera progressivement réduite.</p>	<p style="text-align: center;"><b>+ 100 mg de méthylprednisolone IV</b></p> <p>(injection devant être terminée 30 minutes avant les perfusions de rituximab, afin de réduire la fréquence et la sévérité des réactions liées à la perfusion)</p>	
					<p><b>Pemphigus vulgaris</b></p> <p>Traitement <b>d'entretien</b></p>	<p><b>Perfusions IV ultérieures :</b>                      100mg/h pendant 30min augmenté par palier de 100mg/h toutes les 30min jusqu'à 400mg/h max</p>	<p><b>500 mg en perfusion IV aux 12<sup>e</sup> et 18<sup>e</sup> mois, puis tous les 6 mois</b> si besoin, en fonction de l'évaluation clinique.</p>		
<p><b>Pemphigus vulgaris</b></p> <p>Traitement de la <b>rechute</b></p>		<p><b>1000 mg en perfusion IV.</b>                      Les prochaines perfusions ne peuvent être administrées qu'au plus tôt 16 semaines après la dernière perfusion.</p>		<p>Reprise ou augmentation de la dose de glucocorticoïdes à envisager en fonction de l'évaluation clinique du patient.</p>					
<p><b>Polyarthrite rhumatoïde</b></p>	<p><b>1<sup>ère</sup> perfusion IV :</b>                      50mg/h pendant 30min augmenté par palier de 50mg/h toutes les 30min jusqu'à 400mg/h max.</p> <p><b>Perfusions IV ultérieures :</b></p> <p><b>Schéma standard</b>                      100mg/h pendant 30min augmenté par palier de 100mg/h toutes les 30min jusqu'à 400mg/h max</p> <p><b>Ou schéma plus rapide si pas de réactions graves liées à la 1<sup>ère</sup> perfusion ou aux suivantes :</b>                      250 mg/h pendant 30min puis 600 mg/h pendant 90min</p>	<p><b>J0 : 1000 mg IV</b> }  <b>J15 : 1000mg IV</b> } =1 cycle</p>	<p style="text-align: center;"><b>+ 100 mg de méthylprednisolone IV</b></p> <p>(injection devant être terminée 30 minutes avant les perfusions de rituximab, afin de réduire la fréquence et la sévérité des réactions liées à la perfusion).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evaluation de la nécessité de cycles supplémentaires à la 24<sup>ème</sup> semaine</b> après le cycle précédent (si persistance d'une activité résiduelle de la maladie ou si maladie redevient active → instaurer un nouveau cycle)</li> <li>• Réponse clinique habituellement atteinte dans les 16 à 24 semaines suivant le cycle initial. En l'absence de bénéfice thérapeutique durant cette période, la prolongation du traitement doit être reconsidérée</li> <li>• Schéma de perfusion rapide contre-indiqué si maladies cardiovasculaires cliniquement significative (notamment arythmie).</li> <li>• Utilisation non recommandée chez les patients naïfs de MTX (rapport bénéfice-risque favorable non établi).</li> </ul>					

