

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ruxience 100 mg concentrado para solução para perfusão
Ruxience 500 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ruxience 100 mg concentrado para solução para perfusão

Cada ml contém 10 mg de rituximab.

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de rituximab.

Ruxience 500 mg concentrado para solução para perfusão

Cada ml contém 10 mg de rituximab.

Cada frasco para injetáveis de 50 ml contém 500 mg de rituximab.

O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico de rato/humano produzido por Engenharia Genética que representa uma imunoglobulina glicosilada com regiões constantes de IgG1 humana e sequências de regiões variáveis de cadeias leves e pesadas de rato. O anticorpo é produzido por uma cultura de células de mamífero em suspensão (células do ovário do hamster Chinês) e purificado por cromatografia de afinidade e troca iónica, incluindo inativação viral específica e procedimentos de remoção.

Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Líquido transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelo-acastanhado claro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ruxience é indicado para adultos nas seguintes indicações:

Linfoma não-Hodgkin (LNH)

Ruxience é indicado no tratamento de doentes adultos com linfoma folicular no estadio III-IV, não tratados previamente, em associação com o regime de quimioterapia.

O tratamento de manutenção com Ruxience é indicado no tratamento de doentes adultos com linfoma folicular que responderam à terapêutica de indução.

Ruxience em monoterapia é indicado no tratamento de doentes adultos com linfoma folicular no estadio III-IV, resistente à quimioterapia, ou que se encontrem em segunda ou subsequente recidiva após quimioterapia.

Ruxience é indicado no tratamento de doentes adultos com linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B, positivo para CD20, em associação com o regime de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona).

Ruxience, em associação com quimioterapia, é indicado no tratamento de doentes pediátricos (idades ≥ 6 meses a < 18 anos) com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) positivo para CD20, linfoma de Burkitt (LB) / leucemia de Burkitt (leucemia aguda das células B maduras) (LAB) ou linfoma tipo Burkitt (LTB), em estadio avançado, não tratados previamente.

Leucemia linfocítica crónica (LLC)

Ruxience, em associação com quimioterapia, é indicado no tratamento de doentes com LLC não tratada previamente e recidivante/refratária. Apenas estão disponíveis dados limitados de eficácia e segurança em doentes previamente tratados com anticorpos monoclonais incluindo rituximab ou doentes refratários ao rituximab com quimioterapia anterior.

Ver secção 5.1, para informação adicional.

Artrite reumatoide

Ruxience em associação com o metotrexato é indicado no tratamento da artrite reumatoide ativa grave em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância a outros fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD), incluindo uma ou mais terapêuticas inibidoras do fator de necrose tumoral (TNF).

Ruxience demonstrou reduzir a taxa de progressão das lesões articulares medida por raios X e melhorar a função física, quando administrado em associação com o metotrexato.

Granulomatose com poliangite e poliangite microscópica

Ruxience, em associação com glucocorticoides, é indicado para o tratamento de doentes adultos com granulomatose com poliangite (GPA) (de Wegener) e poliangite microscópica (PAM) ativas e graves.

Ruxience, em associação com glucocorticoides, é indicado para a indução da remissão em doentes pediátricos (idade ≥ 2 a < 18 anos) com GPA (de Wegener) e PAM ativas e graves.

Pênfigo vulgar (*Pemphigus vulgaris*)

Ruxience é indicado no tratamento de doentes com pênfigo vulgar (PV) moderado a grave.

4.2 Posologia e modo de administração

Ruxience deve ser administrado sob a estrita supervisão de um profissional de saúde experiente e num ambiente que tenha disponíveis de imediato todos os meios de ressuscitação (ver secção 4.4).

Pré-medicação e medicações profiláticas

Antes de cada administração de Ruxience, deve ser sempre administrada pré-medicação com um antipirético e um anti-histamínico (por exemplo, paracetamol e difenidramina).

Em doentes adultos com linfoma não-Hodgkin e LLC, a pré-medicação com glucocorticoides deve ser considerada se Ruxience não for administrado em associação com um regime de quimioterapia contendo glucocorticoide.

Em doentes pediátricos com linfoma não-Hodgkin, a pré-medicação com paracetamol e anti-histamínico H1 (= difenidramina ou equivalente) deve ser administrada 30 a 60 minutos antes do início da perfusão com Ruxience. Além disso, deve ser administrada prednisona, como indicado na Tabela 1.

Em doentes com LLC é recomendada profilaxia com hidratação adequada e administração de uricostáticos, a partir das 48 horas antes do início da terapêutica, para reduzir o risco de síndrome de lise tumoral. Para doentes com LLC em que a contagem dos linfócitos é $> 25 \times 10^9/l$, é recomendada administração intravenosa de 100 mg de prednisona/prednisolona, imediatamente antes da perfusão com Ruxience, para reduzir a taxa e a gravidade de reações agudas à perfusão e/ou síndrome de libertação de citoquinas.

Em doentes com artrite reumatoide, GPA, PAM ou pênfigo vulgar, a pré-medicação com 100 mg de metilprednisolona por via intravenosa deve ser finalizada 30 minutos antes da administração de cada perfusão de Ruxience, de modo a diminuir a incidência e gravidade das reações relacionadas com a perfusão (RRP).

Em doentes adultos com GPA ou PAM, recomenda-se a administração intravenosa de 1000 mg por dia de metilprednisolona, durante 1 a 3 dias, antes da primeira perfusão de Ruxience (a última dose de metilprednisolona pode ser administrada no mesmo dia que a primeira perfusão de Ruxience). Isto deve ser seguido por 1 mg/kg/dia de prednisona por via oral (não excedendo 80 mg/dia e devendo a dose ser diminuída o mais rapidamente, tanto quanto possível, com base na necessidade clínica) durante e após 4 semanas de tratamento de indução com Ruxience.

Recomenda-se a profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PJC) nos doentes adultos com GPA/PAM ou PV durante e após o tratamento com Ruxience, como considerado apropriado de acordo com as orientações da prática clínica local.

População pediátrica

Em doentes pediátricos com GPA ou PAM, antes da primeira perfusão IV de Ruxience, deve fazer-se a administração IV de três doses diárias de 30 mg/kg/dia de metilprednisolona (não excedendo 1 g/dia), para tratar os sintomas de vasculite grave. Podem ser administradas até três doses diárias adicionais de 30 mg/kg de metilprednisolona por via IV, antes da primeira perfusão de Ruxience.

Após a administração IV de metilprednisolona estar completa, os doentes devem receber 1 mg/kg/dia de prednisona por via oral (não excedendo 60 mg/dia), e a dose deve ser diminuída o mais rapidamente possível, com base na necessidade clínica (ver secção 5.1).

Recomenda-se a profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PJC) nos doentes pediátricos com GPA ou PAM durante e após o tratamento com Ruxience, conforme apropriado.

Posologia

É importante verificar a rotulagem dos medicamentos de forma a garantir que a formulação apropriada é administrada ao doente como prescrito.

Linfoma não-Hodgkin

Linfoma não-Hodgkin folicular

Associação terapêutica

A dose recomendada de Ruxience, em associação com quimioterapia para a terapêutica de indução, em doentes não tratados previamente, com linfoma folicular recidivante/refratário é de: 375 mg/m² de área de superfície corporal, por ciclo, até 8 ciclos.

Ruxience deve ser administrado no 1.º dia de cada ciclo de quimioterapia, após a administração intravenosa do glucocorticoide do regime de quimioterapia, se aplicável.

Terapêutica de manutenção

- Linfoma folicular não tratado previamente

A dose recomendada de Ruxience, utilizada como tratamento de manutenção em doentes com linfoma folicular não tratado previamente que tenham respondido ao tratamento de indução, é de: 375 mg/m² de área de superfície corporal, administrado a cada 2 meses (com início 2 meses após a última dose da terapêutica de indução), até à progressão da doença ou por um período máximo de dois anos (12 perfusões no total).

- Linfoma folicular recidivante/refratário

A dose recomendada de Ruxience, utilizada como tratamento de manutenção em doentes com linfoma folicular recidivante/refratário, que tenham respondido ao tratamento de indução, é de: 375 mg/m² de área de superfície corporal, administrado a cada 3 meses (com início 3 meses após a última dose da terapêutica de indução), até à progressão da doença ou por um período máximo de dois anos (8 perfusões no total).

Monoterapia

- Linfoma folicular recidivante/refratário

A dose recomendada de Ruxience, em monoterapia, utilizada como terapêutica de indução em doentes adultos com linfoma folicular de grau III-IV que sejam quimiorresistentes ou que estejam na sua segunda ou subsequente recidiva após quimioterapia é de: 375 mg/m² de área de superfície corporal, administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, uma vez por semana, durante quatro semanas.

Para re-tratamento com Ruxience em monoterapia em doentes que responderam a tratamento prévio com rituximab em monoterapia para linfoma folicular recidivante/refratário, a dose recomendada é de: 375 mg/m² de área de superfície corporal, administrada por perfusão intravenosa, uma vez por semana, durante quatro semanas (ver secção 5.1).

Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B em adultos

Ruxience deve ser utilizado em associação com o regime de quimioterapia CHOP. A posologia recomendada é de 375 mg/m² de área de superfície corporal, administrado no 1º dia de cada ciclo de quimioterapia, durante 8 ciclos, após a perfusão intravenosa do glucocorticoide que faz parte do regime CHOP. A segurança e eficácia de rituximab em associação com outros citostáticos não foram estabelecidas no linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B.

Ajustes de dose durante o tratamento

Não se recomenda a redução da dose de Ruxience. Quando Ruxience é administrado em associação com quimioterapia, devem aplicar-se as reduções de dose habituais para os medicamentos do regime de quimioterapia.

Leucemia linfocítica crónica

A dose recomendada de Ruxience, em associação com quimioterapia, em doentes não tratados previamente e em recidiva/refratários é de 375 mg/m² de área de superfície corporal, administrada no dia 0 do primeiro ciclo de tratamento, seguida de 500 mg/m² de área de superfície corporal, administrada no dia 1 de cada ciclo subsequente, num total de 6 ciclos. A quimioterapia deve ser administrada após a perfusão de Ruxience.

Artrite reumatoide

Aos doentes tratados com Ruxience deve ser dado o cartão de alerta do doente em cada perfusão.

Um ciclo de Ruxience consiste em duas perfusões intravenosas de 1000 mg. A posologia recomendada de Ruxience é de 1000 mg por perfusão intravenosa, seguida de uma segunda perfusão intravenosa de 1000 mg, duas semanas mais tarde.

A necessidade de ciclos adicionais deve ser avaliada 24 semanas após o ciclo anterior. A repetição do tratamento deve ser realizada nessa altura se a atividade residual da doença permanecer. De outro modo, a repetição do tratamento deve ser adiada até que a atividade da doença regresse.

Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente atingida dentro de 16-24 semanas após o ciclo de tratamento inicial. A manutenção da terapêutica deve ser cuidadosamente considerada em doentes que não demonstram evidência de benefício terapêutico neste período de tempo.

Granulomatose com poliangite (GPA) e poliangite microscópica (PAM)

Aos doentes tratados com Ruxience deve ser dado o cartão de alerta do doente em cada perfusão.

Indução da remissão em adultos

A dose recomendada de Ruxience para a indução da terapêutica de remissão em doentes adultos com GPA e PAM é de 375 mg/m² de área de superfície corporal, administrada como uma perfusão intravenosa uma vez por semana, durante 4 semanas (total de 4 perfusões).

Tratamento de manutenção em adultos

Após a indução da remissão com Ruxience, o tratamento de manutenção em doentes adultos com GPA e PAM deve ser iniciado não antes de 16 semanas após a última perfusão de Ruxience.

Após a indução da remissão com outros imunossuppressores de prática clínica de referência, o tratamento de manutenção com Ruxience deve ser iniciado durante o período de 4 semanas que se segue à remissão da doença.

Ruxience deve ser administrado em duas perfusões IV de 500 mg separadas por duas semanas, seguidas de uma perfusão IV de 500 mg a cada 6 meses daí em diante. Os doentes devem receber Ruxience durante pelo menos 24 meses após alcançarem a remissão (ausência de sinais e sintomas clínicos). Para doentes que podem ter maior risco de recidiva, os médicos devem considerar uma maior duração da terapêutica de manutenção com Ruxience, até 5 anos.

Pênfigo vulgar

Aos doentes tratados com Ruxience deve ser dado o cartão de alerta do doente em cada perfusão.

A dose recomendada de Ruxience para o tratamento de pênfigo vulgar é de 1000 mg por perfusão intravenosa, seguida de uma segunda perfusão intravenosa de 1000 mg duas semanas mais tarde, em associação com uma redução gradual de glucocorticoides.

Tratamento de manutenção

Deve ser administrada uma perfusão de manutenção de 500 mg IV aos 12 e 18 meses e, posteriormente, a cada 6 meses, se necessário, com base na avaliação clínica.

Tratamento de recidiva

Em caso de recidiva, os doentes podem receber 1000 mg IV. O profissional de saúde também deve considerar retomar ou aumentar a dose de glucocorticoides do doente com base na avaliação clínica.

Não podem ser administradas perfusões subsequentes antes de 16 semanas após a perfusão anterior.

Populações especiais

População pediátrica

Linfoma não-Hodgkin

Em doentes pediátricos com ≥ 6 meses a < 18 anos de idade com LDGCB positivo para CD20/LB/LAB/LTB em estadió avançado, não tratados previamente, Ruxience deve ser utilizado em associação com quimioterapia sistémica de Linfomas B Malignos (LBM) (ver Tabelas 1 e 2). A dose recomendada de Ruxience é de 375 mg/m^2 de área de superfície corporal, administrada como uma perfusão IV. Não são necessários ajustes da dose de Ruxience, além do ajuste por área de superfície corporal.

A segurança e eficácia de Ruxience em doentes pediátricos com ≥ 6 meses a < 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas em outras indicações além de LDGCB positivo para CD20, LB, LAB, LTB em estadió avançado, em doentes não tratados previamente. Os dados disponíveis para doentes com menos de 3 anos de idade são limitados. Ver secção 5.1 para mais informação.

Ruxience não deve ser usado em doentes pediátricos desde o nascimento até < 6 meses de idade com linfoma difuso de grandes células B positivo para CD20 (ver secção 5.1).

Tabela 1 Posologia de administração de Ruxience em doentes pediátricos com linfoma Não-Hodgkin

| Ciclo | Dia de tratamento | Detalhes da administração |
|------------------------------------|--|--|
| Pré-fase (COP) | Não é administrado Ruxience | - |
| Ciclo de indução 1 (COPDAM1) | Dia -2 (corresponde ao dia 6 da pré-fase) 1ª Perfusão de Ruxience | Durante o 1º ciclo de indução, é administrada prednisona como parte do esquema de quimioterapia, e deve ser administrada antes de Ruxience. |
| | Dia 1 2ª Perfusão de Ruxience | Ruxience será administrado 48 horas após a primeira perfusão de Ruxience. |
| Ciclo de indução 2 (COPDAM2) | Dia -2 3ª Perfusão de Ruxience | No 2º ciclo de indução, não é administrada prednisona no momento da administração de Ruxience. |
| | Dia 1 4ª Perfusão de Ruxience | Ruxience será administrado 48 horas após a terceira perfusão de Ruxience. |
| Ciclo de consolidação 1 (CYM/CYVE) | Dia 1 5ª Perfusão de Ruxience | Não é administrada prednisona no momento da administração de Ruxience. |
| Ciclo de consolidação 2 (CYM/CYVE) | Dia 1 6ª Perfusão de Ruxience | Não é administrada prednisona no momento da administração de Ruxience. |
| Ciclo de manutenção 1 (M1) | Dia 25 a 28 do ciclo de consolidação 2 (CYVE) Não é administrado Ruxience | Começa quando a contagem periférica tiver recuperado desde o ciclo de consolidação 2 (CYVE) com $\text{CAN} > 1,0 \times 10^9/\text{l}$ e plaquetas $> 100 \times 10^9/\text{l}$ |
| Ciclo de manutenção 2 (M2) | Dia 28 do ciclo de manutenção 1 (M1) | - |

| Ciclo | Dia de tratamento | Detalhes da administração |
|--|--------------------------------|---------------------------|
| | Não é administrado Ruxience | |
| CAN = Contagem Absoluta de Neutrófilos; COP = Ciclofosfamida, Oncovin (vincristina), Prednisona; COPDAM = Ciclofosfamida, Oncovin (vincristina), Prednisolona, Adriamycin (doxorubicina), Metotrexato; CYM = Citarabina (<i>Cytarabine</i>) (Aracytine, Ara-C), Metotrexato; CYVE = Citarabina (<i>Cytarabine</i>) (Aracytine, Ara-C), VEpósido (VP16) | | |

Tabela 2 Plano de tratamento para doentes pediátricos com linfoma Não-Hodgkin: Quimioterapia concomitante com Ruxience

| Plano de Tratamento | Estadio do Doente | Detalhes da administração |
|---|--|---|
| Grupo B | Estadio III com níveis de LDH elevados (> N x 2), Estadio IV SNC negativo | Pré-fase seguida de 4 ciclos: 2 ciclos de indução (COPADM) e HDMTX 3 g/m ² e 2 ciclos de consolidação (CYM) |
| Grupo C | Grupo C1: LAB SNC negativo, Estadio IV & LAB SNC positivo e LCR negativo | Pré-fase seguida de 6 ciclos: 2 ciclos de indução (COPADM) e HDMTX 8 g/m ² , 2 ciclos de consolidação (CYVE) e 2 ciclos de manutenção (M1 e M2) |
| | Grupo C3: LAB LCR positivo, Estadio IV LCR positivo | |
| Os ciclos consecutivos devem ser administrados logo que a contagem sanguínea recupere e a condição do doente permita, exceto os ciclos de manutenção que são dados com intervalos de 28 dias | | |
| LAB = Leucemia de Burkitt (leucemia aguda de células B maduras); LCR = Líquido cefalorraquidiano; SNC = Sistema Nervoso Central; HDMTX = Altas doses (<i>High-dose</i>) de Metotrexato; LDH = Lactato Desidrogenase | | |

Granulomatose com poliangite (GPA) e poliangite microscópica (PAM)

Indução da remissão

A dose recomendada de Ruxience para indução da terapêutica de remissão em doentes pediátricos com GPA ou PAM ativas e graves é de 375 mg/m² de área de superfície corporal, administrada como uma perfusão IV uma vez por semana, durante 4 semanas.

A segurança e eficácia de rituximab em doentes pediátricos (≥ 2 a < 18 anos de idade) ainda não foram estabelecidas em outras indicações além da GPA ou PAM ativas e graves.

Ruxience não deve ser administrado em doentes pediátricos com menos de 2 anos de idade com GPA ou PAM ativas e graves, pois existe uma possibilidade de resposta imunitária inadequada à vacinação contra doenças infantis comuns, preveníveis com vacinas (p. ex., sarampo, papeira, rubéola e poliomielite) (ver secção 5.1).

Idosos

Não é necessário ajuste da dose nos doentes idosos (idade > 65 anos).

Modo de administração

A solução preparada de Ruxience deve ser administrada sob a forma de perfusão intravenosa, através de um sistema de perfusão individualizado. Não deve ser administrada por injeção intravenosa rápida ou bólus.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente ao desenvolvimento da síndrome de libertação de citoquinas (ver secção 4.4). Os doentes que desenvolvam evidência de reações graves, especialmente dispneia grave, broncospasmo ou hipoxia devem, de imediato, interromper a perfusão. Os doentes com linfoma não-Hodgkin devem então ser avaliados para deteção da síndrome de lise

tumoral através de análises laboratoriais apropriadas e radiografia do tórax para deteção de infiltrado pulmonar. Em todos os doentes, a perfusão não deverá ser reiniciada até resolução completa de todos os sintomas e normalização dos valores laboratoriais e dos resultados do exame radiológico. Nesta altura, a perfusão pode ser recomeçada com uma velocidade não superior a metade da velocidade anterior. Se, pela 2.^a vez, tornarem a ocorrer as mesmas reações adversas graves, a decisão de parar o tratamento deverá ser seriamente considerada caso a caso.

As reações relacionadas com a perfusão (RRP) ligeiras ou moderadas (ver secção 4.8.) respondem, geralmente, a uma diminuição da velocidade de perfusão. A velocidade de perfusão pode ser aumentada após a melhoria dos sintomas.

Primeira perfusão

A taxa de perfusão inicial recomendada é de 50 mg/hora; após os primeiros 30 minutos, esta pode ser aumentada gradualmente em aumentos de 50 mg/hora a cada 30 minutos, até um máximo de 400 mg/hora.

Perfusões subsequentes

Todas as indicações

As doses seguintes de Ruxience podem ser administradas por perfusão a uma velocidade inicial de 100 mg/hora, que pode ser aumentada em 100 mg/hora, cada 30 minutos, até um máximo de 400 mg/hora.

Doentes pediátricos - linfoma não-Hodgkin

Primeira perfusão

A taxa de perfusão inicial recomendada é de 0,5 mg/kg/hora (máximo 50 mg/hora); e pode ser aumentada em 0,5 mg/kg/hora a cada 30 minutos se não houver hipersensibilidade ou reações relacionadas com a perfusão, até um máximo de 400 mg/hora.

Perfusões subsequentes

As doses seguintes de Ruxience podem ser administradas por perfusão a uma velocidade inicial de 1 mg/kg/hora (máximo 50 mg/hora), que pode ser aumentada em 1 mg/kg/hora a cada 30 minutos, até um máximo de 400 mg/hora.

Apenas para a artrite reumatoide

Esquema alternativo mais rápido para as perfusões subsequentes

Caso os doentes não desenvolvam uma reação relacionada com a perfusão grave na primeira ou subsequentes perfusões de 1000 mg de Ruxience administradas de acordo com o esquema de perfusão padrão, pode ser administrada uma perfusão mais rápida na segunda ou subsequentes perfusões usando a mesma concentração das perfusões anteriores (4 mg/ml num volume de 250 ml). Inicie a perfusão a uma velocidade de 250 mg/h nos primeiros 30 minutos e depois a 600 mg/h durante os 90 minutos seguintes. Caso a perfusão mais rápida seja tolerada, este esquema de perfusão pode ser usado quando se administram as perfusões subsequentes.

Não deve ser administrada a perfusão mais rápida nos doentes que apresentem doença cardiovascular clinicamente relevante, incluindo arritmias, ou que desenvolveram reações à perfusão graves anteriores com qualquer terapêutica biológica prévia ou rituximab.

4.3 Contraindicações

Contraindicações da utilização no linfoma não-Hodgkin e na leucemia linfocítica crónica

Hipersensibilidade à substância ativa ou às proteínas murinas, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeções ativas graves (ver secção 4.4).

Doentes gravemente imunocomprometidos.

Contraindicações da utilização na artrite reumatoide, granulomatose com poliangite, poliangite microscópica e pênfigo vulgar

Hipersensibilidade à substância ativa ou às proteínas murinas, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeções ativas graves (ver secção 4.4).

Doentes gravemente imunocomprometidos.

Insuficiência cardíaca grave (Classe IV New York Heart Association) ou cardiopatia não controlada grave (ver secção 4.4 sobre outras doenças cardiovasculares).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

A todos os doentes tratados com Ruxience para a artrite reumatoide, GPA, PAM ou pênfigo vulgar deve ser dado o cartão de alerta do doente em cada perfusão. O cartão de alerta contém informação de segurança importante para os doentes sobre o potencial risco aumentado de infeções, incluindo leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP).

Têm sido notificados casos muito raros de LMP fatal após o uso de rituximab. A intervalos regulares os doentes devem ser monitorizados relativamente a quaisquer sintomas ou sinais neurológicos, novos ou que se agravem, sugestivos de LMP. Se houver suspeita de LMP, a administração deve ser suspensa até que seja excluída a LMP. O médico deve avaliar o doente para determinar se os sintomas são indicativos de disfunção neurológica e, em caso afirmativo, se esses sintomas são possivelmente sugestivos de LMP. Se clinicamente indicado, deve ser considerada uma consulta com um Neurologista.

Se persistir qualquer dúvida deve considerar-se avaliação adicional, incluindo obtenção de imagens por ressonância magnética (MRI), preferencialmente com contraste, análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) para deteção do ADN do vírus JC, e repetição das avaliações neurológicas.

O médico deve estar particularmente atento a sintomas sugestivos de LMP que o doente possa não identificar (por ex., sintomas cognitivos, neurológicos ou psiquiátricos). Os doentes devem também ser aconselhados a informar o seu acompanhante ou cuidador acerca do seu tratamento, uma vez que estes podem notar sintomas que o doente não identifique.

Se um doente desenvolver LMP, o tratamento com Ruxience deve ser interrompido permanentemente.

Após recuperação do sistema imunitário em doentes imunocomprometidos com LMP, observou-se uma estabilização ou melhoria do resultado. Permanece desconhecido se a deteção precoce de LMP e a suspensão de terapêutica com rituximab pode conduzir a semelhante estabilização ou melhoria do resultado.

Linfoma não-Hodgkin e leucemia linfocítica crónica

Reações relacionadas com a perfusão

O rituximab está associado a reações relacionadas com a perfusão, as quais podem estar relacionadas com a libertação de citocinas e/ou outros mediadores químicos. A síndrome de libertação de citocinas pode ser clinicamente indistinguível das reações de hipersensibilidade agudas.

Este conjunto de reações que inclui a síndrome de libertação de citocinas, a síndrome de lise tumoral e as reações de hipersensibilidade e anafiláticas encontra-se descrito abaixo.

Foram notificadas reações relacionadas com a perfusão graves com desfecho fatal durante a utilização pós-comercialização da formulação intravenosa de rituximab. O seu início varia entre os 30 minutos a 2 horas após o início da primeira perfusão intravenosa de rituximab. Estas reações são caracterizadas por acontecimentos pulmonares e, em alguns casos, incluem rápida lise tumoral e características da síndrome de lise tumoral, além de febre, arrepios, tremores, hipotensão, urticária, angioedema e outros sintomas (ver secção 4.8).

A síndrome de libertação de citocinas grave caracteriza-se por dispneia grave, muitas vezes acompanhada de broncospasmo e hipoxia, além de febre, arrepios, calafrios, urticária e angioedema. Esta síndrome pode estar associada a algumas características da síndrome de lise tumoral tais como hiperuricemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiência renal aguda, elevação da desidrogenase láctica (LDH) e pode também estar associada a insuficiência respiratória aguda e morte. A insuficiência respiratória aguda pode ser acompanhada por outros acontecimentos tais como infiltração intersticial pulmonar ou edema, visível através de radiografia torácica. Esta síndrome manifesta-se frequentemente na primeira ou segunda horas após o início da primeira perfusão. Os doentes com história de insuficiência pulmonar ou infiltração tumoral pulmonar podem estar em maior risco de desenvolver um resultado pior, devendo por isso ser tratados com maior precaução. Os doentes que desenvolvam síndrome de libertação de citocinas grave devem interromper de imediato a perfusão (ver secção 4.2) e devem receber tratamento sintomático agressivo. Uma vez que a melhoria inicial dos sintomas clínicos pode ser seguida de deterioração, estes doentes devem ser rigorosamente monitorizados até que a síndrome de lise tumoral e o infiltrado pulmonar estejam resolvidos ou excluídos. A continuação do tratamento destes doentes após resolução completa dos sinais e sintomas raramente resultou na repetição da síndrome de libertação de citocinas grave.

Os doentes com grande carga tumoral ou com um número elevado ($\geq 25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes, tais como os doentes com LLC, que podem estar em maior risco de desenvolverem síndrome de libertação de citocinas particularmente grave, devem ser tratados com extremo cuidado. Estes doentes devem ser rigorosamente monitorizados durante a primeira perfusão e deverá considerar-se a diminuição da velocidade de perfusão na primeira perfusão, ou a divisão da dose total em dois dias durante o primeiro ciclo e em qualquer dos ciclos subsequentes, caso a contagem dos linfócitos seja ainda $> 25 \times 10^9/l$.

Em 77% dos doentes tratados com rituximab observaram-se reações adversas relacionadas com a perfusão de todos os tipos (incluindo a síndrome de libertação de citocinas acompanhada de hipotensão e broncospasmo em 10% dos doentes) (ver secção 4.8). Estes sintomas são geralmente reversíveis com a interrupção da perfusão de rituximab e a administração de um antipirético, de um fármaco anti-histamínico e, ocasionalmente, oxigénio, soro fisiológico intravenoso ou broncodilatadores e glucocorticoides se necessário. Para as reações adversas graves relativas à síndrome de libertação de citocinas, consulte o texto acima.

Foram notificadas reações anafiláticas ou outras reações de hipersensibilidade, após a administração intravenosa de proteínas aos doentes. Em contraste com a síndrome de libertação de citocinas, as

reações de hipersensibilidade puras ocorrem tipicamente minutos após o início da perfusão. Devem disponibilizar-se os medicamentos necessários ao tratamento das reações de hipersensibilidade, como por exemplo epinefrina (adrenalina), anti-histamínicos e glucocorticoides, para utilização imediata no caso de ocorrer uma reação alérgica durante a administração de rituximab. Manifestações clínicas de anafilaxia podem parecer semelhantes a manifestações clínicas da síndrome de libertação de citocinas (como acima descrito). Reações atribuídas a hipersensibilidade foram notificadas em menor número do que as reações atribuídas à libertação de citocinas.

Em alguns casos foram notificadas reações adicionais como enfarte do miocárdio, fibrilhação auricular, edema pulmonar e trombocitopenia aguda reversível.

Uma vez que pode ocorrer hipotensão durante a administração de rituximab, deverá ter-se em consideração a suspensão de fármacos anti-hipertensivos nas 12 horas anteriores à perfusão de Ruxience.

Afeções cardíacas

Em doentes tratados com rituximab verificou-se a ocorrência de angina de peito, arritmias cardíacas, tais como *flutter* auricular e fibrilhação, insuficiência cardíaca e/ou enfarte do miocárdio. Assim, doentes com história de doença cardíaca e/ou em quimioterapia cardiotoxicidade deverão ser monitorizados cuidadosamente.

Toxicidade hematológica

Apesar de rituximab, em monoterapia, não ser mielossupressor, deve tomar-se precaução no tratamento de doentes com contagem de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ e/ou contagem de plaquetas $< 75 \times 10^9/l$, dado que a experiência clínica nesta população é limitada. O rituximab foi usado em 21 doentes que tinham sido submetidos a transplante autólogo de medula óssea e noutros grupos de risco com presumível insuficiência da função medular, sem indução de mielotoxicidade.

Durante a terapêutica com Ruxience devem-se realizar regularmente contagens sanguíneas completas, incluindo contagem dos neutrófilos e plaquetas.

Infeções

Durante a terapêutica com rituximab podem ocorrer infeções graves, incluindo infeções fatais (ver secção 4.8). Ruxience não deve ser administrado a doentes com uma infeção ativa grave (por ex., tuberculose, septicemia e infeções oportunistas, ver secção 4.3).

O médico deve ser cauteloso ao considerar a utilização de Ruxience em doentes com história clínica de infeções crónicas ou recorrentes, ou em doentes cuja situação clínica subjacente os predispõe para infeções graves (ver secção 4.8).

Em doentes a receber rituximab, foram notificados casos de reativação da hepatite B, incluindo hepatite fulminante com desfecho fatal. A maioria destes doentes também esteve exposta a quimioterapia citotóxica. Informação limitada de um estudo em doentes com LLC recidivante/refratária sugere que o tratamento com rituximab pode também agravar o resultado da infeção primária pelo vírus da hepatite B. O rastreio do vírus da hepatite B (VHB) deve ser realizado em todos os doentes antes do início do tratamento com Ruxience. No mínimo, este deve incluir a determinação do estado do AgHBs e do AchBc. O rastreio pode ser complementado com outros marcadores apropriados, de acordo com as orientações locais. Os doentes com hepatite B ativa não devem ser tratados com Ruxience. Os doentes com serologia da hepatite B positiva (AgHBs ou AchBc) devem consultar um especialista em doenças hepáticas antes do início do tratamento e devem ser monitorizados e tratados de acordo com as recomendações clínicas locais para prevenir a reativação da hepatite B.

Durante a utilização pós-comercialização de rituximab no LNH e na LLC foram notificados casos muito raros de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) (ver secção 4.8). A maioria dos doentes tinha recebido rituximab em associação com quimioterapia ou como parte de um transplante de células hematopoiéticas indiferenciadas.

Foram notificados casos de meningoencefalite enteroviral, incluindo casos fatais, após utilização de rituximab.

Testes serológicos falsos negativos de infeções

Devido ao risco de testes serológicos falsos negativos de infeções, devem ser considerados métodos de diagnóstico alternativos, no caso de doentes que apresentem sintomas indicativos de doenças infecciosas raras, como por exemplo, o vírus do Nilo Ocidental e a neuroborreliose.

Imunização

Não foi estudada a segurança da imunização com vacinas com o agente viral vivo após a terapêutica com rituximab para os doentes com LNH e na LCC, e a vacinação com vacinas com agentes virais vivos não é recomendada. Doentes tratados com Ruxience podem receber vacinas inativadas, no entanto, com vacinas inativadas as taxas de resposta podem ser reduzidas. Num estudo não aleatorizado, comparativamente a voluntários controlo saudáveis não tratados, os doentes adultos com LNH recidivante de baixo grau, que receberam rituximab em monoterapia, apresentaram uma menor taxa de resposta à vacinação com o antigénio de anulação do tétano (16% vs. 81%) e com o neoantigénio *Keyhole Limpet Haemocyanin* (KLH) (4% vs. 76% quando avaliado quanto ao aumento do título de anticorpos em > 2 vezes). Nos doentes com LCC, resultados similares são assumptíveis considerando as similaridades entre ambas as doenças, apesar de não ter sido investigado nos ensaios clínicos.

Os títulos médios de anticorpos pré-terapêutica contra um painel de antigénios (*Streptococcus pneumoniae*, *influenza A*, papeira, rubéola, varicela) foram mantidos durante pelo menos 6 meses após o tratamento com rituximab.

Reações cutâneas

Foram notificadas reações cutâneas graves tais como Necrólise Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) e síndrome de Stevens-Johnson, algumas das quais com desfecho fatal (ver secção 4.8). O tratamento deve ser descontinuado permanentemente caso ocorra um destes acontecimentos que se suspeite estar relacionado com o rituximab.

População pediátrica

Os dados disponíveis para doentes com menos de 3 anos de idade são limitados. Ver secção 5.1 para mais informação.

Artrite reumatoide, granulomatose com poliangite (GPA), poliangite microscópica (PAM) e pênfigo vulgar

Populações com artrite reumatoide não tratadas previamente com metotrexato (MTX)

A utilização de rituximab não é recomendada em doentes não tratados previamente com metotrexato, uma vez que uma relação benefício-risco favorável não foi estabelecida.

Reações relacionadas com a perfusão

O rituximab está associado a reações relacionadas com a perfusão (RRP), que poderão estar relacionadas com a libertação de citocinas e/ou outros mediadores químicos.

Foram notificadas RRP graves com desfecho fatal nos doentes com artrite reumatoide no período pós-comercialização. Na artrite reumatoide, a maioria dos acontecimentos relacionados com a perfusão notificados nos ensaios clínicos foram de gravidade ligeira a moderada. Os sintomas mais frequentes foram reações alérgicas como cefaleia, prurido, irritação da garganta, afrontamento, erupção cutânea, urticária, hipertensão e pirexia. Em geral, a proporção de doentes que desenvolveu uma qualquer reação à perfusão foi superior após a primeira perfusão do que após a segunda perfusão de qualquer ciclo de tratamento. A incidência de RRP diminuiu com os ciclos subsequentes (ver secção 4.8). As reações notificadas foram habitualmente reversíveis com a diminuição da velocidade de perfusão de rituximab ou a sua interrupção e a administração de um antipirético, um anti-histamínico e, ocasionalmente, oxigénio, uma solução salina intravenosa ou broncodilatadores e glucocorticoides, se necessário. Os doentes com patologia cardíaca pré-existente e os que

desenvolveram anteriormente reações adversas cardiopulmonares devem ser cuidadosamente monitorizados. Dependendo da gravidade das RRP e das intervenções necessárias, Ruxience deve ser interrompido temporariamente ou permanentemente. Na maioria dos casos, a perfusão pode ser reiniciada, reduzindo a velocidade em 50% (por ex., de 100 mg/hora para 50 mg/hora), após a resolução completa dos sintomas.

Devem estar disponíveis, para utilização imediata, os medicamentos necessários ao tratamento de reações de hipersensibilidade, como por exemplo epinefrina (adrenalina), anti-histamínicos e glucocorticoides, para o caso de ocorrer uma reação alérgica durante a administração de Ruxience.

Não existem dados sobre a segurança do rituximab nos doentes com insuficiência cardíaca moderada (NYHA classe III) ou cardiopatia não controlada grave. Nos doentes tratados com rituximab, observou-se que a cardiopatia isquêmica pré-existente, tal como angina de peito, se tornou sintomática, assim como *flutter* auricular e fibrilhação. Assim, nos doentes com história de cardiopatia ou que desenvolveram anteriormente reações adversas cardiopulmonares, deve ser considerado o risco de complicações cardiovasculares resultantes de reações à perfusão, antes do tratamento com Ruxience e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados, durante a administração. Uma vez que pode ocorrer hipotensão durante a perfusão de rituximab, deverá ser considerada a suspensão de fármacos anti-hipertensivos nas 12 horas anteriores à perfusão de Ruxience.

As RRP em doentes com GPA, PAM e pênfigo vulgar foram consistentes com as observadas nos doentes com artrite reumatoide nos ensaios clínicos e durante a pós-comercialização (ver secção 4.8).

Distúrbios cardíacos

Em doentes tratados com rituximab verificou-se a ocorrência de angina de peito, arritmias cardíacas, tais como *flutter* auricular e fibrilhação, insuficiência cardíaca e/ou enfarte do miocárdio. Assim, os doentes com história de doença cardíaca deverão ser monitorizados cuidadosamente (ver acima Reações relacionadas com a perfusão).

Infeções

Com base no mecanismo de ação de rituximab e o conhecimento de que as células B desempenham um papel importante na manutenção da resposta imunitária normal, os doentes podem apresentar um risco aumentado de infecção após a terapêutica com rituximab (ver secção 5.1). Durante a terapêutica com rituximab podem ocorrer infeções graves, incluindo infeções fatais (ver secção 4.8). Ruxience não deve ser administrado a doentes com uma infeção ativa grave (por ex., tuberculose, septicemia e infeções oportunistas, ver secção 4.3), ou a doentes gravemente imunocomprometidos (por ex., quando os níveis de CD4 ou CD8 estão muito baixos). O médico deve ser cauteloso ao considerar a utilização de rituximab em doentes com história clínica de infeções crónicas ou recorrentes, ou em doentes cuja situação clínica subjacente os predisponha para infeções graves tais como hipogamaglobulinemia (ver secção 4.8). Recomenda-se que os níveis de imunoglobulinas sejam determinados antes de se iniciar o tratamento com Ruxience.

Os doentes que apresentarem sinais e sintomas de infeção após a terapêutica com Ruxience devem ser avaliados de imediato e tratados adequadamente. Antes da administração de outro ciclo de tratamento de Ruxience, os doentes devem ser reavaliados relativamente ao risco potencial de infeções.

Foram notificados casos muito raros de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) fatal na sequência da utilização de rituximab no tratamento da artrite reumatoide e de doenças autoimunes, incluindo Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) e vasculite.

Foram notificados casos de meningoencefalite enteroviral, incluindo casos fatais, após utilização de rituximab.

Testes serológicos falsos negativos de infeções

Devido ao risco de testes serológicos falsos negativos de infeções, devem ser considerados métodos de diagnóstico alternativos, no caso de doentes que apresentem sintomas indicativos de doenças infecciosas raras, como por exemplo, o vírus do Nilo Ocidental e a neuroborreliose.

Infeções por hepatite B

Em doentes com artrite reumatoide, GPA e PAM tratados com rituximab foram notificados casos de reativação da hepatite B, incluindo casos com desfecho fatal.

O rastreio do vírus da hepatite B (VHB) deve ser realizado em todos os doentes antes do início do tratamento com Ruxience. No mínimo, este deve incluir a determinação do estado do AgHBs e do AcHBc. O rastreio pode ser complementado com outros marcadores apropriados, de acordo com as orientações locais. Os doentes com hepatite B ativa não devem ser tratados com rituximab. Os doentes com serologia de hepatite B positiva (AgHBs ou AcHBc) devem consultar um especialista em doenças hepáticas antes do início do tratamento e devem ser monitorizados e tratados de acordo com as recomendações clínicas locais para prevenir a reativação da hepatite B.

Neutropenia tardia

Meça os neutrófilos sanguíneos antes de cada ciclo de Ruxience, e regularmente até 6 meses após a cessação do tratamento, e no caso de sinais e sintomas de infeção (ver secção 4.8).

Reações cutâneas

Foram notificadas reações cutâneas graves tais como Necrólise Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) e síndrome de Stevens-Johnson, algumas das quais com desfecho fatal (ver secção 4.8). O tratamento deve ser descontinuado permanentemente caso ocorra um destes acontecimentos que se suspeite estar relacionado com Ruxience.

Imunização

Os médicos devem rever o estado de vacinação do doente e os doentes devem, se possível, ter em dia todas as imunizações aplicáveis de acordo com as normas orientadoras atuais de imunização, antes do início da terapêutica com Ruxience. A vacinação deverá ser completada pelo menos 4 semanas antes da primeira administração de Ruxience.

Não foi estudada a segurança da imunização com vacinas com o agente viral vivo após a terapêutica com rituximab. Assim, a vacinação com vacinas com agentes virais vivos não é recomendada durante o tratamento com Ruxience ou durante a depleção de células B periféricas.

Doentes tratados com Ruxience podem receber vacinas inativadas, no entanto, com vacinas inativadas as taxas de resposta podem ser reduzidas. Num ensaio clínico aleatorizado, doentes com artrite reumatoide tratados com rituximab e metotrexato tiveram taxas de resposta ao antigénio de anulação do tétano comparáveis (39% vs. 42%), taxas reduzidas de resposta à vacina pneumocócica polissacárida (43% vs. 82% a pelo menos 2 serotipos de anticorpo pneumocócico), e ao neoantigénio KLH (47% vs. 93%), quando administrados 6 meses após o rituximab, comparáveis a doentes que apenas receberam metotrexato. Se forem necessárias vacinas inativadas durante o tratamento com rituximab, estas devem ser completadas pelo menos 4 semanas antes do início do ciclo seguinte de rituximab.

Na experiência global de tratamentos repetidos com rituximab ao longo de um ano na artrite reumatoide, a proporção de doentes com títulos de anticorpos positivos contra *S. pneumoniae*, *influenza*, papeira, rubéola, varicela e toxoide tetânico foi geralmente semelhante à proporção no início.

Utilização concomitante/sequencial de outros DMARDs na artrite reumatoide

Não é recomendada a utilização concomitante de Ruxience e de outras terapêuticas antirreumáticas, para além das especificadas na indicação e posologia para a artrite reumatoide.

Os dados dos ensaios clínicos são limitados para uma avaliação completa da segurança do uso sequencial de outros DMARDs (incluindo inibidores do TNF e outros biológicos), após a terapêutica com rituximab (ver secção 4.5). Os dados disponíveis indicam que a taxa de infeção clinicamente relevante permanece inalterada quando estas terapêuticas são utilizadas em doentes previamente

tratados com rituximab, no entanto, se forem usados agentes biológicos e/ou DMARDs após a terapêutica com rituximab, os doentes devem ser cuidadosamente observados em relação ao aparecimento de sinais de infeção.

Neoplasia maligna

Os fármacos imunomoduladores podem aumentar o risco de neoplasia maligna. Contudo, os dados disponíveis não sugerem um risco aumentado de neoplasia maligna para o uso de rituximab nas indicações autoimunes, para além daquele associado à doença autoimune subjacente.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é essencialmente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Atualmente, os dados disponíveis sobre as eventuais interações medicamentosas com rituximab são limitados.

Nos doentes com LLC, a administração concomitante de rituximab pareceu não ter efeito sobre a farmacocinética da fludarabina ou da ciclofosfamida. Além disso, não houve efeito aparente da fludarabina e da ciclofosfamida na farmacocinética de rituximab.

Nos doentes com artrite reumatoide, a administração concomitante de metotrexato não teve qualquer efeito na farmacocinética do rituximab.

Os doentes com títulos de anticorpos humanos anti-ratinho (HAMA) ou anticorpos anti-fármaco (*anti-drug antibody*, ADA) podem apresentar reações alérgicas ou de hipersensibilidade quando tratados com outros anticorpos monoclonais, de diagnóstico ou terapêuticos.

Em doentes com artrite reumatoide, uma terapêutica subsequente com um DMARD biológico após rituximab foi administrada a 283 doentes. Nestes doentes, a taxa de infeções clinicamente relevantes durante o tratamento com rituximab foi de 6,01 por 100 doentes-ano, comparativamente com 4,97 por 100 doentes-ano após o tratamento com o DMARD biológico.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção nos doentes do sexo feminino e masculino

Devido ao longo tempo de retenção do rituximab nos doentes com depleção de células B, as mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e nos 12 meses após o tratamento com Ruxience.

Gravidez

Sabe-se que as imunoglobulinas IgG atravessam a barreira placentária.

Nos ensaios clínicos não foram estudados os níveis de células B nos recém-nascidos humanos, após a exposição materna ao rituximab. Não estão disponíveis dados adequados e controlados na mulher grávida, no entanto, foi notificada a depleção transitória de células B e linfocitopenia em crianças nascidas de mães expostas ao rituximab durante a gravidez. Foram observados efeitos similares nos estudos em animais (ver secção 5.3). Por estas razões, Ruxience não deverá ser administrado a mulheres grávidas, exceto se os benefícios potenciais ultrapassarem os eventuais riscos.

Amamentação

Os dados limitados sobre a excreção de rituximab no leite humano sugerem concentrações muito baixas de rituximab no leite (dose relativa no lactente inferior a 0,4%). Os poucos casos de seguimento

de lactentes amamentados descrevem um crescimento e desenvolvimento normais até aos 2 anos. Contudo, tendo em conta que estes dados são limitados e se desconhecem os resultados a longo prazo em lactentes amamentados, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com rituximab e, idealmente, nos 6 meses após o tratamento com rituximab.

Fertilidade

Os estudos em animais não revelaram efeitos deletérios de rituximab nos órgãos reprodutivos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre o efeito de rituximab na capacidade de conduzir e utilizar máquinas, embora a atividade farmacológica e as reações adversas notificadas até à data sugiram que a influência de rituximab na capacidade de conduzir e utilizar máquinas é nula ou desprezável.

4.8 Efeitos indesejáveis

Experiência de linfoma não-Hodgkin e leucemia linfocítica crónica em adultos

Sumário do perfil de segurança

O perfil de segurança global de rituximab no linfoma não-Hodgkin e na LLC é baseado em informação de doentes de ensaios clínicos e em experiência pós-comercialização. Estes doentes foram tratados com rituximab em monoterapia (como tratamento de indução ou tratamento de manutenção após tratamento de indução) ou em associação com quimioterapia.

As reações adversas (RAMs) mais frequentemente observadas em doentes a receber rituximab foram RRP, que ocorreram na maioria dos doentes durante a primeira perfusão. A incidência de sintomas relacionados com a perfusão diminuiu substancialmente nas perfusões subsequentes e é inferior a 1% após oito doses de rituximab.

Acontecimentos infecciosos (predominantemente bacterianos e virais) ocorreram em aproximadamente 30-55% dos doentes durante ensaios clínicos em doentes com LNH e em 30-50% dos doentes durante ensaios clínicos em doentes com LLC.

As reações adversas graves mais frequentemente notificadas ou observadas foram:

- RRP (incluindo síndrome de libertação de citoquinas, síndrome de lise tumoral), ver secção 4.4.
- Infeções, ver secção 4.4.
- Acontecimentos cardiovasculares, ver secção 4.4.

Outras RAMs graves notificadas incluíram reativação de hepatite B e LMP (ver secção 4.4.)