# RECOMMANDATIONS PRATIQUES

**Tableau II : INDICATIONS AMM EN CANCEROLOGIE ET POSOLOGIES CHEZ L'ADULTE**

Indication(s) AMM	Voie adm rituximab	Posologie rituximab	Nb de cycles	Remarques (prémédication, débit de perfusion, modalités d'administration)
LNH folliculaire de stade III-IV, non précédemment traité (L1) chez l'adulte	Traitement d'induction + protocole chimiothérapie	IV 375 mg/m <sup>2</sup> à J1 du cycle de chimiothérapie	8 cycles au total	
		SC 1400mg par cycle après un 1 <sup>er</sup> cycle en IV de 375mg/m <sup>2</sup>		
	Traitement d'entretien	IV 375 mg/m <sup>2</sup> tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pdt une durée max de 2 ans en commençant 2 mois après la dernière dose du traitement d'induction	12 administrations au total (soit 24 mois)	
		SC 1400mg tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pdt une durée max de 2 ans en commençant 2 mois après la dernière dose du traitement d'induction		
LNH folliculaire de stade III-IV, en rechute ou réfractaire chez l'adulte	Traitement d'induction en monothérapie	IV 375 mg/m <sup>2</sup> par semaine pendant 4 semaines	4 perfusions au total	<p><b>Prémédication/prophylaxie</b>                      LNH et LLC : antipyrétique et antihistaminique avant chaque administration de rituximab et glucocorticoïdes si rituximab non associé à une chimiothérapie contenant un glucocorticoïde.</p> <p>LLC : hydratation appropriée et administration d'uricostatiques 48 h avant l'instauration du traitement.                      Chez les patients ayant un nombre de lymphocytes &gt;25x10<sup>9</sup>/l, une prémédication par 100mg de prednisone/prednisolone par voie IV est recommandée peu avant la perfusion de MabThera.</p> <p><b>Débit de perfusion (ne pas injecter rapidement ou en bolus)</b></p> <p>1<sup>ère</sup> perfusion IV :                      50mg/h pendant 30min augmenté par palier de 50mg/h toutes les 30min jusqu'à 400mg/h max.</p> <p>Perfusions IV ultérieures :                      100mg/h pendant 30min augmenté par palier de 100mg/h toutes les 30min jusqu'à 400mg/h max</p> <p><b>Modalités d'administration voie SC</b>                      Avant de commencer les injections SC de Mabthera, les patients doivent toujours recevoir auparavant une dose COMPLETE de Mabthera par perfusion intraveineuse, en utilisant la formulation IV de Mabthera. Si les patients n'ont pas été en mesure de recevoir une perfusion IV complète de MabThera avant le changement de formulation, ils doivent continuer les cycles ultérieurs avec la formulation IV de Mabthera jusqu'à ce qu'une dose IV complète puisse être administrée avec succès. Par conséquent, le passage à la formulation sous-cutanée de MabThera ne peut survenir qu'à partir du 2<sup>ème</sup> cycle ou des cycles ultérieurs de traitement.</p> <p>Injection en 5min dans la paroi abdominale (jamais dans les zones cutanées présentant rougeur, hématome, douleur à la palpation, induration, grains de beauté ou cicatrice).</p> <p>Si une injection est interrompue, elle peut être reprise au même endroit ou dans une autre localisation.</p>
	Traitement d'induction + protocole chimiothérapie	IV 375 mg/m <sup>2</sup> à J1 du cycle de chimiothérapie	8 cycles au total	
		SC 1400mg par cycle après un 1 <sup>er</sup> cycle en IV de 375mg/m <sup>2</sup>		
	Traitement d'entretien	IV 375 mg/m <sup>2</sup> tous les 3 mois jusqu'à progression de la maladie ou pdt une durée max de 2 ans en commençant 3 mois après dernière dose du traitement d'induction	8 administrations au total	
	SC 1400mg tous les 3 mois jusqu'à progression de la maladie ou pdt une durée max de 2 ans en commençant 3 mois après dernière dose du traitement d'induction			
LNH agressif diffus à grandes cellules B chez l'adulte	+ protocole CHOP <sup>1</sup>	IV 375 mg/m <sup>2</sup> à J1 du cycle de chimiothérapie	8 cycles au total	
		SC 1400mg à J1 du cycle de chimiothérapie après un 1 <sup>er</sup> cycle par rituximab IV de 375mg/m <sup>2</sup>		
LNH à cellules du manteau non traité au préalable chez adulte pour lesquels une greffe de CSH est inadaptée (voir AMM Velcade®)	+ protocole VcR-CAP <sup>2</sup>	IV 375 mg/m <sup>2</sup> à J1 du cycle de chimiothérapie, toutes les 3 semaines	6 cycles + 2 cycles supplémentaires si réponse documentée au cycle 6	
Lymphome folliculaire de grade 1, 2 ou 3a préalablement traité chez l'adulte (voir AMM Revlimid®)	Lénalidomide + rituximab	IV Voir RCP Revlimid® Cycle 1 : 375 mg/m <sup>2</sup> à J1, J8, J15 et J22 Cycles 2 à 5 : 375 mg/m <sup>2</sup> à J1	5 cycles de 28 jours	
LLC non précédemment traitée, en rechute ou réfractaire	+ protocole chimiothérapie	IV 375 mg/m <sup>2</sup> à J0 du 1 <sup>er</sup> cycle, puis 500 mg/m <sup>2</sup> à J1 des cycles suivants La chimiothérapie doit être administrée après la perfusion de rituximab	6 cycles au total	
LLC ≥ L2 chez l'adulte (voir AMM Imbruvica®)	Ibrutinib + rituximab + bendamustine	IV Voir RCP Imbruvica® Posologie utilisée dans l'étude pivot : 375mg/m <sup>2</sup> à J1 du 1 <sup>er</sup> cycle puis 500mg/m <sup>2</sup> à J1 des cycles suivants	6 cycles (cycles de 28 jours)	
LLC en 1 <sup>ère</sup> ligne chez l'adulte (voir AMM Imbruvica®)	Ibrutinib + rituximab	IV Voir RCP Imbruvica® Etude pivot E1912 Instauration au cycle 2 : J1 (50 mg/m <sup>2</sup> en 4h) ; J2 (325 mg/m <sup>2</sup> ) Cycles 3 à 7 : 500 mg/m <sup>2</sup>	6 cycles (cycles de 28 jours)	
LLC en association au rituximab chez l'adulte (voir AMM Zydelig®)	Idelalisib + rituximab	IV Voir RCP Zydelig® Etude pivot 312-0116 (≥L2) : 375mg/m <sup>2</sup> au 1 <sup>er</sup> cycle puis 500mg/m <sup>2</sup> aux cycles suivants Etude pivot 101-08/99 (L1): 375mg/m <sup>2</sup> par semaine	8 cycles au total	
LLC ≥ L2, en association au rituximab chez l'adulte (voir AMM Venclxyto®)	Vénétoclax + rituximab	IV Le rituximab doit être administré après que le patient ait terminé le schéma de titration de dose et qu'il ait reçu la dose quotidienne recommandée de 400mg. Etude pivot GO28667 (MURANO) : 375mg/m <sup>2</sup> au 1 <sup>er</sup> cycle puis 500mg/m <sup>2</sup> aux cycles 2-6	6 cycles (cycles de 28 jours)	
Maladie de Waldenström chez l'adulte (voir AMM Imbruvica®)	Ibrutinib + rituximab	IV Voir RCP Imbruvica® Etude pivot (PCYC-1127-CA) : 375mg/m <sup>2</sup> par semaine pendant 4 semaines consécutives (semaines 1 à 4) suivie d'une seconde cure de rituximab hebdomadaire pendant 4 semaines consécutives (semaines 17-20).		