Lista tabular das reações adversas

A frequência das RAMs notificadas com rituximab, em monoterapia ou em associação com quimioterapia, são resumidas na Tabela 3. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As RAMs identificadas apenas durante a farmacovigilância pós-comercialização, e para as quais não foi possível estimar a frequência, são listadas em “desconhecida”.

Tabela 3 RAMs notificadas em ensaios clínicos ou em experiência pós-comercialização em doentes com LNH e LLC tratados com rituximab em monoterapia/manutenção ou em associação com quimioterapia

| Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA | Muito Frequentes | Frequentes | Pouco Frequentes | Raras | Muito raras | Desconhecida |
|---|--|--|---|--|--|--|
| Infeções e infestações | Infeções bacterianas, infeções virais, +bronquite | Sépsis, +pneumonia, + infeção febril, +herpes zóster, + infeção do trato respiratório, infeções fúngicas, infeções de etiologia desconhecida, +bronquite aguda, +sinusite, hepatite B ¹ | | Infeção viral grave ² <i>Pneumocystis jiroveci</i> | LMP | Meningoencefalite enteroviral ^{2 e 3} |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Neutropenia, leucopenia, +neutropenia febril, +trombocitopenia | Anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia | Alterações da coagulação, anemia aplástica, anemia hemolítica, linfadenopatia | | Aumento transitório dos níveis séricos de IgM ⁴ | Neutropenia tardia ⁴ |
| Doenças do sistema imunitário | Reações relacionadas com a perfusão ⁵ , angioedema | Hipersensibilidade | | Anafilaxia | Síndrome de lise tumoral, síndrome de libertação de citoquinas ⁵ , doença do soro | Trombocitopenia aguda reversível relacionada com a perfusão ⁵ |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | | Hiperglicemia, perda de peso, edema periférico, edema da face, LDH aumentada, hipocalcemia | | | | |
| Perturbações do foro psiquiátrico | | | Depressão, nervosismo | | | |
| Doenças do sistema nervoso | | Parestesia, hipoestesia, agitação, insónia, vasodilatação, tonturas, ansiedade | Disgeusia | | Neuropatia periférica, paralisia do nervo facial ⁶ | Neuropatia craniana, perda de outros sentidos ⁶ |
| Afeções oculares | | Alterações da lacrimação, conjuntivite | | | Perda de visão grave ⁶ | |
| Afeções do ouvido e do labirinto | | Tinido, otalgia | | | | Perda de audição ⁶ |

| Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA | Muito Frequentes | Frequentes | Pouco Frequentes | Raras | Muito raras | Desconhecida |
|---|-------------------------------------|--|--|---|---|----------------------|
| Cardiopatias | | + Enfarte do miocárdio ^{5 e 7} , arritmia, +fibrilhação auricular, taquicardia, +alteração cardíaca | +Insuficiência ventricular esquerda, + taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia do miocárdio, bradicardia | Afeções cardíacas graves ^{5 e 7} | Insuficiência cardíaca ^{5 e 7} | |
| Vasculopatias | | Hipertensão, hipotensão ortostática, hipotensão | | | Vasculite (predominantemente cutânea), vasculite leucocitoclástica | |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | | Broncospasmo ⁵ , doença respiratória, dor torácica, dispneia, intensificação da tosse, rinite | Asma, bronquiolite obliterante, alteração pulmonar, hipoxia | Doença pulmonar intersticial ⁸ | Insuficiência respiratória ⁵ | Infiltração pulmonar |
| Doenças gastrointestinais | Náuseas | Vômitos, diarreia, dor abdominal, disfagia, estomatite, obstipação, dispepsia, anorexia, irritação da garganta | Aumento abdominal | | Perfuração gastrointestinal ⁸ | |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Prurido, erupção cutânea, +alopecia | Urticária, sudorese, suores noturnos, +afeção cutânea | | | Reações cutâneas bolhosas graves, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) ⁸ | |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | | Hipertonia, mialgia, artralgia, lombalgia, dor no pescoço, dor | | | | |
| Doenças renais e urinárias | | | | | Insuficiência renal ⁵ | |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Febre, arrepios, astenia, cefaleia | Dor no local do tumor, rubor, mal-estar, síndrome gripal, +fadiga, +arrepios, +insuficiência multiorgânica ⁵ | Dor no local da perfusão | | | |

| Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA | Muito Frequentes | Frequentes | Pouco Frequentes | Raras | Muito raras | Desconhecida |
|---|------------------------------|------------|------------------|-------|-------------|--------------|
| Exames complementares de diagnóstico | Diminuição dos níveis de IgG | | | | | |
| <p>Para cada termo, a determinação da frequência foi baseada em reações de todos os graus (de ligeiro a grave), exceto para os termos assinalados com "+", em que a determinação da frequência se baseou apenas em reações graves (\geq grau 3 da escala dos critérios de toxicidade comuns do NCI). Apenas é notificada a maior frequência observada nos ensaios.</p> <p>¹ inclui infeções primárias e reativação; a frequência é baseada no regime R-FC na LLC recidivante/ refratária</p> <p>² ver também a secção da infeção abaixo</p> <p>³ observado durante a experiência pós-comercialização</p> <p>⁴ ver também a secção das reações adversas do foro hematológico abaixo</p> <p>⁵ ver também a secção das reações relacionadas com a perfusão abaixo. Casos fatais raramente notificados</p> <p>⁶ sinais e sintomas de neuropatia craniana. Ocorridos várias vezes até vários meses após o final da terapêutica com rituximab</p> <p>⁷ observado principalmente em doentes com condição cardíaca prévia e/ou quimioterapia cardiotoxicidade e foram maioritariamente associados a reações relacionadas com a perfusão</p> <p>⁸ inclui casos fatais</p> | | | | | | |

Os termos seguintes foram notificados como acontecimentos adversos durante ensaios clínicos, no entanto, foram notificados com uma incidência menor ou semelhante nos braços com rituximab comparativamente aos braços controlo: hematotoxicidade, infeção neutropénica, infeção do trato urinário, alterações sensoriais, pirexia.

Foram notificados sinais e sintomas sugestivos de reações relacionadas com a perfusão em mais de 50% dos doentes em ensaios clínicos, e foram observados predominantemente durante a primeira perfusão, geralmente na primeira ou segunda hora. Estes sintomas incluíram principalmente febre, arrepios e calafrios. Outros sintomas incluíram rubor, angioedema, broncospasmo, vômitos, náusea, urticária/erupção cutânea, fadiga, cefaleia, irritação da garganta, rinite, prurido, dor, taquicardia, hipertensão, hipotensão, dispneia, dispepsia, astenia e características de síndrome de lise tumoral. Reações graves relacionadas com a perfusão (tais como broncospasmo, hipotensão) ocorreram em até 12% dos casos.

Reações adicionais notificadas em alguns casos foram enfarte do miocárdio, fibrilhação auricular, edema pulmonar e trombocitopenia aguda reversível. Exacerbações de condições cardíacas pré-existentes, tais como angina de peito ou insuficiência cardíaca congestiva ou afeções cardíacas graves (insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, fibrilhação auricular), edema pulmonar, falência multiorgânica, síndrome de lise tumoral, síndrome de libertação de citoquinas, insuficiência renal e insuficiência respiratória foram notificadas com uma frequência menor ou desconhecida. A incidência de reações relacionadas com a perfusão diminuiu substancialmente com perfusões subsequentes e é < 1% dos doentes no oitavo ciclo de tratamento contendo rituximab.

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções

O rituximab induz depleção das células B em cerca de 70-80% dos doentes, mas foi associado à diminuição das imunoglobulinas séricas apenas numa minoria dos doentes.

Infeções localizadas por candida, bem como por Herpes zóster, foram notificadas com uma incidência maior nos braços dos ensaios aleatorizados contendo rituximab. Foram notificadas infeções graves em cerca de 4% dos doentes tratados com rituximab em monoterapia. Frequências maiores de infeções globais, incluindo infeções de grau 3 ou 4, foram observadas durante a terapêutica de manutenção com rituximab até 2 anos quando comparada com a fase de observação. Em termos de infeções notificadas durante um período de tratamento de 2 anos, não houve toxicidade cumulativa. Adicionalmente, outras infeções virais graves, quer novas, reativadas ou exacerbadas, algumas das quais fatais, foram notificadas durante o tratamento com rituximab. A maioria dos doentes tinha recebido rituximab em associação com quimioterapia ou como parte do transplante de células estaminais hematopoiéticas. São exemplos destas infeções virais graves as infeções causadas por vírus herpes (Citomegalovírus,

Vírus Varicela Zóster e Vírus Herpes Simplex), vírus JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)), enterovirus (meningoencefalite) e vírus da hepatite C (ver secção 4.4). Foram também notificados nos ensaios clínicos casos fatais de LMP que ocorreram após a progressão da doença e repetição do tratamento. Foram notificados casos de reativação da hepatite B, a maioria dos quais em doentes a receber rituximab em associação com quimioterapia citotóxica. Em doentes com LLC recidivante/refratária, a incidência da infecção por hepatite B grau 3/4 (infecção primária e reativação) foi de 2% no R-FC vs. 0% no FC. Foi observada progressão do sarcoma de Kaposi em doentes expostos ao rituximab com sarcoma de Kaposi pré-existente. Estes casos ocorreram em indicações não aprovadas e a maioria dos doentes era VIH positivo.

Reações adversas do foro hematológico

Em ensaios clínicos com rituximab em monoterapia administrado durante 4 semanas, ocorreram alterações hematológicas numa minoria dos doentes, e estas foram geralmente ligeiras e reversíveis. Foi notificada neutropenia grave (grau 3/4) em 4,2%, anemia em 1,1% e trombocitopenia em 1,7% dos doentes. Durante a terapêutica de manutenção com rituximab até 2 anos, foi notificada leucopenia (5% vs. 2%, grau 3/4) e neutropenia (10% vs. 4%, grau 3/4) com uma incidência maior comparativamente ao grupo em observação. A incidência de trombocitopenia foi baixa (< 1%, grau 3/4) e não foi diferente entre os braços de tratamento. Durante o decurso do tratamento nos ensaios com rituximab em associação com quimioterapia, leucopenia de grau 3/4 (R-CHOP 88% vs. CHOP 79%; R-FC 23% vs. FC 12%), neutropenia (R-CVP 24% vs. CVP 14%; R-CHOP 97% vs. CHOP 88%; R-FC 30% vs. FC 19% na LLC não tratada previamente), pancitopenia (R-FC 3% vs. FC 1% na LLC não tratada previamente) foram geralmente notificadas com maiores frequências quando comparadas a quimioterapia isoladamente. No entanto, a maior incidência de neutropenia em doentes tratados com rituximab e quimioterapia não foi associada a maior incidência de infeções e infestações comparativamente a doentes tratados com quimioterapia isoladamente. Os estudos na LLC não tratada previamente e recidivante/refratária mostraram que em até 25% dos doentes tratados com R-FC, a neutropenia foi prolongada (definida como número de neutrófilos que permanece inferior a $1 \times 10^9/l$ entre o dia 24 e 42 após a última dose) ou ocorreu com um início tardio (definida como número de neutrófilos inferior a $1 \times 10^9/l$ mais de 42 dias após a última dose em doentes sem neutropenia prolongada anterior ou que recuperaram antes do dia 42) após o tratamento com rituximab mais FC. Não houve diferenças notificadas para a incidência de anemia. Foram notificados alguns casos de neutropenia tardia ocorrendo mais de quatro semanas após a última perfusão de rituximab. No estudo em primeira linha na LLC, os doentes em estadio Binet C tiveram mais acontecimentos adversos no braço R-FC comparativamente aos do braço FC (R-FC 83%, FC 71%). No estudo da LLC recidivante/refratária, foi notificada trombocitopenia de grau 3/4 em 11% dos doentes no braço R-FC comparativamente a 9% dos doentes do braço FC.

Em ensaios de rituximab em doentes com macroglobulinemia de Waldenstrom, foram observados aumentos transitórios dos níveis séricos de IgM após o início do tratamento, os quais poderiam estar associados à hiperviscosidade e sintomas relacionados. O aumento transitório da IgM voltou geralmente para pelo menos o nível basal, no período de 4 meses.

Reações adversas cardiovasculares

Foram notificadas reações cardiovasculares durante ensaios clínicos com rituximab em monoterapia em 18,8% dos doentes, com a hipotensão e a hipertensão como os acontecimentos notificados mais frequentemente. Foram notificados durante a perfusão casos de arritmia de grau 3 ou 4 (incluindo taquicardia ventricular e supraventricular) e angina de peito. Durante o tratamento de manutenção, a incidência de alterações cardíacas de grau 3/4 foi comparável entre os doentes tratados com rituximab e os doentes em observação. Acontecimentos cardíacos foram notificados como acontecimentos adversos graves (incluindo fibrilhação auricular, enfarte do miocárdio, insuficiência ventricular esquerda, isquemia do miocárdio) em 3% dos doentes tratados com rituximab comparativamente a < 1% em observação. Em ensaios avaliando rituximab em associação com quimioterapia, a incidência de arritmias cardíacas de grau 3 e 4, predominantemente arritmias supraventriculares, tais como taquicardia e fibrilhação/flutter auricular, foi maior no grupo R-CHOP (14 doentes, 6,9%), comparativamente ao grupo CHOP (3 doentes, 1,5%). Todas estas arritmias ocorreram no contexto de uma perfusão de rituximab ou foram associadas a condições predisponentes, tais como febre, infeção, enfarte agudo do miocárdio ou doença respiratória e cardiovascular pré-existente. Não se observou

diferença na incidência de outros acontecimentos cardíacos de grau 3 e 4 entre o grupo R-CHOP e CHOP, incluindo insuficiência cardíaca, doença miocárdica e manifestações de doença arterial coronária. Na LLC, a incidência global de alterações cardíacas de grau 3 ou 4 foi baixa, quer no estudo em primeira linha (4% R-FC, 3% FC), quer no estudo da LLC recidivante/refratária (4% R-FC, 4% FC).

Sistema respiratório

Foram notificados casos de doença pulmonar intersticial, alguns destes fatais.

Afeções neurológicas

Durante o período de tratamento (fase do tratamento de indução composto por R-CHOP durante, no máximo, oito ciclos), quatro doentes (2%) tratados com R-CHOP, todos com fatores de risco cardiovascular, tiveram acidentes tromboembólicos cerebrovasculares durante o primeiro ciclo de tratamento. Não houve diferença entre os grupos de tratamento relativamente à incidência de outros acontecimentos tromboembólicos. Por outro lado, três doentes (1,5%) tiveram acontecimentos cerebrovasculares no grupo CHOP, todos ocorrendo durante o período de seguimento. Na LLC, a incidência global de alterações neurológicas de grau 3 ou 4 foi baixa, quer no estudo em primeira linha (4% R-FC, 4% FC), quer no estudo da LLC recidivante/refratária (3% R-FC, 3% FC).

Foram notificados casos de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) / síndrome de leucoencefalopatia reversível posterior (RPLS). Os sinais e sintomas incluíram alterações visuais, cefaleia, convulsões e estado mental alterado, com ou sem hipertensão associada. O diagnóstico de PRES/RPLS requer a confirmação por imagiologia cerebral. Os casos notificados tinham fatores de risco reconhecidos para PRES/RPLS, incluindo a doença subjacente do doente, hipertensão, terapêutica imunossupressora e/ou quimioterapia.

Alterações gastrointestinais

Foi observada perfuração gastrointestinal, em alguns casos levando à morte, em doentes a receber rituximab para tratamento do linfoma não-Hodgkin. Na maioria dos casos, o rituximab foi administrado com quimioterapia.

Níveis de IgG

Em ensaios clínicos para avaliação do rituximab como terapêutica de manutenção no linfoma folicular recidivante/refratário, os níveis medianos de IgG foram menores que o limite inferior do normal (LLN) (< 7 g/l) após o tratamento de indução em ambos os grupos, de observação e rituximab. No grupo de observação, os níveis medianos de IgG aumentaram subsequentemente para valores acima do LLN, mas permaneceram constantes no grupo do rituximab. A proporção de doentes com níveis de IgG abaixo do LLN foi de cerca de 60% no grupo do rituximab ao longo dos 2 anos do período de tratamento, enquanto no grupo de observação decresceu (36% após 2 anos).

Foi observado um número reduzido de casos espontâneos e de literatura de hipogamaglobulinemia em doentes pediátricos tratados com rituximab que, em alguns casos, são graves e requerem a manutenção da terapêutica de substituição com imunoglobulina. As consequências da depleção prolongada das células B nos doentes pediátricos são desconhecidas.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Foram notificados muito raramente casos de Necrólise Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) e síndrome de Stevens-Johnson, alguns dos quais com desfecho fatal.

Subpopulações de doentes - rituximab em monoterapia

Idosos (≥ 65 anos)

A incidência de RAMs de todos os graus e RAMs de grau 3/4 foi semelhante nos doentes idosos quando comparada a doentes mais jovens (< 65 anos).

Doença volumosa

Houve uma maior incidência de RAMs de grau 3/4 em doentes com doença volumosa do que em doentes sem doença volumosa (25,6% *versus* 15,4%). A incidência de RAMs de qualquer grau foi semelhante nos dois grupos.

Re-tratamento

A percentagem de doentes que reportaram RAMs durante o re-tratamento com rituximab foi semelhante à percentagem de doentes que reportaram RAMs na exposição inicial (RAMs de qualquer grau e grau 3/4).

Subpopulações de doentes - rituximab em terapêutica de associação

Idosos (≥ 65 anos)

A incidência de acontecimentos adversos sanguíneos e linfáticos de grau 3/4 foi superior nos doentes idosos quando comparada a doentes mais jovens (< 65 anos), com LLC não tratada previamente ou recidivante/refratária.

Experiência em doentes pediátricos com LDGCB/LB/LAB/LTB

Sumário do perfil de segurança

Um estudo multicêntrico, aberto, aleatorizado de quimioterapia de Linfomas B Malignos (LBM) com ou sem rituximab foi realizado em doentes pediátricos (idades ≥ 6 meses a < 18 anos) com LDGCB positivo para CD20/LB/LAB/LTB em estadio avançado, não tratados previamente.

Um total de 309 doentes pediátricos receberam rituximab e foram incluídos numa análise de segurança da população. Os doentes pediátricos aleatorizados para o braço de quimioterapia de LBM com rituximab, ou recrutados para a parte de braço único do estudo, receberam uma dose de 375 mg/m² de área de superfície corporal de rituximab e um total de 6 perfusões IV de rituximab (duas durante cada um dos dois ciclos de indução e uma durante cada um dos dois ciclos de consolidação do esquema de LBM).

O perfil de segurança de rituximab em doentes pediátricos (idades ≥ 6 meses a < 18 anos) com LDGCB positivo para CD20/LB/LAB/LTB em estadio avançado, não tratados previamente foi geralmente consistente em tipo, natureza e gravidade com o perfil de segurança conhecido em doentes adultos com LNH e LLC. A associação de rituximab à quimioterapia resultou num aumento do risco de certos acontecimentos incluindo infeções (incluindo sépsis) comparativamente à quimioterapia isolada.

Experiência na artrite reumatoide

Sumário do perfil de segurança

O perfil global de segurança do rituximab na artrite reumatoide é baseado em dados de doentes de ensaios clínicos e de experiência pós-comercialização.

O perfil de segurança do rituximab em doentes com artrite reumatoide (AR) moderada a grave está resumido nas secções abaixo. Nos ensaios clínicos, mais de 3100 doentes receberam pelo menos um ciclo de tratamento e foram seguidos por períodos variáveis entre 6 meses a 5 anos; aproximadamente 2400 doentes receberam dois ou mais ciclos de tratamento, em que mais de 1000 doentes receberam 5 ou mais ciclos. A informação de segurança recolhida durante a experiência pós-comercialização reflete o perfil de reações adversas esperado observado nos ensaios clínicos com rituximab (ver secção 4.4).

Os doentes receberam 2 x 1000 mg de rituximab, separados por um intervalo de duas semanas; em associação com o metotrexato (10-25 mg/semana). As perfusões de rituximab foram administradas após uma perfusão intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; os doentes receberam também tratamento oral com prednisona durante 15 dias.

Lista tabelar das reações adversas

As reações adversas estão descritas na Tabela 4. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($> 1/1.000$ a $\leq 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raras ($\leq 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

As reações adversas mais frequentes devido à administração de rituximab foram as RRP. A incidência global de RRP nos ensaios clínicos foi de 23% com a primeira perfusão e diminuiu com as perfusões subsequentes. As RRP graves foram pouco frequentes (0,5% dos doentes) e foram predominantemente observadas durante o ciclo inicial. Além das reações adversas observadas nos ensaios clínicos da AR com rituximab, a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) (ver secção 4.4) e a reação tipo doença do soro foram notificadas durante a experiência pós-comercialização.

Tabela 4 Resumo das reações adversas notificadas nos ensaios clínicos ou durante a vigilância pós-comercialização ocorridas em doentes com artrite reumatoide a receber rituximab

| Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA | Muito frequentes | Frequentes | Pouco frequentes | Raras | Muito raras | Desconhecida |
|---|--|--|--|---------------------------------|-------------------------------|--|
| Infeções e infestações | Infeção do trato respiratório superior, infeções do trato urinário | Bronquite, sinusite, gastroenterite, tinha do pé | | | LMP, reativação da hepatite B | Infeção viral grave ¹ meningoencefalite enteroviral ² |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | | Neutropenia ³ | | Neutropenia tardia ⁴ | Reação tipo doença do soro | |
| Doenças do sistema imunitário | ⁵ Reações relacionadas com a perfusão (hipertensão, náuseas, erupção cutânea, pirexia, prurido, urticária, irritação da garganta, afrontamentos, hipotensão, rinite, arrepios, taquicardia, fadiga, dor orofaríngea, edema periférico, eritema) | | ⁵ Reações relacionadas com a perfusão (edema generalizado, broncospasma, sibilos, edema da laringe, edema angioneurótico, prurido generalizado, anafilaxia, reação anafilactoide) | | | |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | | | | | | |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | | Hipercolesterolemia | | | | |
| Perturbações do foro psiquiátrico | | Depressão, ansiedade | | | | |
| Doenças do sistema nervoso | Cefaleia | Parestesia, enxaqueca, tonturas, ciática | | | | |

| Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA | Muito Frequentes | Frequentes | Pouco frequentes | Raras | Muito raras | Desconhecida |
|--|---|---|------------------|--|---|--------------|
| Cardiopatias | | | | Angina de peito, fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio | <i>Flutter</i> auricular | |
| Doenças gastrointestinais | | Dispepsia, diarreia, refluxo gastroesofágico, ulceração da boca, dor abdominal superior | | | | |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | | Alopecia | | | Necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson ⁷ | |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | | Artralgia / Dor musculoesquelética, osteoartrite, bursite | | | | |
| Exames complementares de diagnóstico | Diminuição dos níveis de IgM ⁶ | Diminuição dos níveis de IgG ⁶ | | | | |
| ¹ Ver também a secção relativa a infeções, abaixo. ² Observado durante a experiência pós-comercialização ³ Categoria de frequência derivada de valores laboratoriais recolhidos no âmbito da monitorização laboratorial de rotina nos ensaios clínicos. ⁴ Categoria de frequência derivada de dados pós-comercialização. ⁵ Reações que ocorrem durante ou no período de 24 horas após a perfusão. Ver também reações relacionadas com a perfusão abaixo. As RRP podem ocorrer como resultado de hipersensibilidade e/ou do mecanismo de ação. ⁶ Inclui observações recolhidas no âmbito da monitorização laboratorial de rotina. ⁷ Inclui casos fatais. | | | | | | |

Ciclos múltiplos

Ciclos múltiplos de tratamento estão associados a um perfil de RAMs semelhante ao observado após a primeira exposição. A taxa de todas as RAMs após a primeira exposição ao rituximab foi superior durante os primeiros 6 meses e diminuiu posteriormente. Isto é principalmente representado pelas reações relacionadas com a perfusão (mais frequentes durante o primeiro ciclo de tratamento), exacerbação da AR e infeções, as quais foram todas mais frequentes nos primeiros 6 meses de tratamento.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações relacionadas com a perfusão

As RAMs mais frequentes após a administração de rituximab nos estudos clínicos foram as RRP (ver Tabela 4). Dos 3189 doentes tratados com rituximab, 1135 (36%) desenvolveram pelo menos uma RRP com 733/3189 (23%) dos doentes a desenvolver uma RRP após a primeira perfusão da primeira exposição ao rituximab. A incidência das RRP diminuiu nas perfusões subsequentes. Nos ensaios clínicos, menos de 1% (17/3189) dos doentes desenvolveram uma RRP grave. Não ocorreram RRP de grau 4 CTC e mortes devido a RRP nos ensaios clínicos. A proporção de acontecimentos de grau 3

CTC e de RRP que levaram à descontinuação, diminuiu por ciclo e foram raros a partir do ciclo 3. A pré-medicação com glucocorticoide por via intravenosa reduziu significativamente a incidência e a gravidade das RRP (ver secções 4.2 e 4.4). Foram notificadas RRP graves com desfecho fatal no período pós-comercialização.