<sup>1</sup> CHOP= Cyclophosphamide (400 mg/m<sup>2</sup> en IV) + Hydroxydriamycine (50 mg/m<sup>2</sup> en IV) + vincristine (1.4 mg/m<sup>2</sup> en IV) + Prednisone (40 mg per os)

<sup>2</sup> VcR-CAP= Velcade (1,3 mg/m<sup>2</sup> de Surface corporelle, par voie IV à J1, J4, J8 et J11), rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) + cyclophosphamide (750 mg/m<sup>2</sup>, en IV) + doxorubicine (50 mg/m<sup>2</sup>, en IV) + prednisone (100 mg/m<sup>2</sup> par VO, les jours 1, 2, 3, 4 et 5)

**LNH chez les patients pédiatriques** ( $\geq 6$  mois à  $< 18$  ans) non précédemment traités : Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) CD20+, lymphome de Burkitt (LB) /leucémie de Burkitt (LA-B, leucémie aiguë à cellules B matures) ou lymphome Burkitt-like (LB-Like) à un stade avancé

- Mabthera® doit être utilisé en association avec une chimiothérapie systémique de type lymphome malin B (LMB) (voir tableaux III et IV).
- **Posologie recommandée** : **375 mg/m<sup>2</sup>** en perfusion IV. Aucun autre ajustement posologique de Mabthera® n'est nécessaire.
  - Sécurité et efficacité de Mabthera® chez les patients pédiatriques âgés de  $\geq 6$  mois à  $< 18$  ans non établies dans des indications autres que le/la LDGCB CD20 positif/LB/LA-B/LB-like de stade avancé, non précédemment traité(e).
  - Données disponibles chez les patients âgés de moins de 3 ans limitées.
  - Ne pas utiliser chez les patients pédiatriques, de la naissance jusqu'à  $< 6$  mois, présentant un lymphome diffus à grandes cellules B CD20+.

**Prémédication** : paracétamol et anti-histaminique H1 30 à 60 minutes avant le début de la perfusion de Rituximab. De plus, la prednisone doit être administrée comme indiqué dans le tableau III.

**Administration** :

**1<sup>ère</sup> perfusion IV** : 0,5mg/kg/h (max 50mg/h) pendant 30min, pouvant être augmentée par paliers de 0,5mg/kg/h toutes les 30min (si absence de réaction d'hypersensibilité ou de réaction liée à la perfusion) jusqu'à un maximum de 400mg/h.

**Perfusions IV ultérieures** : La vitesse initiale pourra être de 1 mg/kg/h (max : 50mg/h) pendant 30min, pouvant être augmentée par palier de 1mg/kg/h toutes les 30min jusqu'à un maximum de 400mg/h.

**Tableau III : SCHEMA D'ADMINISTRATION DE MABTHERA®, TRUXIMA®, RIXATHON® CHEZ LES PATIENTS PEDIATRIQUES ATTEINTS D'UN LYMPHOME NON HODGKINIEN**

Cycle	Jour du traitement	Détails de l'administration
Préphase (COP)	Pas d'administration	-
Cure d'induction 1 (COPADM1)	Jour -2 (correspondant au Jour 6 de la préphase) 1 <sup>ère</sup> perfusion de Rituximab	Pendant la 1 <sup>ère</sup> cure d'induction, la prednisone est administrée dans le cadre de la cure de chimiothérapie et ce avant la perfusion de Rituximab.
	Jour 1 2 <sup>ème</sup> perfusion de Rituximab	La perfusion de Rituximab sera administrée 48 heures après la 1 <sup>ère</sup> perfusion.
Cure d'induction 2 (COPADM2)	Jour -2 3 <sup>ème</sup> perfusion de Rituximab	A la 2 <sup>ème</sup> cure d'induction, la prednisone n'est pas administrée au moment de l'administration de Rituximab.
	Jour 1 4 <sup>ème</sup> perfusion de Rituximab	La perfusion de Rituximab sera administrée 48 heures après la 3 <sup>ème</sup> perfusion.
Cure de consolidation 1 (CYM/CYVE)	Jour 1 5 <sup>ème</sup> perfusion de Rituximab	La prednisone n'est pas administrée au moment de l'administration de Rituximab.
Cure de consolidation 2 (CYM/CYVE)	Jour 1 6 <sup>ème</sup> perfusion de Rituximab	La prednisone n'est pas administrée au moment de l'administration de Rituximab.
Cure d'entretien 1 (M1)	Jours 25 à 28 de la cure de consolidation 2 (CYVE) Pas d'administration de Rituximab	Débute lorsque la numération sanguine périphérique a retrouvé son niveau d'avant la cure de consolidation 2 (CYVE) avec un ANC $> 1,0 \times 10^9/L$ et un nombre de plaquettes $> 100 \times 10^9/L$
Cure d'entretien 2 (M2)	Jour 28 de la cure d'entretien 1 (M1) Pas d'administration de Rituximab	-

ANC = nombre absolu de neutrophiles ; COP = Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone ; COPADM = Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisolone, Doxorubicine, Méthotrexate ; CYM = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), Méthotrexate ; CYVE = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VEpside (VP16 ou etoposide)

**Tableau IV : SCHEMA THERAPEUTIQUE POUR LES PATIENTS PEDIATRIQUES ATTEINTS D'UN LYMPHOME NON HODGKINIEN : ADMINISTRATION DE MABTHERA®, TRUXIMA®, RIXATHON® EN ASSOCIATION AVEC UNE CHIMIOTHERAPIE**

Schéma thérapeutique	Stade de la maladie	Détails de l'administration
Groupe B	Stade III avec un taux de LDH élevé ( $> N \times 2$ ), Stade IV SNC négatif	Préphase suivie de 4 cures : 2 cures d'induction (COPADM) avec MTX-HD 3 g/m <sup>2</sup> et 2 cures de consolidation (CYM)
Groupe C	Groupe C1 : LA-B SNC négatif, stade IV & LA-B SNC positif et LCR négatif	Préphase suivie de 6 cures : 2 cures d'induction (COPADM) avec MTX-HD 8 g/m <sup>2</sup> , 2 cures de consolidation (CYVE) et 2 cures d'entretien (M1 et M2)
	Groupe C3 : LA-B LCR positif, stade IV LCR positif	
Les cures consécutives doivent être administrées dès que la numération de la formule sanguine et l'état du patient le permettent, à l'exception des cures d'entretien qui sont administrées à intervalles de 28 jours		
LA-B = leucémie de Burkitt (leucémie aiguë à cellules B matures) ; LCR = liquide céphalo-rachidien ; SNC = système nerveux central ; MTX-HD = méthotrexate à haute dose ; LDH = lactate déshydrogénase		

**MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI**

Précautions d'emploi		Conduite à tenir	Remarques particulières
Réactions liées à l'administration	<b>En IV (sévères avec issue fatale dans certains cas),</b> Evénements pulmonaires, fièvre, frissons, rigidité, hypotension, urticaire, œdème de Quincke +/- lyse tumorale rapide + d'autres symptômes	Administration dans un <b>environnement</b> avec des <b>moyens de réanimation immédiatement disponibles + Prémédication*</b>  ↓ <b>de la vitesse ou arrêt</b> de la perfusion + <b>Traitement symptomatique</b> (antipyrétique, antihistaminique, oxygénothérapie si besoin, réhydratation veineuse, voire inj.IV de bronchodilatateurs et de glucocorticoïdes)	Risque accru d'apparition entre 30'et 2h après le début de la 1ère perfusion IV. Développement possible d'Ac humains anti-chimériques (HACA) après les deux 1ères perfusions. Présence d'HACA pouvant être associée à une aggravation des réactions liées à la perfusion ou à des réactions allergiques lors des traitements ultérieurs.
	<b>En SC (grade 1 ou 2)</b> Douleur, gonflement, induration, hémorragie, érythème, prurit et éruption cutanée	<b>Surveillance</b> du patient pendant <b>au moins 15 minutes</b> après l'injection.	Risque accru d'apparition dans les 24 heures suivant l'injection SC Informer les patients des <b>symptômes</b> suggérant une <b>hypersensibilité sévère ou un syndrome de relargage des cytokines</b>
<b>Syndrome de relargage des cytokines <u>Et</u> /ou <u>Syndrome de lyse tumorale</u></b> <b>Tableau clinique</b> <b>Insuffisance respiratoire aiguë</b> avec dyspnée sévère ± bronchospasme ± hypoxie (avec infiltrat pulmonaire interstitiel ou œdème pulmonaire visible sur une radio thoracique) ± <b>fièvre, frissons, et tremblements, urticaire</b> ± <b>angio-œdèmes.</b> ± <b>insuffisance rénale aiguë,</b> ± <b>Troubles biologiques</b> (hyperuricémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperphosphatémie, ↑lactates déshydrogénases (LDH))		<b>Arrêt immédiatement</b> et mise en place traitement symptomatique drastique.  <b>⚠ Une amélioration rapide des symptômes pouvant être suivie d'une aggravation, la perfusion ne doit pas être reprise avant disparition complète</b> de tous les symptômes et avant normalisation des résultats biologiques et des clichés pulmonaires.  <b>La perfusion peut alors être reprise à une vitesse réduite au moins de moitié</b> par rapport à la vitesse initiale.	La prémédication permet de réduire la fréquence et la sévérité des réactions aiguës liées à la perfusion et/ou du syndrome de relargage des cytokines et leur sévérité et/ou du syndrome de lyse tumorale  Apparition fréquente pendant la <b>1ère ou 2ème heure qui suit la perfusion.</b>  <b>Plus grande prudence</b> avec les patients ayant des <b>antécédents d'insuffisance respiratoire</b> <i>ou</i> <b>un infiltrat pulmonaire tumoral</b> <i>ou</i> <b>une masse tumorale importante</b> (≥ 25 x 10 <sup>9</sup> /l) de cellules malignes circulantes (LLC)  <b>Nouveau syndrome grave de relargage de cytokines rare chez patient traité de nouveau</b> après disparition des signes et des symptômes
<b>Réactions anaphylactiques et d'hypersensibilité</b>		Symptômes peuvent <b>sembler similaires</b> aux manifestations cliniques du syndrome de relargage de cytokines	<b>Disponibilité d'adrénaline, antihistaminiques et glucocorticoïdes</b> pour usage immédiat
<b>Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).</b>		En cas de <b>suspicion</b> d'une LEMP → administration suivante <b>suspendue tant que le diagnostic</b> de LEMP n'a pas été exclu  En cas d' <b>apparition d'une LEMP</b> → <b>Arrêt définitif de rituximab</b>	<b>Diagnostic de LEMP</b> Examen clinique attentif aux symptômes évocateurs (cognitifs, neurologiques ou psychiatriques). Envisager une IRM de préférence avec produit de contraste, un dosage de l'ADN du virus JC dans le LCR et des examens neurologiques répétés.
		<b>PR, Granulomatose avec Polyangéite ou Polyangéite microscopique ou pemphigus vulgaris :</b> Remise d'une <b>carte de surveillance</b>	Cette carte contient des informations de tolérance concernant l'↑ du risque potentiel d'infections, dont LEMP
<b>Troubles cardiaques</b> Angine de poitrine, arythmie (flutter, fibrillation auriculaire), insuffisance cardiaque (IC) ou IDM		Si antécédents de pathologies cardiaques et/ou chimiothérapie cardiotoxique → <b>Surveillance étroite</b>	<b>CI en cas d'IC sévère</b> (PR, granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique)
<b>Réactivation l'hépatite B</b>		<b>Dépistage du VHB</b> avant toute initiation de traitement <b>Ne pas administrer si hépatite active</b> <b>Prudence si Sérologie VHB (+)</b> Adresser patient à un hépatologue pour prise en charge appropriée, afin de prévenir une réactivation	Cas d'hépatites fulminantes ayant entraîné le décès observés
<b>Infections graves</b>		<b>NE PAS ADMINISTRER</b> <b>en cas d'infection sévère, évolutive</b> (ex : tuberculose, septicémie et infections opportunistes)	Traitement prophylactique de la pneumonie à Pneumocystis jirovecii recommandé <sup>3</sup> (Granulomatose avec polyangéite et