Num ensaio clínico em doentes com artrite reumatoide concebido para avaliar a segurança de uma perfusão mais rápida de rituximab, os doentes com AR ativa moderada a grave que não desenvolveram uma RRP grave durante a sua primeira perfusão estudada ou no prazo de 24 horas após esta, puderam receber uma perfusão intravenosa de rituximab em 2h. Os doentes com antecedentes de reação à perfusão grave com uma terapêutica biológica para a AR não foram incluídos. A incidência, tipos e gravidade das RRP foram consistentes com as observadas historicamente. Não se verificaram RRP graves.

Infeções

Nos doentes tratados com rituximab a taxa global de infeções notificadas em ensaios clínicos foi de, aproximadamente, 94 por 100 doentes-ano. As infeções foram predominantemente ligeiras a moderadas e consistiram na sua maioria em infeções das vias respiratórias superiores e infeções das vias urinárias. A incidência de infeções graves ou requerendo antibióticos por via IV foi de aproximadamente 4 por 100 doentes-ano. A taxa de infeções graves não mostrou qualquer aumento significativo após ciclos múltiplos de rituximab. Foram notificadas infeções do trato respiratório inferior (incluindo pneumonia) durante os ensaios clínicos com uma incidência semelhante nos braços do rituximab relativamente aos braços do controlo.

No contexto pós-comercialização, foram notificadas infeções virais graves em doentes com AR tratados com rituximab.

Foram notificados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva com desfecho fatal após a utilização de rituximab no tratamento de doenças autoimunes. Estas incluem a artrite reumatoide e outras doenças autoimunes não-aprovadas, como o Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) e a vasculite.

Foram notificados casos de reativação de hepatite B em doentes com linfoma não-Hodgkin em tratamento com rituximab em associação com quimioterapia citotóxica (ver linfoma não-Hodgkin). A reativação da infeção por hepatite B foi também notificada muito raramente em doentes com artrite reumatoide em tratamento com rituximab (ver secção 4.4).

Reações adversas cardiovasculares

As reações cardíacas graves foram notificadas com uma taxa de 1,3 por 100 doentes-ano nos doentes tratados com rituximab comparativamente com 1,3 por 100 doentes-ano nos doentes tratados com placebo. As proporções de doentes que desenvolveram reações cardíacas (todas ou graves) não aumentaram ao longo de ciclos múltiplos.

Eventos neurológicos

Foram notificados casos de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)/síndrome de leucoencefalopatia reversível posterior (RPLS). Os sinais e sintomas incluíram alterações visuais, cefaleia, convulsões e estado mental alterado, com ou sem hipertensão associada. O diagnóstico de PRES/RPLS requer a confirmação por imagiologia cerebral. Os casos notificados tinham fatores de risco reconhecidos para PRES/RPLS, incluindo a doença subjacente do doente, hipertensão, terapêutica imunossupressora e/ou quimioterapia.

Neutropenia

Foram observados episódios de neutropenia com o tratamento com rituximab, a maioria dos quais foram transitórios e de severidade ligeira a moderada. A neutropenia pode ocorrer vários meses após a administração de rituximab (ver secção 4.4).

Nos períodos controlados com placebo dos ensaios clínicos, 0,94% (13/1382) dos doentes tratados com rituximab e 0,27% (2/731) dos doentes tratados com placebo desenvolveram neutropenia grave.

Têm sido raramente notificados episódios neutropênicos no período pós-comercialização, incluindo neutropenia grave de início tardio e persistente, alguns dos quais associados a infecções fatais.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Foram notificados muito raramente casos de Necrólise Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) e síndrome de Stevens-Johnson, alguns dos quais com desfecho fatal.

Anomalias laboratoriais

Tem sido observada hipogamaglobulinemia (IgG ou IgM abaixo do limite inferior do normal) nos doentes com AR tratados com rituximab. Não se verificou o aumento da taxa global de infecções ou das infecções graves após o desenvolvimento de níveis baixos de IgG ou IgM (ver secção 4.4).

Foi observado um número reduzido de casos espontâneos e de literatura de hipogamaglobulinemia em doentes pediátricos tratados com rituximab que, em alguns casos, são graves e requerem a manutenção da terapêutica de substituição com imunoglobulina. As consequências da depleção prolongada das células B nos doentes pediátricos são desconhecidas.

Experiência na granulomatose com poliangite (GPA) e poliangite microscópica (PAM)

Indução da remissão em adultos (Estudo GPA/PAM 1)

No Estudo GPA/PAM 1, 99 doentes adultos foram tratados para indução da remissão da GPA e da PAM com rituximab (375 mg/m², uma vez por semana, durante 4 semanas) e glucocorticoides (ver secção 5.1).

As RAMs descritas na Tabela 5 incluem todas as reações adversas que ocorreram com uma incidência $\geq 5\%$ no grupo do rituximab e com uma frequência superior à do grupo do comparador.

Tabela 5 Reações adversas que ocorreram aos 6 meses em $\geq 5\%$ dos doentes adultos tratados com rituximab no estudo GPA/PAM 1 (Rituximab n=99), com uma frequência superior ao grupo comparador, ou durante a vigilância pós-comercialização

| Classe de sistemas de órgãos MedDRA | Frequência |
|---|-------------------|
| Reações adversas | |
| Infeções e infestações | |
| Infeção do trato urinário | 7% |
| Bronquite | 5% |
| Herpes zóster | 5% |
| Nasofaringite | 5% |
| Infeção viral grave ^{1 e 2} | desconhecida |
| Meningoencefalite enteroviral ¹ | desconhecida |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | |
| Trombocitopenia | 7% |
| Doenças do sistema imunitário | |
| Síndrome de libertação de citoquinas | 5% |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | |
| Hipercaliemia | 5% |
| Perturbações do foro psiquiátrico | |
| Insónia | 14% |
| Doenças do sistema nervoso | |
| Tonturas | 10% |
| Tremor | 10% |
| Vasculopatias | |
| Hipertensão | 12% |
| Afrontamentos | 5% |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | |
| Tosse | 12% |

| Classe de sistemas de órgãos MedDRA | Frequência |
|---|-------------------|
| Reações adversas | |
| Dispneia | 11% |
| Epistaxe | 11% |
| Congestão nasal | 6% |
| Doenças gastrointestinais | |
| Diarreia | 18% |
| Dispepsia | 6% |
| Obstipação | 5% |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | |
| Acne | 7% |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | |
| Espasmos musculares | 18% |
| Artralgia | 15% |
| Dorsalgia | 10% |
| Fraqueza muscular | 5% |
| Dor musculoesquelética | 5% |
| Dor nas extremidades | 5% |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | |
| Edema periférico | 16% |
| Exames complementares de diagnóstico | |
| Hemoglobina diminuída | 6% |

¹ Observada durante a vigilância pós-comercialização.

² Ver também a secção relativa a infeções, abaixo.

Tratamento de manutenção em adultos (Estudo GPA/PAM 2)

No Estudo GPA/ PAM 2, um total de 57 doentes adultos com GPA e PAM ativas e graves foram tratados com rituximab para a manutenção da remissão (ver secção 5.1).

Tabela 6 Reações adversas que ocorreram em $\geq 5\%$ dos doentes adultos tratados com rituximab no Estudo GPA/ PAM 2 (Rituximab n=57), com uma frequência superior à do grupo do comparador, ou durante a vigilância pós-comercialização

| Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA | Frequência |
|--|-------------------|
| Reações adversas | |
| Infeções e infestações | |
| Bronquite | 14% |
| Rinite | 5% |
| Infeção viral grave ^{1 e 2} | desconhecida |
| Meningoencefalite enteroviral ¹ | desconhecida |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | |
| Dispneia | 9% |
| Doenças gastrointestinais | |
| Diarreia | 7% |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | |
| Pirexia | 9% |
| Síndrome gripal | 5% |
| Edema periférico | 5% |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações | |
| Reações relacionadas com a perfusão ³ | 12% |

¹ Observada durante a vigilância pós-comercialização.

² Ver também a secção relativa a infeções, abaixo.

³ Informação detalhada sobre as reações relacionadas com a perfusão é fornecida na descrição da secção de reações adversas selecionadas.

O perfil de segurança global foi consistente com o perfil de segurança bem estabelecido para o rituximab em indicações autoimunes aprovadas, incluindo GPA/PAM. No geral, 4% dos doentes no braço do rituximab tiveram acontecimentos adversos que levaram à interrupção do tratamento. A maioria dos acontecimentos adversos no braço do rituximab foram de intensidade ligeira ou moderada. Nenhum doente no braço do rituximab teve acontecimentos adversos fatais.

Os acontecimentos mais frequentemente reportados como RAMs foram reações relacionadas com a perfusão e infeções.

Seguimento a longo termo (Estudo GPA/PAM 3)

Num estudo de segurança observacional a longo prazo, 97 doentes com GPA/PAM receberam tratamento com rituximab (média de 8 perfusões [intervalo 1-28]) durante até 4 anos, de acordo com a prática habitual e o critério do seu médico. O perfil de segurança global foi consistente com o perfil de segurança bem estabelecido de rituximab na AR e GPA/PAM e não foram notificadas novas reações adversas.

População pediátrica

Um estudo aberto, de braço único foi realizado com 25 doentes pediátricos com GPA ou PAM ativas e graves. O período total do estudo consistiu numa fase de indução da remissão de 6 meses com um seguimento mínimo de 18 meses, até 4,5 anos, no total. Durante a fase de seguimento, rituximab foi administrado conforme a decisão do investigador (17 dos 25 doentes receberam tratamento adicional com rituximab). Foi permitido tratamento concomitante com outras terapêuticas imunossupressoras (ver secção 5.1).

RAMs foram consideradas as reações adversas que ocorreram com uma incidência $\geq 10\%$. Estas incluíram: infeções (17 doentes [68%] na fase de indução da remissão; 23 doentes [92%] no período total do estudo), RRP (15 doentes [60%] na fase de indução da remissão; 17 doentes [68%] no período total do estudo) e náuseas (4 doentes [16%] na fase de indução da remissão; 5 doentes [20%] no período total do estudo).

No período total do estudo, o perfil de segurança de rituximab foi consistente com o notificado durante a fase de indução da remissão.

O perfil de segurança de rituximab em doentes pediátricos com GPA ou PAM foi consistente em tipo, natureza e em gravidade com o perfil de segurança conhecido em doentes adultos nas indicações autoimunes aprovadas, incluindo adultos com GPA ou PAM.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações relacionadas com a perfusão

No Estudo GPA/PAM 1 (estudo de indução de remissão em adultos), as RRP foram definidas como qualquer acontecimento adverso que ocorresse até 24 horas após a perfusão e considerado relacionado com a perfusão pelos investigadores na população de segurança. Dos 99 doentes tratados com rituximab, 12 (12%) desenvolveram, pelo menos, uma RRP. Todas as RRP foram de grau CTC 1 ou 2. As RRP mais frequentes incluíram a síndrome de libertação de citocinas, afrontamento, irritação da garganta e tremor. O rituximab foi administrado em associação com glucocorticoides por via intravenosa, o que pode reduzir a incidência e gravidade destes acontecimentos.

No Estudo GPA/PAM 2 (estudo de manutenção em adultos), 7/57 (12%) dos doentes no braço do rituximab tiveram pelo menos uma reação relacionada com a perfusão. A incidência de sintomas de RRP foi maior durante ou após a primeira perfusão (9%) e diminuiu com perfusões subsequentes (< 4%). Todos os sintomas de RRP foram ligeiros ou moderados e a maioria deles foi reportada pela Classes de Sistemas de Órgãos de Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino e Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos.

No ensaio clínico em doentes pediátricos com GPA ou PAM ativas e graves, as RRP's notificadas foram predominantemente observadas com a primeira perfusão (8 doentes [32%]), e depois diminuíram ao longo do tempo com o número de perfusões de rituximab (20% com a segunda perfusão; 12% com a terceira perfusão; 8% com a quarta perfusão). Os sintomas de RRP mais frequentemente notificados durante a fase de indução da remissão foram: dor de cabeça, erupção cutânea, rinorreia e pirexia (8%, de cada sintoma). Os sintomas de RRP's observados foram semelhantes aos conhecidos em doentes adultos com GPA ou PAM tratados com rituximab. A maioria das RRP's foram de Grau 1 e Grau 2, havendo duas RRP's de Grau 3 não graves, e não foi notificada nenhuma RRP de Grau 4 ou 5. Foi notificada uma RRP de Grau 2 grave (edema generalizado que resolveu com tratamento) num doente (ver secção 4.4).

Infeções

No Estudo GPA/PAM 1, a taxa de infeções global foi de aproximadamente 237 por 100 doentes-ano (IC 95%: 197-285) no objetivo primário aos 6 meses. As infeções foram predominantemente ligeiras a moderadas e consistiram na sua maioria em infeções do trato respiratório superior, herpes zóster e infeções do trato urinário. A taxa de infeções graves foi de aproximadamente 25 por 100 doentes-ano. A infeção grave mais frequentemente notificada no grupo do rituximab foi a pneumonia com uma frequência de 4%.

No Estudo GPA/PAM 2, 30/57 (53%) dos doentes no braço do rituximab tiveram infeções. A incidência de infeções de todos os graus foi semelhante entre os braços. As infeções foram predominantemente ligeiras a moderadas. As infeções mais frequentes no braço do rituximab incluíram infeções do trato respiratório superior, gastroenterite, infeções do trato urinário e herpes zóster. A incidência de infeções graves foi semelhante em ambos os braços (aproximadamente 12%). A infeção grave mais frequentemente notificada no grupo do rituximab foi bronquite ligeira ou moderada.

No ensaio clínico em doentes pediátricos com GPA e PAM ativas e graves, 91% das infeções notificadas foram não graves e 90% foram ligeiras a moderadas.

As infeções mais frequentes no período total foram: infeções do trato respiratório superior (ITRS) (48%), gripe (24%), conjuntivite (20%), nasofaringite (20%), infeções do trato respiratório inferior (16%), sinusite (16%), ITRS virais (16%), infeções auditivas (12%), gastroenterites (12%), faringites (12%), infeções do trato urinário (12%). Foram notificadas infeções graves em 7 doentes (28%), e incluíram: gripe (2 doentes [8%]) e infeções do trato respiratório inferior (2 doentes [8%]), como as mais frequentemente notificadas.

No contexto pós-comercialização, foram notificadas infeções virais graves em doentes com GPA/PAM tratados com rituximab.

Neoplasias

No Estudo GPA/PAM 1, a incidência de neoplasias nos doentes tratados com rituximab no estudo clínico GPA e PAM foi de 2,00 por 100 doentes-ano na data comum de fecho do estudo (quando o último doente completou o período de seguimento). Tendo em conta as taxas de incidência padronizadas, a incidência de neoplasias aparenta ser semelhante ao previamente notificado nos doentes com vasculite associada a ANCA (anticorpos anti-citoplasma do neutrófilo).

No ensaio clínico pediátrico, não foram notificadas neoplasias num período de seguimento de até 54 meses.

Reações adversas cardiovasculares

No Estudo GPA/PAM 1, os acontecimentos cardíacos ocorreram com uma taxa de aproximadamente 273 por 100 doentes-ano (IC 95%: 149-470) no objetivo primário aos 6 meses. A taxa de acontecimentos cardíacos graves foi de 2,1 por 100 doentes-ano (IC 95%: 3-15). Os acontecimentos mais frequentemente notificados foram taquicardia (4%) e fibrilhação auricular (3%) (ver secção 4.4).

Eventos neurológicos

Foram notificados casos de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)/síndrome de leucoencefalopatia reversível posterior (RPLS) em contexto de doenças autoimunes. Os sinais e sintomas incluíram alterações visuais, cefaleia, convulsões e estado mental alterado, com ou sem hipertensão associada. O diagnóstico de PRES/RPLS requer a confirmação por imagiologia cerebral. Os casos notificados tinham fatores de risco reconhecidos para PRES/RPLS, incluindo a doença subjacente do doente, hipertensão, terapêutica imunossupressora e/ou quimioterapia.

Reativação da hepatite B

Foi notificado um pequeno número de casos de reativação da hepatite B, alguns com desfecho fatal, nos doentes com granulomatose com poliangite e poliangite microscópica tratados com rituximab no período pós-comercialização.

Hipogamaglobulinemia

Tem sido observada hipogamaglobulinemia (IgA, IgG ou IgM abaixo do limite inferior do normal) nos doentes adultos e pediátricos com GPA e PAM tratados com rituximab.

No Estudo GPA/PAM 1, aos 6 meses, 27%, 58% e 51% dos doentes do grupo do rituximab com níveis normais de imunoglobulinas na linha basal, apresentaram níveis baixos de IgA, IgG e IgM, respetivamente, em comparação a 25%, 50% e 46% do grupo da ciclofosfamida. A taxa global de infeções e de infeções graves não aumentou após o aparecimento de níveis baixos de IgA, IgG ou IgM.

No Estudo GPA/PAM 2, não foram observadas diferenças clinicamente significativas entre os dois braços de tratamento ou diminuições nos níveis totais de imunoglobulinas, IgG, IgM ou IgA, ao longo do ensaio.

No ensaio clínico pediátrico, durante o período total do estudo, 3/25 doentes (12%) notificaram um caso de hipogamaglobulinemia e 18 doentes (72%) tiveram níveis baixos de IgG prolongados (definido como níveis de Ig abaixo do limite inferior do normal durante, pelo menos, 4 meses); dos quais 15 doentes também tiveram níveis baixos de IgM prolongados. Três doentes receberam tratamento com imunoglobulinas intravenosas (Ig-IV). Com base em dados limitados, não podem ser retiradas conclusões sólidas sobre se níveis baixos de IgG e IgM prolongados levaram a um aumento do risco de infeções graves nestes doentes. Desconhecem-se as consequências da depleção prolongada de células B em doentes pediátricos.

Neutropenia

No Estudo GPA/PAM 1, 24% dos doentes do grupo do rituximab (ciclo único) e 23% dos doentes do grupo da ciclofosfamida desenvolveram neutropenia grau CTC 3 ou superior. A neutropenia não foi associada a um aumento verificado das infeções graves nos doentes tratados com rituximab.

No Estudo GPA/PAM 2, a incidência de neutropenia de todos os graus foi de 0% para doentes tratados com rituximab versus 5% para doentes tratados com azatioprina.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Foram notificados muito raramente casos de Necrólise Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) e síndrome de Stevens-Johnson, alguns dos quais com desfecho fatal.

Experiência de pênfigo vulgar

Resumo do perfil de segurança no Estudo PV 1 (Estudo ML22196) e no Estudo PV 2 (Estudo WA29330)

O perfil de segurança do rituximab em associação com doses baixas de glucocorticoides de curta duração no tratamento de doentes com pênfigo vulgar foi estudado num estudo de Fase 3 aberto, multicêntrico, controlado, aleatorizado, em doentes com pênfigo que incluiu 38 doentes com pênfigo vulgar (PV) aleatorizados para o grupo do rituximab (Estudo PV 1). Os doentes aleatorizados para o grupo do rituximab receberam uma dose inicial de 1000 mg IV no Dia 1 do estudo e uma segunda

dose de 1000 mg IV no Dia 15 do estudo. Foram administradas doses de manutenção de 500 mg IV aos 12 e 18 meses. Os doentes podiam receber 1000 mg IV no momento da recidiva (ver secção 5.1).

No estudo PV 2, um estudo multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, em dupla simulação, com comparador ativo que avaliou a eficácia e segurança de rituximab em comparação com micofenolato de mofetil (MMF) em doentes com PV moderada a grave que necessitavam de corticosteroides orais, 67 doentes com PV receberam tratamento com rituximab (inicialmente 1000 mg IV no Dia 1 do Estudo, e uma segunda dose de 1000 mg IV no Dia 15 do Estudo, repetida às 24 e 26 semanas) durante até 52 semanas (ver secção 5.1)

O perfil de segurança do rituximab em PV foi consistente com o perfil de segurança estabelecido noutras indicações autoimunes aprovadas.

Lista tabelada das reações adversas para os Estudos PV 1 e 2

As reações adversas dos Estudos PV 1 e 2 são apresentadas na Tabela 7. No estudo PV 1, as RAMs foram definidas como acontecimentos adversos que ocorreram numa taxa $\geq 5\%$ em doentes com PV tratados com rituximab, com uma diferença absoluta $\geq 2\%$ na incidência entre o grupo tratado com rituximab e o grupo de dose padrão de prednisona até aos 24 meses. Nenhum doente foi retirado do estudo devido a RAMs no Estudo PV 1. No estudo PV 2, as RAMs foram definidas como acontecimentos adversos que ocorreram em $\geq 5\%$ dos doentes no braço rituximab e foram avaliadas como relacionadas.

Tabela 7 Reações adversas nos doentes com pênfigo vulgar tratados com rituximab no Estudo PV 1 (até ao Mês 24) e no Estudo PV 2 (até à Semana 52), ou durante a vigilância pós comercialização

| Classe de Sistema de Órgãos MedDRA | Muito frequentes | Frequentes | Desconhecida |
|---|--|---|--|
| Infeções e Infestações | Infeção do trato respiratório superior | Infeção pelo vírus do herpes Herpes zoster Herpes oral Conjuntivite Nasofaringite Candidíase oral Infeção do trato urinário | Infeção viral grave ^{1 e 2} Meningoencefalite enteroviral ¹ |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos) | | Papiloma cutâneo | |
| Perturbações do foro psiquiátrico | Perturbação depressiva persistente | Depressão major Irritabilidade | |
| Doenças do sistema nervoso | Cefaleia | Tonturas | |
| Cardiopatias | | Taquicardia | |
| Perturbações gastrointestinais | | Dor abdominal superior | |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Alopecia | Prurido Urticária Afeções da pele | |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | | Dor musculoesquelética Artralgia Dorsalgia | |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | | Fadiga Astenia Pirexia | |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações | Reações relacionadas com a perfusão ³ | | |
| <p>¹ Observada durante a vigilância pós-comercialização. ² Ver também a secção relativa a infeções, abaixo. ³ As reações relacionadas com a perfusão no Estudo PV 1 incluíram sintomas recolhidos na consulta agendada após cada perfusão e acontecimentos adversos ocorridos no dia ou um dia após a perfusão. Os sintomas mais frequentes de reações relacionadas com a perfusão/termos preferidos para o Estudo PV 1 incluíram dor de cabeça, calafrios, pressão arterial elevada, náuseas, astenia e dor.</p> <p>Os sintomas mais frequentes de reações relacionadas com a perfusão/termos preferidos para o Estudo PV 2 foram dispneia, eritema, hiperidrose, rubor/afrontamentos, hipotensão/pressão arterial baixa e erupção cutânea/erupção cutânea pruriginosa.</p> | | | |

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações relacionadas com a perfusão

No Estudo PV 1, as reações relacionadas com a perfusão foram frequentes (58%). Quase todas as reações relacionadas com a perfusão foram ligeiras a moderadas. A proporção de doentes que sofreram uma reação relacionada com a perfusão foi de 29% (11 doentes), 40% (15 doentes), 13% (5 doentes) e 10% (4 doentes) após a primeira, segunda, terceira e quarta perfusões, respetivamente. Nenhum doente suspendeu o tratamento devido a reações relacionadas com a perfusão. Os sintomas das reações relacionadas com a perfusão foram semelhantes em tipo e em gravidade aos observados em doentes com AR e GPA/PAM.

No Estudo PV 2, as RRP's ocorreram principalmente na primeira perfusão e a frequência das RRP's diminuiu com as perfusões subsequentes: 17,9%, 4,5%, 3% e 3% dos doentes apresentaram RRP's na primeira, segunda, terceira e quarta perfusões, respetivamente. Em 11/15 doentes que apresentaram pelo menos uma RRP, as RRP's foram de Grau 1 ou 2. Em 4/15 doentes, foram relatadas RRP's de Grau \geq 3 e levaram à interrupção do tratamento com rituximab; três dos quatro doentes apresentaram RRP's graves (com risco de vida). Ocorreram RRP's graves na primeira (2 doentes) ou na segunda (1 doente) perfusão e foram resolvidas com tratamento sintomático.

Infeções

No Estudo PV 1, 14 doentes (37%) no grupo do rituximab tiveram infeções relacionadas com o tratamento, em comparação com 15 doentes (42%) no grupo de dose padrão de prednisona. As infeções mais frequentes no grupo do rituximab foram infeções por herpes simples e zóster, bronquite, infeção do trato urinário, infeção fúngica e conjuntivite. Três doentes (8%) do grupo do rituximab sofreram um total de 5 infeções graves (pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, trombose infecciosa, discite intervertebral, infeção pulmonar, sépsis estafilocócica) e um doente (3%) no grupo de dose padrão de prednisona sofreu uma infeção grave (pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*).

No Estudo PV 2, 42 doentes (62,7%) no braço rituximab sofreram infeções. As infeções mais frequentes no grupo rituximab foram infeção do trato respiratório superior, nasofaringite, candidíase oral e infeção do trato urinário. Seis doentes (9%) no braço rituximab sofreram infeções graves.

No contexto pós-comercialização, foram notificadas infeções virais graves em doentes com PV tratados com rituximab.

Alterações laboratoriais

No Estudo PV 2, no braço rituximab, foram muito frequentemente observadas após a perfusão, diminuições transitórias na contagem de linfócitos, impulsionadas por diminuições nas populações de células T periféricas, bem como uma diminuição transitória no nível de fósforo. Estes foram considerados como tendo sido induzidos pela perfusão IV de pré-medicação com metilprednisolona.

No estudo PV 2, foram frequentemente observados baixos níveis de IgG e baixos níveis de IgM; no entanto, não houve evidência de um risco aumentado de infeções graves após o desenvolvimento de baixos níveis de IgG ou IgM.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A experiência com doses superiores à dose aprovada da formulação intravenosa de rituximab dos ensaios clínicos nos seres humanos é limitada. A dose intravenosa mais elevada de rituximab testada até à data nos seres humanos é de 5000 mg (2250 mg/m²), estudada num estudo de escalonamento de dose em doentes com leucemia linfocítica crónica. Não foram identificados sinais de segurança adicionais.

Os doentes que experienciem sobredosagem devem ser cuidadosamente monitorizados e a sua perfusão deve ser imediatamente interrompida.

Foram notificados cinco casos de sobredosagem com rituximab no período pós-comercialização. Não foram notificados acontecimentos adversos em três casos. Os dois acontecimentos notificados foram sintomas gripais com uma dose de 1,8 g de rituximab e insuficiência respiratória fatal com uma dose de 2 g de rituximab.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmaco-terapêutico: Agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01FA01

Ruxience é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

O rituximab liga-se especificamente ao antígeno transmembranar, CD20, uma fosfoproteína não-glicosilada, localizada nos linfócitos B maduros e nos linfócitos pré-B. O antígeno é expressado em > 95% de todos os linfomas não-Hodgkin das células B.

O CD20 encontra-se nas células B normais e nas malignas, mas não se encontra nas células hematopoiéticas indiferenciadas, nas pró-células B, nas células plasmáticas normais ou noutros tecidos normais. Este antígeno não se internaliza pela ligação aos anticorpos, nem se desprende da superfície celular. O CD20 não circula no plasma sob a forma de antígeno livre, pelo que não compete para a ligação aos anticorpos.

O domínio Fab do rituximab liga-se ao antígeno CD20 nos linfócitos B e o domínio Fc pode recrutar as funções efectoras imunes para mediar a lise das células B. Os possíveis mecanismos da lise celular, mediada pelas funções efectoras, incluem a citotoxicidade dependente do complemento (CDC) resultante da ligação ao C1q e a citotoxicidade celular dependente dos anticorpos (ADCC) mediada por um ou mais recetores Fcγ na superfície dos granulócitos, macrófagos e células NK. O rituximab ligado ao antígeno CD20 dos linfócitos B demonstrou, também, induzir a morte celular por apoptose.

A contagem das células B periféricas diminuiu para valores inferiores aos normais após a primeira dose de rituximab. Nos doentes tratados devido a tumores hematológicos, a recuperação das células B iniciou-se 6 meses após o tratamento e geralmente atingiu o valor normal dentro de 12 meses após a conclusão do tratamento, embora nalguns doentes possa demorar mais (até um tempo de recuperação mediano de 23 meses após a terapia de indução). Nos doentes com artrite reumatoide, após duas perfusões de 1000 mg de rituximab com um intervalo de 14 dias, foi observada a depleção imediata das células B periféricas. A contagem das células B periféricas começou a aumentar a partir da semana 24 e a repopulação foi observada na semana 40, na maioria dos doentes, quer tenham recebido rituximab em monoterapia ou em associação com o metotrexato. Uma pequena proporção de doentes apresentou uma depleção prolongada das células B periféricas que durou 2 ou mais anos após a última

dose de rituximab. Nos doentes com GPA ou PAM, o número das células B sanguíneas periféricas diminuiu para < 10 células/ μ l após duas perfusões semanais de 375 mg/m² de rituximab e permaneceu a esse nível na maioria dos doentes até aos 6 meses. A maioria dos doentes (81%) mostrou sinais de recuperação das células B, com contagens > 10 células/ μ l ao 12.º mês, aumentando para 87% dos doentes ao 18.º mês.

Experiência clínica no linfoma não-Hodgkin e na leucemia linfocítica crónica

Linfoma folicular

Monoterapia

Tratamento inicial, 4 doses, uma dose uma vez por semana

No estudo clínico fundamental, 166 doentes com LNH das células B folicular ou de baixo grau, recidivante ou resistente à quimioterapia, receberam 375 mg/m² de rituximab, sob a forma de perfusão intravenosa, uma vez por semana, durante quatro semanas. A taxa de resposta global (TRG) na população “intent to treat” (ITT) foi de 48% (IC_{95%} 41%-56%), sendo a taxa de resposta completa (RC) de 6% e a taxa de resposta parcial (RP) de 42%. O valor mediano do tempo decorrido até progressão (TDP), projetado, nos doentes que apresentaram resposta favorável foi de 13,0 meses. Numa análise dos subgrupos, a TRG foi superior em doentes com subtipos histológicos B, C e D da *International Working Formulation* (IWF) relativamente aos doentes com subtipo A de IWF (58% vs. 12%), superior em doentes cuja lesão mais extensa apresentava diâmetro máximo < 5 cm vs. > 7 cm (53% vs. 38%) e superior em doentes em recidiva sensíveis à quimioterapia relativamente aos doentes em recidiva resistentes (definida como uma duração da resposta < 3 meses) à quimioterapia (50% vs. 22%). A TRG em doentes previamente tratados com transplante autólogo da medula óssea (TAMO) foi de 78% versus 43% nos doentes sem TAMO. A idade, o sexo, o grau do linfoma, o diagnóstico inicial, a presença ou ausência da doença volumosa, LDH normal ou elevada e a presença de doença extranodal não tiveram efeito estatisticamente significativo (teste exato de Fisher) na resposta ao rituximab. Foi verificada uma correlação estatisticamente significativa entre a taxa de resposta e o envolvimento da medula óssea. 40% dos doentes com envolvimento da medula óssea responderam, em comparação com 59% dos doentes sem envolvimento da medula óssea (p=0,0186). Esta observação não foi suportada pela análise de regressão logística faseada na qual os seguintes fatores foram identificados como fatores de prognóstico: tipo histológico, bcl-2 positivo inicial, resistência à última quimioterapia e doença volumosa.

Tratamento inicial, 8 doses, uma dose uma vez por semana

Num ensaio clínico multicêntrico, de braço único, 37 doentes com LNH das células B folicular ou de baixo grau, recidivante ou resistente à quimioterapia, receberam oito vezes, 375 mg/m² de rituximab por perfusão intravenosa, uma vez por semana. A TRG foi de 57% [Intervalo de Confiança (IC) 95%; 41%-73%; RC 14%, RP 43%], com um valor mediano de TDP, projetado, nos doentes que apresentaram resposta favorável, de 19,4 meses (intervalo de 5,3 a 38,9 meses).

Tratamento inicial, doença volumosa, 4 doses, uma dose uma vez por semana

Nos dados agrupados de três ensaios clínicos, 39 doentes com LNH das células B folicular ou de baixo grau, com doença volumosa (lesões individuais de diâmetro \geq 10 cm), recidivante ou resistente à quimioterapia, receberam quatro vezes 375 mg/m² de rituximab por perfusão intravenosa, uma vez por semana. A TRG foi de 36% (IC_{95%} 21%-51%; RC 3%, RP 33%), com um valor mediano de TDP, , nos doentes que apresentaram resposta favorável, de 9,6 meses (intervalo de 4,5 a 26,8 meses).

Repetição do tratamento, 4 doses, uma dose uma vez por semana

Num ensaio clínico multicêntrico, de braço único, 58 doentes com LNH das células B folicular ou de baixo grau, recidivante ou resistente à quimioterapia, que obtiveram uma resposta clínica objetiva a um ciclo de tratamento anterior com rituximab, foram tratados, novamente, 4 vezes com 375 mg/m² de rituximab por perfusão intravenosa, uma vez por semana. Três dos doentes haviam recebido, previamente ao seu envolvimento no ensaio, 2 ciclos de tratamento com rituximab, pelo que fizeram o terceiro ciclo de tratamento no estudo. Dois doentes receberam dois ciclos de tratamento durante o ensaio. Nas 60 repetições de tratamento do ensaio clínico, a TRG foi de 38% (IC_{95%} 26%-51%; RC

10%, RP 28%), com um valor de TDP mediano, projetado, nos doentes que apresentaram resposta favorável, de 17,8 meses (intervalo de 5,4-26,6). Relativamente ao TDP, estes resultados são melhores do que os obtidos após o primeiro ciclo de tratamento com rituximab (12,4 meses).

Em associação com quimioterapia, tratamento inicial

Num ensaio clínico aberto e randomizado, 322 doentes com linfoma folicular, não tratados previamente, foram aleatorizados para receber o regime de quimioterapia CVP (750 mg/m² de ciclofosfamida, 1,4 mg/m² de vincristina até um máximo de 2 mg no dia 1 e 40 mg/m²/dia de prednisolona, nos dias 1-5) de 3 em 3 semanas, durante oito ciclos, ou 375 mg/m² de rituximab em associação com CVP (R-CVP). O rituximab foi administrado no primeiro dia de cada ciclo de tratamento. 321 doentes (162 R-CVP, 159 CVP) receberam tratamento e foram analisados quanto à eficácia. O tempo de seguimento mediano foi de 53 meses. R-CVP evidenciava um benefício significativamente superior ao CVP no *endpoint* primário, o tempo até falência do tratamento (27 meses vs. 6,6 meses, $p < 0,0001$, teste *log-rank*). A proporção de doentes com resposta tumoral (CR, CRu, PR) foi significativamente superior ($p < 0,0001$ teste Qui-quadrado) no grupo R-CVP (80,9%) em relação ao grupo CVP (57,2%). O tratamento com R-CVP prolongou significativamente o tempo até à progressão de doença ou morte comparativamente ao CVP, 33,6 meses e 14,7 meses, respetivamente ($p < 0,0001$, teste *log-rank*). A mediana da duração da resposta foi de 37,7 meses no grupo R-CVP e de 13,5 meses no grupo CVP ($p < 0,0001$, teste *log-rank*).

A diferença entre os grupos de tratamento relativamente à sobrevivência global demonstrou uma diferença clínica significativa ($p=0,029$, teste *log-rank* estratificado por centro): as taxas de sobrevivência aos 53 meses foram de 80,9% para os doentes no grupo R-CVP comparativamente a 71,1% para os doentes no grupo CVP.

Os resultados de três outros estudos aleatorizados utilizando rituximab em associação com um regime de quimioterapia diferente do CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferão- α) também demonstraram melhorias significativas nas taxas de resposta, nos parâmetros dependentes do tempo, bem como na sobrevivência global. Os resultados dos quatro estudos são sumarizados na Tabela 8.

Tabela 8 **Resumo dos resultados relevantes de quatro estudos de fase III, aleatorizados, para avaliação do benefício de rituximab com diferentes regimes de quimioterapia no linfoma folicular**

| Estudo | Tratamento, n | Tempo mediano de seguimento, meses | ORR, % | CR, % | TTF/PFS/ EFS mediano, meses | Taxas de OS, % |
|----------------|-----------------------------|------------------------------------|----------|----------|---|---------------------------------------|
| M39021 | CVP, 159 R-CVP, 162 | 53 | 57 81 | 10 41 | TTP mediano: 14,7 33,6 $p < 0,0001$ | 53-meses 71,1 80,9 $p=0,029$ |
| GLSG'00 | CHOP, 205 R-CHOP, 223 | 18 | 90 96 | 17 20 | TTF mediano: 2,6 anos Não atingido $p < 0,001$ | 18-meses 90 95 $p = 0,016$ |
| OSHO-39 | MCP, 96 R-MCP, 105 | 47 | 75 92 | 25 50 | PFS mediana: 28,8 Não atingido $p < 0,0001$ | 48-meses 74 87 $p = 0,0096$ |
| FL2000 | CHVP-IFN, 183 R-CHVP- | 42 | 85 94 | 49 76 | EFS mediano: 36 Não atingido | 42-meses 84 91 |

| Estudo | Tratamento, n | Tempo mediano de seguimento, meses | ORR, % | CR, % | TTF/PFS/ EFS mediano, meses | Taxas de OS, % |
|--------|---------------|------------------------------------|--------|-------|-----------------------------|----------------|
| | IFN, 175 | | | | p < 0,0001 | p = 0,029 |

EFS – Sobrevida livre de eventos

TTP – Tempo até à progressão da doença ou morte

PFS – Sobrevida livre de progressão

TTF – Tempo até falência do tratamento

Taxas de OS – Taxas de sobrevivência no momento da análise

Terapêutica de manutenção

Linfoma folicular não tratado previamente

Num ensaio clínico de fase III, prospetivo, aberto, multicêntrico e internacional, 1193 doentes com linfoma folicular avançado, não tratado previamente, receberam terapêutica de indução com R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) ou R-FCM (n=44), de acordo com a escolha do investigador. Um total de 1078 doentes responderam à terapêutica de indução, dos quais 1018 foram aleatorizados para terapêutica de manutenção com rituximab (n=505) ou observação (n=513). Os dois grupos de tratamento estavam bem equilibrados relativamente às características basais e estadio da doença. O tratamento de manutenção com rituximab consistiu numa perfusão única de rituximab de 375 mg/m² de área de superfície corporal, administrada a cada 2 meses, até à progressão da doença ou por um período máximo de dois anos.

A análise primária pré-especificada foi realizada por um período mediano de observação de 25 meses desde a aleatorização, a terapêutica de manutenção com rituximab originou uma melhoria clinicamente relevante e estatisticamente significativa da sobrevivência livre de progressão (PFS), objetivo principal da avaliação do investigador, em comparação com a observação, em doentes com linfoma folicular não tratados previamente (Tabela 9).

Com o tratamento de manutenção com rituximab, também foram observados benefícios significativos dos objetivos secundários sobrevivência livre de eventos (EFS), tempo até novo tratamento anti-linfoma (TNLT), tempo até nova quimioterapia (TNCT) e taxa de resposta global (ORR) (Tabela 9) na análise primária.

Dados do seguimento alargado dos doentes em estudo (mediana de seguimento de 9 anos) confirmaram o benefício a longo prazo da terapêutica de manutenção com rituximab em termos de PFS, EFS, TNLT e TNCT (Tabela 9).

Tabela 9 Resumo dos resultados de eficácia para manutenção com rituximab vs. observação da análise primária com protocolo definido e após 9 anos de mediana de seguimento (análise final)

| | Análise primária (mediana de seguimento: 25 meses) | | Análise final (mediana de seguimento: 9,0 anos) | |
|---|---|--------------------|--|--------------------|
| | Observação N=513 | Rituximab N=505 | Observação N=513 | Rituximab N=505 |
| Eficácia primária | | | | |
| Sobrevivência livre de progressão (mediana) | NE | NE | 4,06 anos | 10,49 anos |
| Valor de p log-rank | <0,0001 | | <0,0001 | |
| Hazard ratio (IC 95%) | 0,50 (0,39; 0,64) | | 0,61 (0,52; 0,73) | |
| Redução do risco | 50% | | 39% | |
| Eficácia secundária | | | | |
| Sobrevivência global (mediana) | NE | NE | NE | NE |
| Valor de p log-rank | 0,7246 | | 0,7948 | |

| | Análise primária (mediana de seguimento: 25 meses) | | Análise final (mediana de seguimento: 9,0 anos) | |
|--|---|--------------------|--|--------------------|
| | Observação N=513 | Rituximab N=505 | Observação N=513 | Rituximab N=505 |
| Hazard ratio (IC 95%) Redução do risco | 0,89 (0,45; 1,74) 11% | | 1,04 (0,77; 1,40) -6% | |
| Sobrevivência livre de eventos (mediana) Valor de p log-rank Hazard ratio (IC 95%) Redução do risco | 38 meses | NE | 4,04 anos | 9,25 anos |
| TNLT (mediana) Valor de p log-rank Hazard ratio (IC 95%) Redução do risco | NE | NE | 6,11 anos | NE |
| TNCT (mediana) Valor de p log-rank Hazard ratio (IC 95%) Redução do risco | NE | NE | 9,32 anos | NE |
| Taxa de resposta global* Valor de p do teste do qui-quadrado Odds ratio (IC 95%) | 55% | 74% | 61% | 79% |
| Taxa de resposta completa (CR/CRu)* Valor de p do teste do qui-quadrado Odds ratio (IC 95%) | 48% | 67% | 53% | 67% |

* no final da manutenção/observação; os resultados da análise final baseiam-se na mediana de seguimento de 73 meses.

NE: não possível de estimar no momento do cut off clínico, TNCT: tempo até nova quimioterapia; TNLT: tempo até novo tratamento anti-linfoma.

O tratamento de manutenção com rituximab proporcionou benefícios consistentes em todos os subgrupos predefinidos testados: género (masculino, feminino), idade (< 60 anos, >= 60 anos), classificação FLIPI (<=1, 2 ou >=3), terapêutica de indução (R-CHOP, R-CVP ou R-FCM), e independentemente da qualidade da resposta ao tratamento de indução (CR, CRu ou PR). As análises exploratórias do benefício do tratamento de manutenção demonstraram um efeito menos pronunciado nos doentes idosos (> 70 anos de idade). No entanto, os tamanhos da amostra eram pequenos.

Linfoma folicular refratário/recidivante

Num ensaio clínico de fase III, prospetivo, aberto, multicêntrico e internacional, 465 doentes com linfoma folicular refratário/recidivante foram aleatorizados, na primeira fase, para receber terapêutica de indução com CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona; n=231) ou rituximab mais CHOP (R-CHOP, n=234). Os dois grupos de tratamento estavam bem equilibrados relativamente às características basais e ao estadio da doença. Na segunda fase, um total de 334 doentes, que atingiram a remissão completa ou parcial, após a terapêutica de indução, foram aleatorizados para receber terapêutica de manutenção com rituximab (n=167) ou para observação (n=167). O tratamento de manutenção com rituximab consistiu numa perfusão única de rituximab 375 mg/m² de área de superfície corporal, administrada de 3 em 3 meses, até à progressão da doença, ou pelo período máximo de dois anos.

A análise final da eficácia incluiu todos os doentes aleatorizados para as duas fases do ensaio. Após o tempo mediano de observação de 31 meses, dos doentes aleatorizados na fase de indução, R-CHOP melhorou significativamente os resultados nos doentes com linfoma folicular refratário/recidivante em comparação com CHOP (ver a Tabela 10).

Tabela 10 Fase de indução: resumo dos resultados de eficácia de CHOP vs. R-CHOP (mediana do tempo de observação de 31 meses)

| | CHOP | R-CHOP | valor de p | Redução do Risco ¹⁾ |
|--------------------------|------|--------|------------|--------------------------------|
| Eficácia primária | | | | |
| ORR ²⁾ | 74% | 87% | 0,0003 | NA |
| CR ²⁾ | 16% | 29% | 0,0005 | NA |
| PR ²⁾ | 58% | 58% | 0,9449 | NA |

¹⁾ As estimativas foram calculadas pela probabilidade de risco

²⁾ Última resposta tumoral de acordo com a avaliação do investigador. O teste estatístico “primário” para “resposta” foi o teste de tendência para a CR versus PR versus não-resposta ($p < 0,0001$)

Abreviaturas: NA: não disponível; ORR: taxa de resposta global; CR: resposta completa; PR: resposta parcial

Para os doentes aleatorizados na fase de manutenção do ensaio clínico, a mediana do tempo de observação foi de 28 meses a partir da aleatorização para a manutenção. O tratamento de manutenção com rituximab originou uma melhoria clinicamente relevante e estatisticamente significativa no objetivo primário, PFS (tempo desde a aleatorização para a manutenção até à recidiva, progressão da doença ou morte), em comparação com o grupo apenas em observação ($p < 0,0001$ teste *log-rank*). A mediana da PFS foi de 42,2 meses no braço a receber rituximab em manutenção, em comparação com 14,3 meses no braço em observação. Usando a análise de regressão de Cox, o risco de progressão da doença ou morte foi reduzido em 61% pelo tratamento de manutenção com rituximab, em comparação com a observação (IC 95%; 45%-72%). A estimativa Kaplan-Meier da taxa sem progressão da doença, aos 12 meses, foi de 78% no grupo em manutenção com rituximab vs. 57% no grupo em observação. A análise da sobrevivência global confirmou o benefício significativo da manutenção com rituximab sobre a observação ($p=0,0039$ teste *log-rank*). O tratamento de manutenção com rituximab reduziu o risco de morte em 56% (IC 95%; 22%-75%).

Tabela 11 Fase de manutenção: resumo dos resultados de eficácia de rituximab vs. observação (mediana do tempo de observação de 28 meses)

| Objetivo de Eficácia | Estimativa Kaplan-Meier da mediana do tempo até um acontecimento (Meses) | | | Redução do Risco | |
|--|--|-------------------|---------------------|------------------|-----|
| | Observação (N = 167) | Rituximab (N=167) | Log-Rank valor de p | | |
| Sobrevivência livre de progressão (PFS) | 14,3 | 42,2 | < 0,0001 | 61% | |
| Sobrevivência global | NR | NR | 0,0039 | 56% | |
| Tempo até novo tratamento do linfoma | 20,1 | 38,8 | < 0,0001 | 50% | |
| Sobrevivência livre de doença ^a | 16,5 | 53,7 | 0,0003 | 67% | |
| Análise de subgrupos PFS | CHOP | 11,6 | 37,5 | < 0,0001 | 71% |
| | R-CHOP | 22,1 | 51,9 | 0,0071 | 46% |
| | CR | 14,3 | 52,8 | 0,0008 | 64% |
| | PR | 14,3 | 37,8 | < 0,0001 | 54% |
| OS | CHOP | NR | NR | 0,0348 | 55% |
| | R-CHOP | NR | NR | 0,0482 | 56% |

NR: não atingido; ^a: aplicável apenas aos doentes que atingiram a CR

O benefício do tratamento de manutenção com rituximab foi confirmado em todos os subgrupos analisados, independentemente do regime de indução (CHOP ou R-CHOP) ou da qualidade da resposta ao tratamento de indução (CR ou PR) (Tabela 11). O tratamento de manutenção com rituximab prolongou significativamente a mediana da PFS nos doentes que responderam à terapêutica de indução com CHOP (PFS mediana de 37,5 meses vs. 11,6 meses, $p < 0,0001$) assim como nos doentes que responderam à indução com R-CHOP (PFS mediana de 51,9 meses vs. 22,1 meses, $p=0,0071$). Apesar dos subgrupos serem pequenos, o tratamento de manutenção com rituximab originou um benefício significativo na sobrevivência global dos doentes que responderam a CHOP e nos que responderam a R-CHOP, embora seja necessário um seguimento mais prolongado para confirmar esta observação.

Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B em adultos

Num ensaio randomizado, aberto, um total de 399 doentes idosos (com idades entre os 60 e 80 anos) com linfoma difuso de grandes células B, não tratados previamente, receberam o regime CHOP convencional (750 mg/m² de ciclofosfamida, 50 mg/m² de doxorubicina, 1,4 mg/m² de vincristina até um máximo de 2 mg no dia 1 e 40 mg/m²/dia de prednisolona, nos dias 1-5), de 3 em 3 semanas, durante oito ciclos, ou 375 mg/m² de rituximab mais CHOP (R-CHOP). O rituximab foi administrado no primeiro dia do ciclo de tratamento.

A análise final da eficácia incluiu todos os doentes randomizados (197 CHOP, 202 R-CHOP) e um tempo mediano de observação de aproximadamente 31 meses. Os dois grupos de tratamento eram bem equilibrados nas características basais e no estadio da doença. A análise final confirmou que o tratamento com R-CHOP estava associado a uma melhoria clinicamente relevante, e estatisticamente significativa na duração da sobrevivência livre de eventos (parâmetro primário da eficácia; sendo os acontecimentos: morte, recidiva, progressão do linfoma, ou instituição de um novo tratamento anti-linfoma) ($p=0,0001$). A estimativa Kaplan-Meier da mediana de duração da sobrevivência livre de eventos foi de 35 meses no grupo tratado com R-CHOP, em comparação com 13 meses no grupo tratado com CHOP, representando uma redução do risco de 41%. Aos 24 meses a estimativa da sobrevivência global foi de 68,2% no grupo tratado com R-CHOP, em comparação com 57,4% no grupo tratado com CHOP. Uma análise subsequente da duração da sobrevivência global, realizada com um tempo mediano de seguimento de 60 meses, confirmou o benefício do tratamento R-CHOP relativamente ao CHOP ($p=0,0071$), representando uma redução do risco de 32%.

A análise de todos os parâmetros secundários (taxa de resposta, sobrevivência livre de progressão, sobrevivência livre de doença, duração da resposta) verificou o efeito do tratamento R-CHOP em comparação com CHOP. Após 8 ciclos, a taxa de respostas completas foi de 76,2% no grupo R-CHOP e 62,4% no grupo CHOP ($p=0,0028$). O risco de progressão da doença foi reduzido em 46% e o risco de recidiva em 51%. Em todos os subgrupos de doentes (sexo, idade, Índice Internacional de Prognóstico ajustado à idade, estadio Ann Arbor, ECOG, β -2 microglobulina, LDH, albumina, sintomas B, doença volumosa, locais extranodais, envolvimento da medula óssea), a taxa de risco da sobrevivência livre de eventos e da sobrevivência global (R-CHOP relativamente a CHOP) foi inferior a 0,83 e 0,95, respetivamente. R-CHOP foi associado a benefícios nos doentes de baixo risco e nos doentes de alto risco de acordo com o IIP ajustado à idade.

Resultados clínicos laboratoriais

Nos 67 doentes estudados para presença de anticorpos humanos anti-ratinho (HAMA) não se observou resposta de anticorpos. Dos 356 doentes estudados em relação a anticorpos anti-fármaco (ADA), 1,1% foram positivos (4 doentes).

Leucemia linfocítica crónica

Em dois ensaios aleatorizados, abertos, um total de 817 doentes com LLC, não tratados previamente e 552 doentes com LLC recidivante/refratária, foram distribuídos para receber quimioterapia FC (25 mg/m² fludarabina, 250 mg/m² ciclofosfamida, nos dias 1-3) cada 4 semanas durante 6 ciclos ou rituximab em associação com FC (R-FC). O rituximab foi administrado numa dose de 375 mg/m²

durante o primeiro ciclo um dia antes da quimioterapia e numa dose de 500 mg/m² no dia 1 de cada ciclo de tratamento subsequente. Os doentes eram excluídos do estudo na LLC recidivante/refratária se tivessem sido previamente tratados com anticorpos monoclonais ou caso fossem refratários (definido como falência em atingir a remissão parcial por pelo menos 6 meses) à fludarabina ou a qualquer análogo nucleósido. Um total de 810 doentes (403 R-FC, 407 FC) no estudo em primeira linha (Tabela 12a e Tabela 12b) e 552 doentes (276 R-FC, 276 FC) no estudo da LLC recidivante/refratária (Tabela 13) foram analisados quanto à eficácia.

No estudo em primeira linha, após um período de observação mediano de 48,1 meses, a mediana de PFS foi de 55 meses no grupo R-FC e 33 meses no grupo FC ($p < 0,0001$, teste log-rank). A análise da sobrevivência global mostrou um benefício significativo do tratamento R-FC sobre a quimioterapia FC em monoterapia ($p = 0,0319$, teste log-rank) (Tabela 12a). O benefício em termos de PFS foi observado de forma consistente na maioria dos subgrupos de doentes analisados de acordo com o risco de doença no início (isto é, estadios Binet A-C) (Tabela 12b).

Tabela 12a Tratamento de primeira linha de leucemia linfocítica crónica
Resumo dos resultados de eficácia para rituximab com FC vs. FC em monoterapia - a mediana de tempo de observação foi de 48,1 meses

| Parâmetro de Eficácia | Estimativa Kaplan-Meier da mediana do tempo até um acontecimento (Meses) | | | Redução do Risco |
|---|--|----------------|---------------------|------------------|
| | FC (N = 409) | R-FC (N = 408) | Log-Rank valor de p | |
| Sobrevivência livre de progressão (PFS) | 32,8 | 55,3 | <0,0001 | 45% |
| Sobrevivência global | NR | NR | 0,0319 | 27% |
| Sobrevivência livre de acontecimentos | 31,3 | 51,8 | <0,0001 | 44% |
| Taxa de resposta (CR, nPR ou PR) | 72,6% | 85,8% | <0,0001 | N.A. |
| Taxas CR | 16,9% | 36,0% | <0,0001 | N.A. |
| Duração da resposta* | 36,2 | 57,3 | <0,0001 | 44% |
| Sobrevivência livre de doença (DFS)** | 48,9 | 60,3 | 0,0520 | 31% |
| Tempo até novo tratamento | 47,2 | 69,7 | <0,0001 | 42% |

Taxa de resposta e taxas CR analisadas através do teste Qui-quadrado. NR: não atingido; N.A. não aplicável

*: apenas aplicável a doentes que atinjam CR, nPR, PR

** : apenas aplicável a doentes que atinjam CR

Tabela 12b Tratamento de primeira linha de leucemia linfocítica crónica
Taxas de risco da sobrevivência livre de progressão de acordo com o estadio Binet (ITT) – a mediana de tempo de observação foi de 48,1 meses

| Sobrevivência livre de progressão (PFS) | Número de doentes | | Probabilidade de risco (IC 95%) | Valor de p (teste Wald, não ajustado) |
|---|-------------------|------|---------------------------------|---------------------------------------|
| | FC | R-FC | | |
| Estadio Binet A | 22 | 18 | 0,39 (0,15; 0,98) | 0,0442 |
| Estadio Binet B | 259 | 263 | 0,52 (0,41; 0,66) | <0,0001 |
| Estadio Binet C | 126 | 126 | 0,68 (0,49; 0,95) | 0,0224 |

IC: Intervalo de confiança

No estudo da LLC recidivante/refratária, a mediana de sobrevivência livre de progressão (objetivo primário) foi de 30,6 meses no grupo R-FC e 20,6 meses no grupo FC ($p=0,0002$; teste log-rank). O benefício em termos de PFS foi observado em quase todos os subgrupos de doentes analisados de

acordo com o risco de doença no início. Foi observada uma ligeira, mas não significativa melhoria, na sobrevivência global do braço R-FC comparativamente ao braço FC.

Tabela 13 Tratamento da leucemia linfocítica crônica recidivante/refratária - Resumo dos resultados de eficácia para rituximab com FC vs. FC em monoterapia (a mediana do tempo de observação foi de 25,3 meses)

| Parâmetro de Eficácia | Estimativa Kaplan-Meier da mediana do tempo até um acontecimento (Meses) | | | Redução do Risco |
|---|--|----------------|---------------------|------------------|
| | FC (N = 276) | R-FC (N = 276) | Log-Rank valor de p | |
| Sobrevivência livre de progressão (PFS) | 20,6 | 30,6 | 0,0002 | 35% |
| Sobrevivência global | 51,9 | NR | 0,2874 | 17% |
| Sobrevivência livre de acontecimentos | 19,3 | 28,7 | 0,0002 | 36% |
| Taxa de resposta (RC, nPR ou PR) | 58,0% | 69,9% | 0,0034 | N.A. |
| Taxas CR | 13,0% | 24,3% | 0,0007 | N.A. |
| Duração da resposta* | 27,6 | 39,6 | 0,0252 | 31% |
| Sobrevivência livre de doença (DFS)** | 42,2 | 39,6 | 0,8842 | -6% |
| Tempo até novo tratamento | 34,2 | NR | 0,0024 | 35% |

Taxa de resposta e taxas CR analisadas através do teste Qui-quadrado.

*: apenas aplicável a doentes que atinjam CR, nPR, PR; NR: não atingido; N.A.: não aplicável

** : apenas aplicável a doentes que atinjam CR;

Os resultados de outros estudos que suportam a utilização de rituximab em associação com outros regimes de quimioterapia (incluindo CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustina e cladribina) para o tratamento de doentes com LLC não tratados previamente e/ou recidivante/refratária, também demonstraram elevadas taxas de resposta global com benefício em termos de taxas de PFS, embora com toxicidade modestamente superior (especialmente mielotoxicidade). Estes estudos suportam a utilização de rituximab com qualquer quimioterapia.

Dados de aproximadamente 180 doentes tratados previamente com rituximab demonstraram benefício clínico (incluindo CR) e suportam a repetição do tratamento com rituximab.

População pediátrica

Um estudo multicêntrico, aberto, aleatorizado de quimioterapia de Linfomas B Malignos (LBM) (corticosteroides, vincristina, ciclofosfamida, altas doses de metotrexato, citarabina, doxorubicina, etoposido e terapêutica intratecal farmacológica tripla [metotrexato / citarabina / corticosteroides]) isolada ou em associação com rituximab foi realizado em doentes pediátricos com LDGCB positivo para CD20/LB/LAB/LTB em estadio avançado, não tratados previamente. Estadio avançado é definido como Estadio III com níveis elevados de LDH (“B-high”), [LDH > dobro do limite superior institucional dos valores normais de um adulto (> Nx2)] ou qualquer estadio IV ou LAB. Os doentes foram aleatorizados para receber ou quimioterapia LBM ou 6 perfusões IV de rituximab numa dose de 375 mg/m² de área de superfície corporal em associação com quimioterapia LBM (duas durante cada um dos dois ciclos de indução e uma durante cada um dos dois ciclos de consolidação) de acordo com o esquema LBM. Um total de 328 doentes aleatorizados foram incluídos na análise de eficácia, dos quais um doente com menos de 3 anos de idade recebeu rituximab em associação com quimioterapia LBM.

Os dois braços de tratamento, LBM (quimioterapia LBM) e R-LBM (quimioterapia LBM com rituximab) foram bem equilibrados quanto às características no início do estudo. Os doentes tinham

uma mediana de idades de 7 e 8 anos nos braços LBM e R-LBM, respetivamente. Aproximadamente metade dos doentes estavam em Grupo B (50,6% no braço LBM e 49,4% no braço R-LBM), 39,6% em Grupo C1 em ambos os braços, e 9,8% e 11,0% estavam em Grupo C3 nos braços LBM e R-LBM, respetivamente. Com base no estadiamento de Murphy, a maioria dos doentes estavam no estadio III LB (45,7% no braço LBM e 43,3% no braço R-LBM) ou LAB, SNC negativo (21,3% no braço LBM e 24,4% no braço R-LBM). Menos de metade dos doentes (45,1% em ambos os braços) tinham comprometimento da medula óssea, e a maioria dos doentes (72,6% no braço LBM e 73,2% no braço R-LBM) não tinha comprometimento do SNC. O objetivo primário de eficácia foi EFS (sobrevivência livre de eventos), sendo um evento definido como uma ocorrência de progressão de doença, recaída, malignidade secundária, morte por qualquer causa, ou não resposta evidenciada pela deteção de células viáveis em resíduo após o segundo ciclo CYVE, o que ocorrer primeiro. Os objetivos secundários de eficácia foram OS e RC (remissão completa).

Numa análise interina pré-especificada com aproximadamente 1 ano de mediana de seguimento, foi observada uma melhoria clinicamente relevante do objetivo primário EFS, com taxas estimadas a 1 ano de 94,3% (IC 95%: 88,5% - 97,2%) no braço R-LBM vs. 81,5% (IC 95%: 73,0% - 87,8%) no braço LBM, e HR com ajuste Cox de 0,33 (IC 95%: 0,14 – 0,79). Após recomendação IDMC (comité independente de monitorização de dados, *independent data monitoring committee*) com base neste resultado, a aleatorização foi suspensa e os doentes no braço LBM tiveram permissão para passar a receber rituximab.

A análise primária de eficácia foi realizada em 328 doentes aleatorizados com uma mediana de seguimento de 3,1 anos. Os resultados são descritos na Tabela 14.

Tabela 14: Resumo dos resultados primários de eficácia (População ITT)

| Análise | LBM (N = 164) | R-LBM (N=164) |
|------------------------------|--|---------------------------------|
| EFS | 28 eventos | 10 eventos |
| | Valor-p teste log-rank unilateral 0,0006 | |
| | HR com ajuste de Cox 0,32 (IC 90%: 0,17; 0,58) | |
| Taxas de EFS a 3 anos | 82,3% (IC 95%: 75,7%; 87,5%) | 93,9% (IC 95%: 89,1%; 96,7%) |
| OS | 20 mortes | 8 mortes |
| | Valor-p teste log-rank unilateral 0,0061 | |
| | HR com ajuste de Cox 0,36 (IC 95%: 0,16; 0,81) | |
| Taxas de OS a 3 anos | 87,3% (IC 95%: 81,2%; 91,6%) | 95,1% (IC 95%: 90,5%; 97,5%) |
| Taxa de RC | 93,6% (IC 95%: 88,2%; 97,0%) | 94,0% (IC 95%: 88,8%; 97,2%) |

Abreviaturas: EFS = sobrevivência livre de eventos; OS = sobrevivência global; RC = remissão completa

A análise primária de eficácia demonstrou um benefício de EFS de rituximab em associação com quimioterapia LBM em relação a quimioterapia LBM isolada, com um HR de EFS de 0,32 (IC 90%: 0,17 – 0,58) através de uma análise de regressão de Cox, ajustada por grupo nacional, histologia, e grupo terapêutico. Embora não tenham sido observadas grandes diferenças no número de doentes que atingiu a remissão completa entre os dois grupos de tratamento, o benefício da adição de rituximab à quimioterapia LBM também foi demonstrado no objetivo secundário OS, com HR de OS de 0,36 (IC 95%: 0,16 – 0,81).

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com rituximab em todos os sub-grupos da população pediátrica com linfoma folicular e LLC, e na população pediátrica desde o nascimento a < 6 meses de idade com linfoma difuso de grandes células B positivo para CD20. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

Experiência clínica na artrite reumatoide

A eficácia e a segurança do rituximab no tratamento dos sinais e sintomas da artrite reumatoide em doentes com resposta inadequada a inibidores do TNF foram demonstradas num ensaio clínico principal, multicêntrico, aleatorizado, controlado e em dupla ocultação (ensaio clínico 1).

O ensaio clínico 1 avaliou 517 doentes com uma resposta inadequada ou que foram intolerantes a uma ou mais terapêuticas inibidoras do TNF. Os doentes elegíveis tinham artrite reumatoide ativa, diagnosticada de acordo com os critérios do American College of Rheumatology (ACR). O rituximab foi administrado como duas perfusões IV separadas por um intervalo de 15 dias. Os doentes receberam 2 x 1000 mg de rituximab por perfusão intravenosa ou placebo em associação com MTX. Todos os doentes receberam concomitantemente 60 mg de prednisona por via oral nos dias 2-7 e 30 mg nos dias 8-14 após a primeira perfusão. O objetivo primário foi a proporção de doentes que atingiu uma resposta ACR20, à semana 24. Os doentes foram seguidos para além da semana 24, para obtenção de resultados a longo prazo, incluindo a avaliação radiográfica à 56.^a semana e à 104.^a semana. Durante este período, 81% dos doentes do grupo placebo inicial receberam rituximab entre a 24.^a e a 56.^a semana, integrados num ensaio clínico de extensão, aberto.

Os ensaios clínicos de rituximab em doentes com artrite precoce (doentes sem tratamento prévio com metotrexato e doentes com uma resposta inadequada ao metotrexato, mas não tratados ainda com inibidores do TNF-alfa) atingiram os seus *endpoint* primários. O rituximab não está indicado nestes doentes, uma vez que os dados de segurança do tratamento a longo-prazo com rituximab são insuficientes, particularmente no que diz respeito ao risco de desenvolvimento de neoplasias e LMP.

Resultados sobre a atividade da doença

O rituximab em associação com metotrexato aumentou significativamente a proporção de doentes que atingiram pelo menos uma melhoria de 20% no índice ACR, em comparação com os doentes tratados com metotrexato em monoterapia (Tabela 15). Em todos os ensaios de desenvolvimento, o benefício do tratamento nos doentes foi semelhante, independentemente da idade, sexo, superfície corporal, raça, número de tratamentos anteriores e do estadió da doença.

Foi também observada uma melhoria clinicamente e estatisticamente significativa em todos os componentes individuais da resposta ACR (número de articulações tumefactas e dolorosas, avaliação global do doente e do médico, índice de incapacidade (HAQ), avaliação da dor e Proteínas C Reativas (mg/dl)).

Tabela 15 Resultados das respostas clínicas do *endpoint* primário do ensaio clínico 1 (População ITT)

| | Resultado† | Placebo + MTX | Rituximab + MTX (2 x 1000 mg) |
|------------------|----------------------------------|----------------------|--|
| Ensaio Clínico 1 | | N= 201 | N= 298 |
| | ACR20 | 36 (18%) | 153 (51%)*** |
| | ACR50 | 11 (5%) | 80 (27%)*** |
| | ACR70 | 3 (1%) | 37 (12%)*** |
| | Resposta EULAR (Boa/Moderada) | 44 (22%) | 193 (65%)*** |
| | Varição média do DAS | -0,34 | -1,83*** |

† Resultado na semana 24

Diferença significativa de placebo + MTX no ponto de tempo primário: ***p ≤ 0,0001

Os doentes tratados com rituximab em associação com metotrexato apresentaram uma redução significativamente superior no índice de atividade da doença (DAS28), em relação aos doentes tratados com metotrexato isolado (Tabela 15). Da mesma forma, foi atingida uma resposta *European League Against Rheumatism* (EULAR) boa a moderada por um número significativamente maior de doentes tratados com rituximab e metotrexato, em comparação com os doentes tratados com metotrexato em monoterapia (Tabela 15).

Resposta radiográfica

A lesão estrutural das articulações foi avaliada radiograficamente e expressa pela alteração no índice de Sharp total modificado (mTSS) e seus componentes, no índice de erosão e no índice de estreitamento do espaço articular.

No ensaio clínico 1, realizado em doentes com uma resposta inadequada ou intolerantes a uma ou mais terapêuticas inibidoras do TNF, os doentes tratados com rituximab em associação com metotrexato apresentaram uma progressão radiográfica significativamente inferior aos doentes que receberam apenas metotrexato à semana 56. Dos doentes inicialmente tratados com metotrexato isolado, 81% dos doentes foram tratados com rituximab como recurso nas semanas 16-24 ou num ensaio clínico de extensão, antes da semana 56. A proporção de doentes que não apresentaram erosão progressiva à 56.^a semana foi também superior nos doentes tratados inicialmente com rituximab/MTX (Tabela 16).

Tabela 16 Resultados radiográficos a 1 ano (população mITT)

| | Placebo + MTX | Rituximab + MTX 2 × 1000 mg |
|--|----------------------|--|
| Ensaio clínico 1 | (n = 184) | (n = 273) |
| Variação média em relação à linha basal: | | |
| Índice de Sharp total modificado | 2,30 | 1,01* |
| Índice de erosão | 1,32 | 0,60* |
| Índice de estreitamento de espaço articular | 0,98 | 0,41** |
| Proporção de doentes sem variação radiográfica | 46% | 53%, NS |
| Proporção de doentes sem variação erosiva | 52% | 60%*, NS |

150 doentes inicialmente aleatorizados para placebo + MTX no ensaio clínico 1 receberam pelo menos 1 ciclo de RTX + MTX por um ano

* p < 0,05, ** p < 0,001. Abreviatura: NS, não significativo

A inibição da taxa de lesão articular progressiva foi também observada a longo prazo. A análise radiográfica a 2 anos no ensaio clínico 1 demonstrou redução significativa da progressão da lesão estrutural das articulações em doentes tratados com rituximab em associação com metotrexato em comparação a metotrexato isolado, assim como uma proporção de doentes significativamente superior sem progressão das lesões articulares durante um período de 2 anos.

Resultados sobre a qualidade de vida e função física

Foi observada uma redução significativa nas pontuações do índice de incapacidade (HAQ-DI) e de fadiga (FACIT-Fadiga) nos doentes tratados com rituximab em comparação com os doentes tratados com metotrexato isolado. As proporções de doentes tratados com rituximab que demonstraram uma diferença mínima clinicamente importante (MCID) no HAQ-DI (definido como uma diminuição da pontuação individual total > 0,22) foi também superior do que nos doentes tratados com metotrexato isolado (Tabela 17).

Foi também demonstrada melhoria significativa na qualidade de vida relacionada com a saúde com melhoria significativa na pontuação da saúde física (PHS) e na pontuação da saúde mental (MHS) do SF-36. Adicionalmente, uma proporção de doentes significativamente superior atingiu MCIDs nestas pontuações (Tabela 17).

Tabela 17 Resultados de qualidade de vida e da função física na semana 24 do ensaio clínico 1

| Resultado† | Placebo + MTX | Rituximab + MTX (2 x 1000 mg) |
|----------------------------|---------------|----------------------------------|
| | n= 201 | n= 298 |
| Varição média no HAQ-DI | 0,1 | -0,4*** |
| % HAQ-DI MCID | 20% | 51% |
| Varição média no FACIT-T | -0,5 | -9,1*** |
| | n=1970,9 | n=294 |
| Varição média no SF-36 PHS | | 5,8*** |
| % SF-36 PHS MCID | 13% | 48%*** |
| Varição média no SF-36 MHS | 1,3 | 4,7** |
| % SF-36 MHS MCID | 20% | 38%* |

† Resultado na 24ª semana

Diferença significativa em relação ao placebo no ponto de tempo primário: * p < 0,05, **p < 0,001 ***p ≤ 0,0001
MCID HAQ-DI ≥ 0,22, MCID SF-36 PHS > 5,42, MCID SF-36 MHS > 6,33

Eficácia em doentes seropositivos para auto-anticorpo (FR e ou anti-CCP)

Os doentes seropositivos para o Fator Reumatoide (FR) e/ou para o antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP) que foram tratados com rituximab em associação com metotrexato demonstraram uma resposta aumentada comparativamente com doentes negativos para ambos.