<sup>3</sup> [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3590398/pdf/277\\_2013\\_Article\\_1698.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3590398/pdf/277_2013_Article_1698.pdf)

<sup>3</sup> [http://www.srlf.org/rc/org/srlf/htm/Article/2011/20110805-113918-616/src/htm\\_fullText/fr/1006-Reanimation-Vol19-N4-p327\\_338.pdf](http://www.srlf.org/rc/org/srlf/htm/Article/2011/20110805-113918-616/src/htm_fullText/fr/1006-Reanimation-Vol19-N4-p327_338.pdf)

		<i>Polyangéite microscopique</i> )
<b>Troubles hématologiques</b>	<b>Réaliser une surveillance régulière de la numération formule sanguine</b> , incluant une <b>numération des neutrophiles et des plaquettes</b>	<b>Prudence</b> si PNN < 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l et/ou plaquettes < 75 x 10 <sup>9</sup> /l
<b>Neutropénie tardive</b>	Faire une <b>numération des neutrophiles avant chaque cycle</b> de rituximab et <b>régulièrement jusqu'à 6 mois après l'arrêt</b> du traitement, ainsi que <b>devant des signes ou des symptômes d'infection</b> .	
<b>Réactions cutanées sévères</b>	En cas de survenue d'un tel événement, le traitement doit être <b>définitivement arrêté</b> .	<b>Syndromes de Lyell</b> et de <b>Stevens-Johnson</b> rapportées (certains d'issue <b>fatale</b> ).
<b>Hypotension</b> possible pendant la perfusion	Envisager <b>l'arrêt du traitement antihypertenseur 12 heures avant</b> la perfusion.	

**INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**

Sources : EPAR/RCP et ANSM/[Thésaurus des interactions médicamenteuses \(10/2020\)](#)

(Données limitées sur les interactions éventuelles avec d'autres médicaments)

<b>+ Autres anticorps monoclonaux, administrés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques</b>	
Possible réaction d'allergie ou d'hypersensibilité, chez les <b>patients ayant des taux décelables d'anticorps anti-murins ou d'anticorps humains antichimériques (HAMA/HACA)</b>	Précaution d'emploi
<b>+ Vaccins vivants atténués</b>	
Risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle	Association déconseillée

**FECONDITE GROSSESSE ALLAITEMENT**

Voir également les données du CRAT ([MAJ 18/06/2020](#)). Si une de vos patientes est exposée au rituximab avant la conception ou en cours de grossesse, nous vous invitons à prendre contact avec le [CRAT](#).

	<b>Conduite à tenir</b>	<b>Niveau de preuve</b>
Contraception	Mesures contraceptives efficaces tout au long du traitement et pendant 12 mois après son arrêt.	Pas de données.
Grossesse	<b>Ne pas administrer à la femme enceinte sauf</b> dans les cas où le bénéfice attendu paraît supérieur au risque potentiel	Pas de données, cependant une déplétion transitoire en lymphocytes B et une lymphocytopénie ont été rapportées chez des enfants nés de mères ayant reçu du rituximab durant leur grossesse. Les IgG sont connues pour traverser la barrière fœtoplacentaire.
Allaitement	<b>Ne pas allaiter</b> pendant le traitement et <b>pendant 12 mois après son arrêt</b>	<b>Données limitées.</b> Passage du rituximab dans le lait maternel à dose faible (dose infantile relative inférieure à 0,4 %). Cependant les effets à long terme sur les nourrissons allaités ne sont pas connus.
Fertilité	Aucune étude chez l'animal n'a mis en évidence d'effets délétères provoqués sur les organes de la reproduction.	