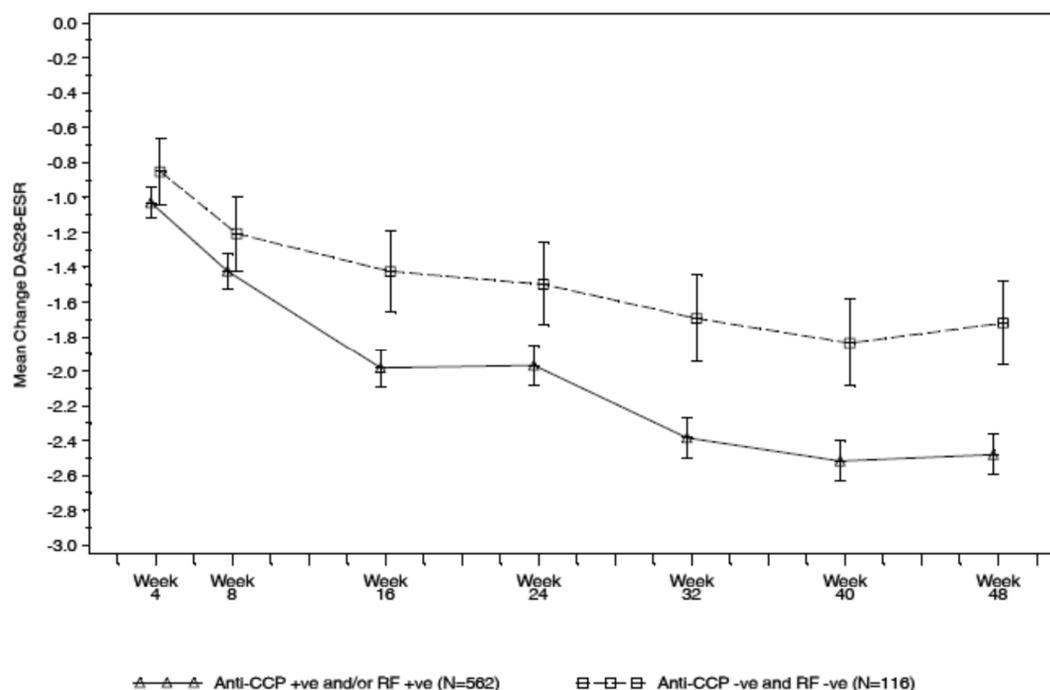
Os resultados de eficácia em doentes tratados com rituximab foram analisados tendo em conta a positividade ou não destes auto-anticorpos, antes do início do tratamento. Na semana 24, os doentes seropositivos para o FR e/ou anti-CCP na linha basal, tiveram uma probabilidade significativamente maior de atingirem respostas ACR20 e 50 em comparação com os doentes seronegativos (p=0,0312 e p=0,0096) (Tabela 18). Estas observações foram replicadas à 48.ª semana, em que a seropositividade para estes auto-anticorpos também aumentou significativamente a probabilidade de atingir uma resposta ACR70. Na semana 48, os doentes seropositivos tiveram uma probabilidade 2-3 vezes maior em atingir respostas ACR comparativamente com os doentes seronegativos. Os doentes seropositivos tiveram também uma diminuição significativamente superior no DAS28-ESR em comparação com os doentes seronegativos (Figura 1).

Tabela 18 Sumário da eficácia de acordo com a presença de auto-anticorpos na linha basal

| | Semana 24 | | Semana 48 | |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | Seropositivo (n=514) | Seronegativo (n=106) | Seropositivo (n=506) | Seronegativo (n=101) |
| ACR20 (%) | 62,3* | 50,9 | 71,1* | 51,5 |
| ACR50 (%) | 32,7* | 19,8 | 44,9** | 22,8 |
| ACR70 (%) | 12,1 | 5,7 | 20,9* | 6,9 |
| Resposta EULAR (%) | 74,8* | 62,9 | 84,3* | 72,3 |
| Varição média do DAS28-ESR | -1,97** | -1,50 | -2,48*** | -1,72 |

Os níveis de significância foram definidos como *p < 0,05, **p < 0,001, ***p < 0,0001.

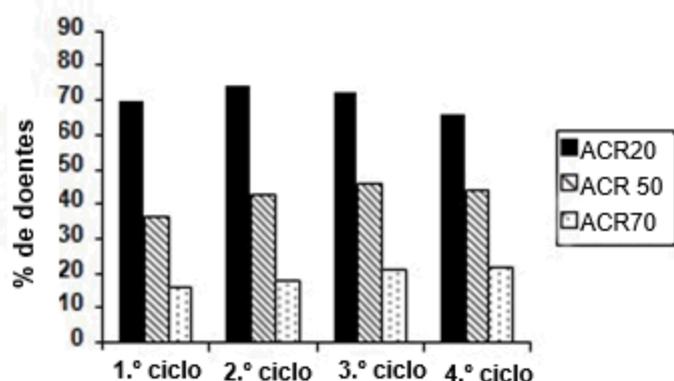
Figura 1: Variação do DAS28-ESR desde a linha basal de acordo com a presença de Auto-Anticorpos na linha basal



Eficácia a longo-prazo com terapêutica de ciclos múltiplos

O tratamento com rituximab em associação com o metotrexato durante ciclos múltiplos resultou em melhorias sustentadas nos sinais clínicos e sintomas da AR, como indicado pelas respostas ACR, DAS28-ESR e EULAR, que foram evidentes em todas as populações de doentes estudadas (Figura 2). Foi observada melhoria sustentada da função física, indicada pela pontuação do HAQ-DI, e da proporção de doentes que atingiram MCID no HAQ-DI.

Figura 2: Respostas ACR para 4 ciclos de tratamento [24 semanas após cada ciclo (por doente, por consulta)] em doentes com resposta inadequada aos inibidores do TNF (n= 146)



Resultados clínicos laboratoriais

Nos ensaios clínicos, um total de 392/3095 (12,7%) doentes com artrite reumatoide apresentaram testes de ADA positivos, na sequência da terapêutica com rituximab. Na maioria dos doentes, o aparecimento de ADA não foi associado à deterioração clínica, ou ao aumento do risco de reações a perfusões subsequentes. A presença de ADA pode estar associada ao agravamento das reações alérgicas ou à perfusão, após a segunda perfusão em ciclos de tratamento subsequentes.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com rituximab em todos os subgrupos da população pediátrica com artrite autoimune. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

Experiência clínica na granulomatose com poliangite (GPA) e poliangite microscópica (PAM)

Indução da remissão em adultos

No Estudo GPA/PAM 1, um total de 197 doentes com 15 ou mais anos de idade com GPA (75%) e PAM (24%) ativas e graves foram recrutados e tratados num ensaio clínico de não inferioridade, multicêntrico, em dupla ocultação, aleatorizado e controlado com comparador ativo.

Os doentes foram aleatorizados num rácio 1:1 para receber ciclofosfamida diariamente por via oral (2 mg/kg/dia) durante 3-6 meses ou rituximab (375 mg/m²) uma vez por semana, durante 4 semanas. Todos os doentes no braço da ciclofosfamida receberam terapia de manutenção com azatioprina durante o seguimento. Os doentes em ambos os braços receberam 1000 mg de metilprednisolona por via intravenosa intermitente (ou outra dose equivalente de glucocorticoide) por dia durante 1 a 3 dias, seguido de prednisona por via oral (1 mg/kg/dia, não excedendo 80 mg/dia). A diminuição da prednisona devia ser concluída por volta dos 6 meses após o início do tratamento do ensaio clínico.

A principal medida de eficácia foi o atingimento da remissão completa aos 6 meses, definida como um Índice de Atividade da Vasculite de Birmingham para a granulomatose de Wegener (BVAS/WG) de 0, e sem terapêutica com glucocorticoide. O limite de não inferioridade pré-especificado para a diferença no tratamento foi de 20%. O ensaio clínico demonstrou a não inferioridade de rituximab comparativamente à ciclofosfamida para a remissão completa aos 6 meses (Tabela 19).

A eficácia foi observada para os doentes com doença recentemente diagnosticada e para os doentes com doença recidivante (Tabela 20).

Tabela 19 Percentagem de doentes adultos que atingiram a remissão completa aos 6 meses (População intenção-de-tratar*)

| | Rituximab (n=99) | Ciclofosfamida (n=98) | Diferença do tratamento (Rituximab-Ciclofosfamida) |
|------|-----------------------------|----------------------------------|---|
| Taxa | 63,6% | 53,1% | 10,6% IC 95,1% ^b (-3,2%, 24,3%) ^a |

- IC = Intervalo de confiança.

- * Imputação por pior cenário

^a A não inferioridade foi demonstrada uma vez que o limite inferior (-3,2%) foi superior ao limite de não inferioridade pré-determinado (-20%).

^b O nível de confiança de 95,1% reflete um alfa 0,001 adicional a considerar na análise de eficácia interina.

Tabela 20 Remissão completa aos 6 meses por estado da doença

| | Rituximab | Ciclofosfamida | Diferença (IC 95%) |
|------------------------------------|------------------|-----------------------|---------------------------|
| Todos os doentes | n=99 | n=98 | |
| Recentemente diagnosticados | n=48 | n=48 | |
| Recidivantes | n=51 | n=50 | |
| Remissão completa | | | |
| Todos os doentes | 63,6% | 53,1% | 10,6% (-3,2; 24,3) |
| Recentemente diagnosticados | 60,4% | 64,6% | - 4,2% (- 23,6; 15,3) |
| Recidivantes | 66,7% | 42,0% | 24,7% (5,8; 43,6) |

É aplicada a imputação do pior caso para os doentes com dados em falta

Remissão completa aos 12 e 18 meses

No grupo do rituximab, 48% dos doentes atingiram remissão completa aos 12 meses, e 39% dos doentes atingiram remissão completa aos 18 meses. Nos doentes tratados com ciclofosfamida (seguida de azatioprina para manutenção da remissão completa), 39% dos doentes atingiram remissão completa aos 12 meses, e 33% dos doentes atingiram remissão completa aos 18 meses. Do 12.º mês ao 18.º mês, foram observadas 8 recidivas no grupo do rituximab comparativamente com 4 no grupo ciclofosfamida.

Avaliações laboratoriais

Um total de 23/99 (23%) dos doentes tratados com rituximab no ensaio clínico da indução da remissão apresentaram título positivo para ADA aos 18 meses. Nenhum dos 99 doentes tratados com rituximab eram positivos para ADA no rastreio. Não houve uma aparente tendência ou impacto negativo da presença de ADA na segurança ou eficácia no estudo de indução da remissão.

Tratamento de manutenção em adultos

Um total de 117 doentes (88 com GPA, 24 com PAM e 5 com vasculite associada a ANCA com afeção renal) em remissão da doença foram aleatorizados para receber azatioprina (59 doentes) ou rituximab (58 doentes) num estudo multicêntrico prospetivo, aberto e com controlo. Os doentes incluídos tinham entre 21 e 75 anos de idade e tiveram a doença recém-diagnosticada ou recidivante em remissão completa após o tratamento em combinação com glucocorticoides e ciclofosfamida intermitente. A maioria dos doentes era positivo para ANCA no diagnóstico ou durante o curso da doença; tinha vasculite necrosante de pequenos vasos com um fenótipo clínico de GPA ou PAM histologicamente confirmado, ou vasculite associada a ANCA com afeção renal; ou ambos.

A terapêutica de indução da remissão incluiu prednisona IV, administrada de acordo com o critério do investigador, em alguns doentes em pré-medicação com metilprednisolona intermitente e ciclofosfamida intermitente até à remissão ser alcançada após 4 a 6 meses. Nessa altura, e até no máximo 1 mês após a última administração de ciclofosfamida intermitente, os doentes foram distribuídos aleatoriamente para receber rituximab (duas perfusões IV de 500 mg separadas por duas semanas (no Dia 1 e no Dia 15) seguidas de 500 mg IV a cada 6 meses durante 18 meses) ou azatioprina (administrada por via oral na dose de 2 mg/kg/dia durante 12 meses, seguida de 1,5 mg/kg/dia durante 6 meses e finalmente 1 mg/kg/dia durante 4 meses (descontinuação do tratamento após esses 22 meses)). O tratamento com prednisona foi reduzido e, em seguida, mantida a dose mais baixa (aproximadamente 5 mg por dia) durante pelo menos 18 meses após a aleatorização. A diminuição da dose de prednisona e a decisão de interromper o tratamento com prednisona após o 18.º mês foram deixadas ao critério do investigador.

Todos os doentes foram acompanhados até ao 28.º mês (10 ou 6 meses, respetivamente, após a última dose de perfusão de rituximab ou azatioprina). A profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* foi necessária para todos os doentes com contagens de linfócitos-T CD4+ inferiores a 250 por milímetro cúbico.

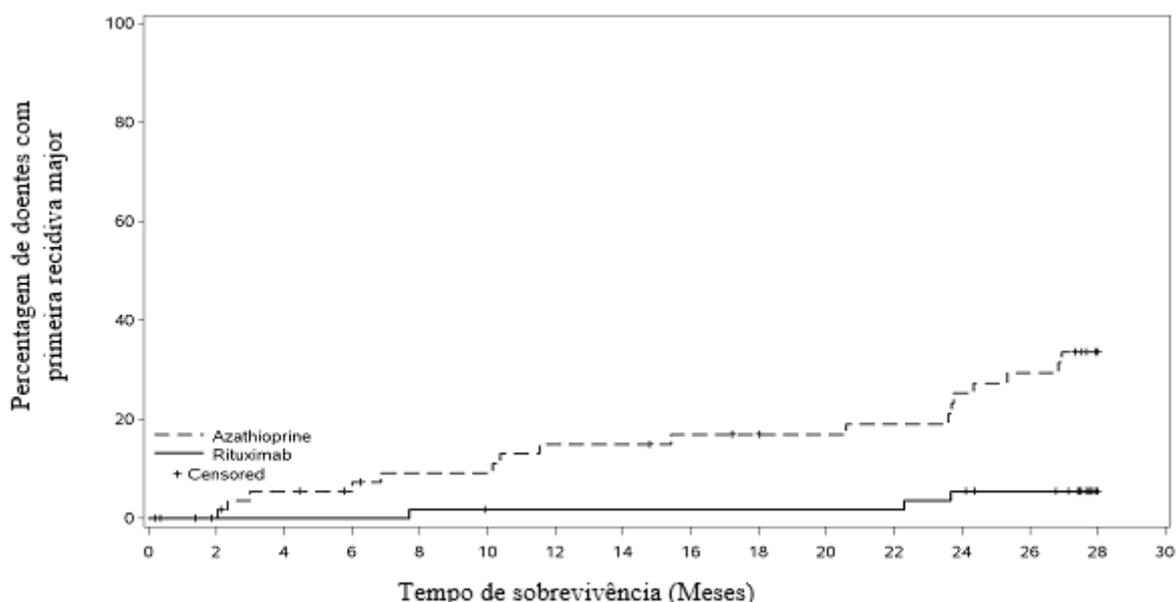
A medida do objetivo primário foi a taxa de recidiva major ao 28.º mês.

Resultados

No 28.º mês, a recidiva major (definida pelo reaparecimento de sinais clínicos e/ou laboratoriais de atividade de vasculite ([BVAS] > 0) que poderia levar à falência ou lesão de órgãos ou que poderia ser fatal) ocorreu em 3 doentes (5%) no grupo do rituximab e 17 doentes (29%) no grupo da azatioprina (p = 0,0007). Recidivas menores (sem risco de vida e sem envolvimento de lesão em grandes órgãos) ocorreram em sete doentes no grupo do rituximab (12%) e em oito doentes no grupo da azatioprina (14%).

As curvas da taxa de incidência cumulativa mostraram que o tempo para a primeira recidiva major foi maior em doentes que iniciaram rituximab no 2.º mês e o mantiveram até ao 28.º mês (Figura 3).

Figura 3: Incidência cumulativa da primeira recidiva major, ao longo do tempo



| Número de doentes com recidiva major | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Azatioprina | 0 | 0 | 3 | 3 | 5 | 5 | 8 | 8 | 9 | 9 | 9 | 10 | 13 | 15 | 17 |
| Rituximab | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 3 |
| Número de doentes em risco | | | | | | | | | | | | | | | |
| Azatioprina | 59 | 56 | 52 | 50 | 47 | 47 | 44 | 44 | 42 | 41 | 40 | 39 | 36 | 34 | 0 |
| Rituximab | 58 | 56 | 56 | 56 | 55 | 54 | 54 | 54 | 54 | 54 | 54 | 54 | 54 | 50 | 0 |

Nota: Os doentes foram censurados no 28.º mês, se não tivessem nenhum evento.

Avaliações laboratoriais

Um total de 6/34 (18%) dos doentes tratados com rituximab no ensaio clínico da terapêutica de manutenção desenvolveu ADA. Não houve uma aparente tendência ou impacto negativo da presença de ADA na segurança ou eficácia no estudo da terapêutica de manutenção.

População pediátrica

Granulomatose com poliangite (GPA) e poliangite microscópica (PAM)

O estudo WA25615 (PePRS) foi um estudo multicêntrico, aberto, de braço único, não controlado em 25 doentes pediátricos (≥ 2 a < 18 anos) com GPA ou PAM ativas e graves. A mediana das idades dos doentes do estudo foi: 14 anos (variação: 6-17 anos) e a maioria dos doentes eram do sexo feminino (20/25 [80%]). No início do estudo, um total de 19 doentes (76%) tinham GPA e 6 doentes (24%) tinham PAM. Dezoito doentes (72%) tinham doença recém-diagnosticada aquando da entrada no estudo (13 doentes com GPA e 5 doentes com PAM) e 7 doentes tinham doença recidivante (6 doentes com GPA e 1 doente com PAM).

O desenho do estudo consistiu numa fase inicial de indução da remissão de 6 meses, com um seguimento mínimo de 18 meses, até um máximo de 54 meses (4,5 anos) no total. Os doentes podiam receber um mínimo de 3 doses IV de metilprednisolona (30 mg/kg/dia, não excedendo 1 g/dia) antes da primeira perfusão IV de rituximab. Caso houvesse indicação clínica, podiam ser administradas doses diárias adicionais (até três) de metilprednisolona por via IV. O regime de indução da remissão consistiu em quatro perfusões IV de rituximab numa dose de 375 mg/m² de área de superfície corporal, uma vez por semana, nos dias 1, 8, 15 e 22 do estudo, em associação com 1 mg/kg/dia (máx. 60 mg/dia) de prednisolona ou prednisona por via oral, reduzida para um mínimo de 0,2 mg/kg/dia (máx. 10 mg/dia) até aos 6 meses. Após a fase de indução da remissão, os doentes podiam, de acordo com a decisão do investigador, receber perfusões subsequentes de rituximab aos 6 meses ou depois para manter a remissão PVAS e controlar a atividade da doença (incluindo a doença progressiva ou exacerbada) ou para alcançar a primeira remissão.

Todos os 25 doentes completaram todas as quatro perfusões IV semanais durante a fase de indução da remissão de 6 meses. Um total de 24 dos 25 doentes completou, pelo menos, 18 meses de seguimento.

Os objetivos deste estudo eram avaliar a segurança, parâmetros farmacocinéticos e eficácia de rituximab em doentes pediátricos (≥ 2 a < 18 anos) com GPA e PAM. Os objetivos de eficácia do estudo eram exploratórios e foram avaliados principalmente usando o Índice de Atividade de Vasculite Infantil (PVAS, *Pediatric Vasculitis Activity Score*) (Tabela 21).

Dose cumulativa de glucocorticoides (IV e Oral) aos 6 meses

Vinte e quatro dos 25 doentes (96%) no estudo WA25615 alcançaram a redução de glucocorticoides para 0,2 mg/kg/dia (ou menos que ou equivalente a 10 mg/dia, o que fosse menor) até ou aos 6 meses durante o protocolo definido de redução de esteroides orais.

Foi observada uma redução da mediana do uso total de glucocorticoides orais desde a semana 1 (mediana = dose equivalente a 45 mg de prednisona [IQR: 35 – 60]) aos 6 meses (mediana = 7,5 mg [IQR: 4-10]), que foi subsequentemente mantida aos 12 meses (mediana = 5 mg [IQR: 2-10]) e 18 meses (mediana = 5 mg [IQR: 1-5]).

Tratamento de seguimento

Durante o período total do estudo, os doentes receberam entre 4 a 28 perfusões de rituximab (até 4,5 anos [53,8 meses]). Os doentes receberam até 375 mg/m² x 4 de rituximab, aproximadamente a cada 6 meses de acordo com a decisão do investigador. No total, 17 dos 25 doentes (68%) receberam tratamento adicional com rituximab aos 6 meses ou depois até o encerramento do estudo, 14 desses 17 doentes receberam tratamento adicional com rituximab entre os 6 meses e os 18 meses.

Tabela 21: Estudo WA25615 (PePRS) – Remissão PVAS aos 1, 2, 4, 6, 12 e 18 Meses

| Tempo de Seguimento | Numero de respondedores em remissão PVAS* (taxa de resposta [%]) | IC 95% ^a |
|---------------------|--|---------------------|
| | n=25 | |
| 1 mês | 0 | 0,0%; 13,7% |
| 2 meses | 1 (4,0%) | 0,1%; 20,4% |
| 4 meses | 5 (20,0%) | 6,8%; 40,7% |
| 6 meses | 13 (52,0%) | 31,3%; 72,2% |
| 12 meses | 18 (72,0%) | 50,6%; 87,9% |
| 18 meses | 18 (72,0%) | 50,6%; 87,9% |

* PVAS de 0 e ser alcançada a redução de glucocorticoides para 0,2 mg/kg/dia (ou 10 mg/dia, a que for inferior), no momento da avaliação
^aos resultados de eficácia são exploratórios e não foram realizados testes de análise estatística formais para estes objetivos
O tratamento com rituximab (375 mg/m² x 4 perfusões) até 6 meses foi idêntico para todos os doentes. O tratamento de seguimento após os 6 meses foi de acordo com a decisão do investigador.

Avaliações laboratoriais

Um total de 4/25 (16%) desenvolveu ADA durante o período total do estudo. Dados limitados mostraram não se observar uma tendência nas reações adversas notificadas em doentes positivos para ADA.

Não houve uma aparente tendência ou impacto negativo da presença de ADA na segurança ou eficácia nos ensaios clínicos pediátricos de GPA e PAM.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com rituximab na população pediátrica com < 2 anos de idade com GPA ou PAM ativas e graves. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

Experiência clínica em pênfigo vulgar

Estudo PV 1 (Estudo ML22196)

A eficácia e segurança do rituximab em associação com doses baixas de terapêuticas com glucocorticoides (prednisona) de curta duração, foram avaliadas em doentes recentemente diagnosticados com pênfigo moderado a grave (74 com pênfigo vulgar [PV] e 16 com pênfigo foliáceo [PF]) num estudo aberto, multicêntrico, controlado e aleatorizado. Os doentes tinham entre 19 e 79 anos de idade e não tinham recebido terapêuticas anteriores para pênfigo. Na população com PV, 5 (13%) doentes no grupo do rituximab e 3 (8%) doentes no grupo padrão de prednisona tinham doença moderada e 33 (87%) doentes no grupo de do rituximab e 33 (92%) doentes no grupo de dose padrão de prednisona tinham doença grave, de acordo com a gravidade da doença definida pelos critérios de *Harman*.

Os doentes foram estratificados pela gravidade da doença na linha de base (moderada ou grave) e aleatorizados 1:1 para receber rituximab e doses baixas de prednisona ou dose padrão de prednisona. Os doentes aleatorizados para o grupo do rituximab receberam uma perfusão intravenosa inicial de 1000 mg de rituximab no Dia 1 do estudo em associação com 0,5 mg/kg/dia de prednisona oral, reduzida ao longo de 3 meses, se tivessem doença moderada ou 1 mg/kg/dia de prednisona oral, reduzida ao longo de 6 meses, se tivessem doença grave, e uma segunda perfusão intravenosa de 1000 mg no Dia 15 do estudo. Foram administradas perfusões de manutenção de 500 mg de rituximab aos 12 e 18 meses. Os doentes aleatorizados para o grupo de dose padrão de prednisona receberam

uma dose inicial de 1 mg/kg/dia de prednisona oral, reduzida ao longo de 12 meses, se tivessem doença moderada ou 1,5 mg/kg/dia de prednisona oral, reduzida ao longo de 18 meses, se tivessem doença grave. Os doentes do grupo do rituximab que tiveram uma recidiva puderam receber uma perfusão adicional de 1000 mg de rituximab em associação com a dose reintroduzida ou aumentada de prednisona. Não foram administradas perfusões de manutenção e de recidiva antes de 16 semanas após a perfusão anterior.

O objetivo principal do estudo foi a remissão completa (epitelização completa e ausência de lesões novas e/ou estabelecidas) aos 24 meses sem recurso a terapêutica com prednisona por dois meses ou mais (CRoff para ≥ 2 meses).

Resultados do Estudo PV 1

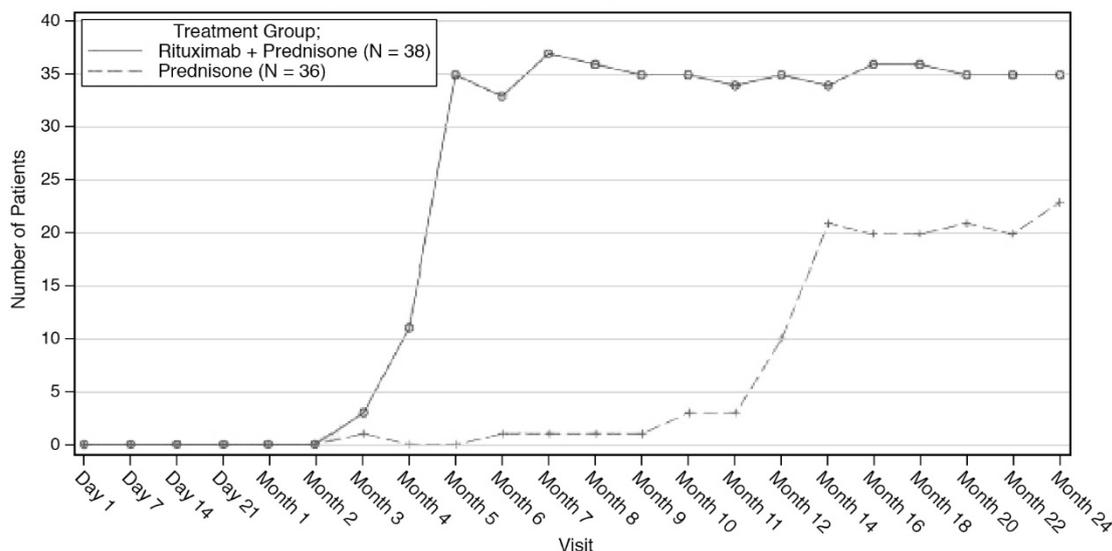
O estudo mostrou resultados estatisticamente significativos do rituximab e doses baixas de prednisona em relação à dose padrão de prednisona ao atingir CRoff ≥ 2 meses aos 24 meses em doentes com PV (ver Tabela 22).

Tabela 22 Percentagem de doentes com PV que atingiram a remissão completa aos 24 meses, sem terapêutica com corticosteroides por dois meses ou mais (população intenção-de-tratar - PV)

| | Rituximab + Prednisona N=38 | Prednisona N=36 | valor de p ^a | IC 95% ^b |
|---|-----------------------------------|--------------------|-------------------------|---------------------|
| Número de respondedores (taxa de resposta [%]) | 34 (89,5%) | 10 (27,8%) | <0,0001 | 61,7% (38,4; 76,5) |
| ^a valor p do teste exato de Fisher com correção de p moderada | | | | |
| ^b intervalo de confiança de 95% corrigido pelo Intervalo de Newcombe | | | | |

O número de doentes que recebem rituximab em associação com doses baixas de prednisona, sem terapêutica com prednisona, ou com terapêutica mínima (dose de 10 mg de prednisona, ou menos, por dia) em comparação com os doentes que recebem dose padrão de prednisona, durante o período de tratamento de 24 meses, demonstrou que o rituximab tem um efeito poupador de esteroides (Figura 4).

Figura 4: Número de doentes sem terapêutica com corticosteroides ou com terapêutica mínima (≤ 10 mg/dia) ao longo do tempo



Avaliação laboratorial post-hoc retrospectiva

Aos 18 meses, um total de 19/34 (56%) doentes com PV, tratados com rituximab, foram positivos para ADA. Não ficou clara a relevância clínica da formação de ADA em doentes com PV tratados com rituximab.

Estudo PV 2 (Estudo WA29330)

Num estudo multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, em dupla simulação, com comparador ativo, a eficácia e segurança de rituximab em comparação com o micofenolato de mofetil (MMF) foram avaliadas em doentes com PV moderada a grave a receber 60-120 mg/dia de prednisona oral ou equivalente (1,0-1,5 mg/kg/dia) à entrada no estudo e reduzindo progressivamente para atingirem uma dose de 60 ou 80 mg/ dia no Dia 1. Os doentes tinham diagnóstico confirmado de PV nos últimos 24 meses e evidência de doença moderada a grave (definida como uma pontuação total Pemphigus Disease Area Index, PDAI, de ≥ 15).

Cento e trinta e cinco doentes foram aleatorizados para tratamento com 1000 mg de rituximab administrado no Dia 1, Dia 15, às 24 semanas e 26 semanas ou 2 g/dia de MMF oral durante 52 semanas em associação com 60 ou 80 mg de prednisona oral com o objetivo de redução para 0 mg/dia de prednisona às 24 semanas.

O principal objetivo da eficácia deste estudo foi avaliar, às 52 semanas, a eficácia do rituximab em comparação com o MMF em atingir remissão completa sustentada, definida como atingir a cicatrização de lesões sem novas lesões ativas (ou seja, pontuação de atividade PDAI de 0) com 0 mg/dia de prednisona ou equivalente, e mantendo essa resposta por pelo menos 16 semanas consecutivas, durante o período de tratamento de 52 semanas.

Resultados do Estudo PV 2

O estudo demonstrou a superioridade de rituximab em comparação com MMF em associação com uma diminuição gradual de corticosteroides orais na obtenção de CRoff de corticosteroides ≥ 16 semanas às 52 semanas, em doentes com PV (Tabela 23). A maioria dos doentes da população mITT eram recém-diagnosticados (74%) e 26% dos doentes tinham doença estabelecida (duração da doença ≥ 6 meses e a receber tratamento anterior para PV).

Tabela 23 Percentagem de doentes com PV que alcançaram remissão completa sustentada sem terapia com corticosteroides durante 16 semanas ou mais às 52 semanas (população modificada com intenção de tratar)

| | Rituximab (N=62) | MMF (N=63) | Diferença (IC 95%) | valor-p |
|--|---------------------|---------------|-------------------------|----------|
| Número de respondedores (taxa de resposta [%]) | 25 (40,3%) | 6 (9,5%) | 30,80% (14,70%; 45,15%) | < 0,0001 |
| Doentes recém-diagnosticados | 19 (39,6%) | 4 (9,1%) | | |
| Doentes com doença estabelecida | 6 (42,9%) | 2 (10,5%) | | |

MMF = Micofenolato de mofetil. IC = Intervalo de confiança.
Doentes recém-diagnosticados = duração da doença < 6 meses ou sem tratamento prévio para PV.
Doentes com doença estabelecida = duração de doença ≥ 6 meses e a receber tratamento prévio para PV.
O teste de Cochran-Mantel-Haenszel é utilizado para o valor-p.

A análise de todos os parâmetros secundários (incluindo dose cumulativa de corticosteroide oral, número total de surtos da doença, e alteração na qualidade de vida relacionada com a saúde, medida pelo *Dermatology Life Quality Index*) verificou os resultados estatisticamente significativos de rituximab em comparação com MMF. As análises aos objetivos secundários foram controladas no que respeita à multiplicidade.

Exposição a glucocorticoides

A dose cumulativa de corticosteroide oral foi significativamente inferior em doentes tratados com rituximab. A mediana (min, max) da dose cumulativa de prednisona às 52 semanas foi de 2775 mg (450, 22180) no grupo rituximab em comparação com 4005 mg (900, 19920) no grupo MMF ($p = 0,0005$).

Surtos da doença

O número total de surtos da doença foi significativamente inferior em doentes tratados com rituximab em comparação com MMF (6 vs. 44, $p < 0,0001$) e houve menos doentes que tiveram pelo menos um surto de doença (8,1% vs. 41,3%).

Avaliações laboratoriais

Na semana 52, um total de 20/63 (31,7%) doentes (19 induzidos pelo tratamento e 1 potenciado pelo tratamento) com PV tratados com rituximab apresentaram resultado positivo para ADA. Não houve impacto negativo aparente da presença de ADA na segurança ou eficácia no Estudo PV 2.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Linfoma não-Hodgkin em adultos

Com base numa análise farmacocinética populacional envolvendo 298 doentes com LNH que receberam uma perfusão única ou perfusões múltiplas de rituximab, em monoterapia ou em associação com regime CHOP (as doses de rituximab administradas variaram entre 100 e 500 mg/m²), as estimativas típicas da população relativamente à depuração inespecífica (CL₁), à depuração específica (CL₂), para a qual contribuíram provavelmente as células B ou a carga tumoral, e ao volume de distribuição do compartimento central (V₁) foram de 0,14 l/dia, 0,59 l/dia e 2,7 l, respetivamente. A mediana estimada do tempo de semivida de eliminação terminal do rituximab foi de 22 dias (intervalo de 6,1 a 52 dias). A contagem inicial de células CD19-positivas e a dimensão das lesões tumorais mensuráveis contribuíram para alguma da variabilidade na CL₂ do rituximab nos dados de 161 doentes, aos quais foram administradas 4 perfusões intravenosas na dose de 375 mg/m², no regime de uma perfusão por semana. Os doentes com contagens mais elevadas de células CD19-positivas ou com maiores lesões tumorais apresentaram uma CL₂ superior. No entanto, uma componente significativa de variabilidade inter-individual permaneceu para a CL₂ após ajuste da contagem de células CD19-positivas e dimensão da lesão tumoral. O V₁ variou por área de superfície corporal (ASC) e regime CHOP. Esta variabilidade no V₁ (27,1 % e 19,0 %) para a qual contribuíram, respetivamente, o intervalo de ASC (1,53 a 2,32 m²) e o regime CHOP concomitante, foi relativamente pequena. A idade, o sexo, a raça e o *performance status* de acordo com a OMS não tiveram efeito na farmacocinética do rituximab. Esta análise sugere que o ajuste de dose de rituximab com qualquer uma das co-variáveis testadas não deverá resultar na redução significativa da sua variabilidade farmacocinética.

A administração de 4 perfusões intravenosas de rituximab na dose de 375 mg/m², no regime de uma perfusão por semana, a 203 doentes com LNH sem experiência prévia de tratamento com rituximab, demonstraram uma C_{max} média após a quarta perfusão de 486 µg/ml (intervalo de 77,5 a 996,6 µg/ml). O rituximab foi detetável no soro de doentes 3 - 6 meses após o final do último tratamento.

Na administração de 8 perfusões intravenosas de rituximab na dose de 375 mg/m², no regime de uma perfusão por semana, a 37 doentes com LNH, a C_{max} média aumentou em cada perfusão sucessiva, variando de uma média de 243 µg/ml (intervalo de 16 - 582 µg/ml) após a primeira perfusão, até 550 µg/ml (intervalo de 171 - 1177 µg/ml) após a oitava perfusão.

O perfil farmacocinético do rituximab, quando administrado como 6 perfusões de 375 mg/m² em associação com 6 ciclos de regime de quimioterapia CHOP, foi semelhante ao observado com rituximab em monoterapia.

LDGCB/LB/LAB/LTB em doentes pediátricos

Num estudo que avaliou doentes pediátricos com LDGCB/LB/LAB/LTB, foi estudada a farmacocinética (PK) num subgrupo de 35 doentes com 3 ou mais anos de idade. A PK foi comparável entre os dois grupos etários (≥ 3 a < 12 anos vs. ≥ 12 a < 18 anos). Após duas perfusões IV de 375 mg/m² de rituximab em cada ciclo de indução (ciclo 1 e 2) seguidas de uma perfusão IV de 375 mg/m² de rituximab em cada ciclo de consolidação (ciclo 3 e 4), a concentração máxima foi superior após a quarta perfusão (ciclo 2) com uma média geométrica de 347 µg/ml seguida de uma média geométrica da concentração máxima inferior daí em diante (Ciclo 4: 247 µg/ml). Com este regime posológico, os níveis mínimos foram constantes [média geométrica: 41,8 µg/ml (pré-dose Ciclo 2; após 1 ciclo), 67,7 µg/ml (pré-dose Ciclo 3, após 2 ciclos) e 58,5 µg/ml (pré-dose Ciclo 4, após 3 ciclos)]. A mediana da semivida de eliminação em doentes pediátricos com 3 ou mais anos foi de 26 dias.

As características PK de rituximab em doentes pediátricos com LDGCB/LB/LAB/LTB foram semelhantes às observadas em doentes adultos com LNH.

Não estão disponíveis dados de PK no grupo etário dos ≥ 6 meses aos < 3 anos, contudo, a previsão da PK na população suporta uma exposição sistémica comparável (AUC, C_{vale}) neste grupo etário comparativamente ao ≥ 3 anos (Tabela 24). Um tamanho de tumor inferior no início do estudo está relacionado com uma exposição superior devido a uma depuração dependente do tempo inferior, contudo, a exposição sistémica impactada por diferentes tamanhos de tumor permanece na variação da exposição que foi eficaz e teve um perfil de segurança aceitável.

Tabela 24 Parâmetros PK previstos após o regime terapêutico de rituximab em doentes pediátricos com LDGCB / LB / LAB / LTB

| Grupo etário | ≥ 6 meses a < 3 anos | ≥ 3 a < 12 anos | ≥ 12 a < 18 anos |
|---------------------------------------|-----------------------------|------------------------|-------------------------|
| C _{vale} (µg/ml) | 47,5 (0,01-179) | 51,4 (0,00-182) | 44,1 (0,00-149) |
| AUC ₁₋₄ ciclos (µg*dia/ml) | 13501 (278-31070) | 11609 (135-31157) | 11467 (110-27066) |

Resultados são apresentados como medianas (min. – max.); C_{vale} é pré-dose Ciclo 4.

Leucemia linfocítica crónica

Nos doentes com LLC, o rituximab foi administrado como perfusão intravenosa na dose de 375 mg/m² no primeiro ciclo e aumentado para 500 mg/m² nas 5 doses de cada ciclo em combinação com a fludarabina e ciclofosfamida. A C_{max} média (N=15) foi de 408 µg/ml (intervalo, 97 – 764 µg/ml) após a quinta perfusão de 500 mg/m² e a semivida terminal média foi de 32 dias (intervalo, 14 – 62 dias).

Artrite reumatoide

Após duas perfusões intravenosas de 1000 mg de rituximab, com um intervalo de duas semanas, o tempo de semivida terminal foi de 20,8 dias (8,58-35,9 dias), a depuração sistémica média foi de 0,23 l/dia (0,091-0,67 l/dia), e o volume de distribuição médio no estado de equilíbrio foi de 4,6 l (1,7-7,51 l). A análise farmacocinética da população para os mesmos dados, originou valores de depuração sistémica e de tempo de semivida médios semelhantes: 0,26 l/dia e 20,4 dias, respetivamente. A análise farmacocinética da população revelou que a área de superfície corporal e o género foram as co-variáveis mais significativas para explicar a variabilidade inter-individual nos parâmetros farmacocinéticos. Após o ajustamento para a área de superfície corporal, os homens apresentaram um volume de distribuição superior e uma depuração mais rápida do que as mulheres.

As diferenças na farmacocinética relacionadas com o género, não foram consideradas clinicamente relevantes, pelo que não são necessários ajustes da dose. Não estão disponíveis dados farmacocinéticos de doentes com insuficiência hepática e renal.

A farmacocinética do rituximab foi avaliada após 2 doses intravenosas de 500 mg e 1000 mg nos dias 1 e 15 em 4 ensaios clínicos. Em todos estes ensaios clínicos, a farmacocinética do rituximab foi proporcional à dose ao longo do intervalo de dose limitado estudado. A C_{max} média do rituximab sérico após a primeira perfusão variou entre 157 a 171 $\mu\text{g/ml}$ para uma dose de 2 x 500 mg e variou entre 298 a 341 $\mu\text{g/ml}$ para a dose de 2 x 1000 mg. Após a segunda perfusão, a C_{max} média variou entre 183 a 198 $\mu\text{g/ml}$ para a dose de 2 x 500 mg e variou entre 355 a 404 $\mu\text{g/ml}$ para a dose de 2 x 1000 mg. A semivida de eliminação terminal média variou entre 15 a 16 dias para o grupo da dose de 2 x 500 mg e 17 a 21 dias para o grupo da dose de 2 x 1000 mg. A C_{max} média foi 16 a 19% superior após a segunda perfusão comparativamente à primeira perfusão, para ambas as doses.

A farmacocinética do rituximab foi avaliada após 2 doses IV de 500 mg e 1000 mg após a repetição do tratamento no segundo ciclo. A C_{max} média do rituximab sérico após a primeira perfusão foi de 170 a 175 $\mu\text{g/ml}$ para a dose de 2 x 500 mg e 317 a 370 $\mu\text{g/ml}$ para a dose de 2 x 1000 mg. A C_{max} após a segunda perfusão foi de 207 $\mu\text{g/ml}$ para a dose de 2 x 500 mg e variou entre 377 a 386 $\mu\text{g/ml}$ para a dose de 2 x 1000 mg. A semivida de eliminação terminal média após a segunda perfusão, após o segundo ciclo, foi de 19 dias para a dose de 2 x 500 mg e variou entre 21 a 22 dias para a dose de 2 x 1000 mg. Os parâmetros farmacocinéticos (PK) do rituximab foram comparáveis ao longo dos dois ciclos de tratamento.

Os parâmetros farmacocinéticos (PK) na população com resposta inadequada aos anti-TNF, na sequência do mesmo regime de dose (2 x 1000 mg, IV, com um intervalo de 2 semanas), foram semelhantes, sendo a concentração sérica máxima média de 369 $\mu\text{g/ml}$ e o tempo de semivida terminal médio de 19,2 dias.

Granulomatose com poliangite (GPA) e poliangite microscópica (PAM)

Doentes adultos

Com base na análise farmacocinética populacional dos dados de 97 doentes com granulomatose com poliangite e poliangite microscópica que receberam 375 mg/m^2 de rituximab uma vez por semana num total de 4 doses, a mediana de semivida de eliminação terminal estimada foi de 23 dias (intervalo: 9 a 49 dias). A depuração média do rituximab e o volume de distribuição foram 0,313 l/dia (intervalo: 0,116 a 0,726 l/dia) e 4,50 l (intervalo: 2,25 a 7,39 l), respetivamente. A concentração máxima durante os primeiros 180 dias (C_{max}), a concentração mínima ao Dia 180 (C_{180}) e a área sob a curva cumulativa durante 180 dias (AUC180) foram (mediana [intervalo]) 372,6 (252,3-533,5) $\mu\text{g/ml}$, 2,1 (0-29,3) $\mu\text{g/ml}$ e 10302 (3653-21874) $\mu\text{g/ml}\cdot\text{dia}$, respetivamente. Os parâmetros PK do rituximab em doentes adultos com GPA e PAM aparentam ser similares aos observados nos doentes com artrite reumatoide.

População pediátrica

Com base na análise farmacocinética populacional de 25 crianças (6-17 anos de idade) com GPA e PAM que receberam quatro doses de 375 mg/m^2 de rituximab uma vez por semana, a mediana estimada da semivida de eliminação terminal foi 22 dias (intervalo, 11 a 42 dias). A depuração média de rituximab e o volume de distribuição foram 0,221 l/dia (intervalo, 0,0996 a 0,381 l/dia) e 2,27 l (intervalo 1,43 a 3,17 l), respetivamente. A concentração máxima durante os primeiros 180 dias (C_{max}), a concentração mínima ao Dia 180 (C_{180}) e a área sob a curva cumulativa durante 180 dias (AUC180) foram (mediana [intervalo]) 382,8 (270,6-513,6) $\mu\text{g/ml}$, 0,9 (0-17,7) $\mu\text{g/ml}$ e 9787 (4838-20446) $\mu\text{g/ml}\cdot\text{dia}$, respetivamente. Os parâmetros PK do rituximab em doentes pediátricos com GPA ou PAM foram semelhantes aos dos doentes adultos com GPA ou PAM, uma vez considerado o efeito da área de superfície corporal nos parâmetros da depuração e do volume de distribuição.

Pênfigo vulgar

Os parâmetros farmacocinéticos em doentes adultos com PV que recebem 1000 mg de rituximab nos Dias 1, 15, 168 e 182 estão resumidos na Tabela 25.

Tabela 25 Farmacocinética da população em doentes adultos com PV no Estudo PV 2

| Parâmetro | Ciclo de perfusão | |
|---|--|---|
| | 1.º ciclo de 1000 mg Dia 1 e Dia 15 N=67 | 2.º ciclo de 1000 mg Dia 168 e Dia 182 N=67 |
| Semivida terminal (dias) Mediana (Intervalo) | 21,0 (9,3-36,2) | 26,5 (16,4-42,8) |
| Depuração (l/dia) Média (Intervalo) | 391 (159-1510) | 247 (128-454) |
| Volume central de distribuição (l) Média (Intervalo) | 3,52 (2,48-5,22) | 3,52 (2,48-5,22) |

Após as duas primeiras administrações de rituximab (no dia 1 e 15, correspondentes ao ciclo 1), os parâmetros farmacocinéticos do rituximab em doentes com PV foram semelhantes aos de doentes com GPA/PAM e doentes com AR. Após as duas últimas administrações de rituximab (no dia 168 e 182, correspondentes ao ciclo 2), a depuração de rituximab diminuiu enquanto o volume de distribuição se manteve inalterado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O rituximab revelou ser altamente específico em relação ao antígeno CD20 nas células B. Os estudos de toxicidade realizados em macacos cynomolgus não revelaram a existência de qualquer efeito, para além da depleção farmacológica esperada das células B no sangue periférico e no tecido linfóide.

Os estudos de toxicidade do desenvolvimento foram realizados em macacos cynomolgus, com doses até 100 mg/kg (tratamento nos dias 20-50 de gestação) e não evidenciaram toxicidade fetal devido ao rituximab. No entanto, verificou-se uma depleção farmacológica das células B nos órgãos linfóides do feto, dependente da dose, que persistiu após o nascimento e foi acompanhada por uma diminuição no nível de IgG nos animais recém-nascidos afetados. Nestes animais, a contagem de células B voltou ao normal dentro de 6 meses, após o nascimento e não comprometeu a reação à imunização.

Não se realizaram os testes convencionais para investigar a ocorrência de mutagenicidade, dado que esses testes não são relevantes para esta molécula. Não se realizaram estudos prolongados em animais para estabelecer o potencial carcinogénico do rituximab.

Não foram realizados estudos específicos para determinar os efeitos de rituximab sobre a fertilidade. Não foram observados efeitos deletérios nos órgãos reprodutores de machos ou fêmeas de macacos cynomolgus em estudos de toxicidade geral.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

L-histidina
Cloridrato de L-histidina mono-hidratado

Edetato dissódico
Polissorbato 80 (E433)
Sacarose
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não se observaram incompatibilidades entre Ruxience e os sacos ou os dispositivos, de cloreto de polivinilo ou de polietileno, destinados à administração da perfusão.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

24 meses

Medicamento diluído

- Após diluição assética em solução de cloreto de sódio
A solução de Ruxience preparada para perfusão em solução de cloreto de sódio a 0,9% é fisicamente e quimicamente estável durante 35 dias a 2 °C – 8 °C e por mais um período adicional de 24 horas a uma temperatura ≤ 30 °C.
- Após diluição assética em solução de D-glucose
A solução de Ruxience preparada para perfusão em solução de D-glucose a 5% é fisicamente e quimicamente estável durante 24 horas a 2 °C – 8 °C e por mais um período adicional de 24 horas a uma temperatura ≤ 30 °C.

Do ponto de vista microbiológico a solução preparada para perfusão deve ser usada imediatamente. As condições e o tempo de armazenamento antes da utilização, caso a solução não seja usada imediatamente, são da responsabilidade do utilizador e normalmente não deverá ser superior a 24 horas a 2 °C – 8 °C, exceto se a diluição tiver sido efetuada em condições asséticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ruxience 100 mg concentrado para solução para perfusão

Frascos para injetáveis, de vidro tipo I, transparente, com rolha de borracha clorobutílica contendo 100 mg de rituximab em 10 ml.
Embalagem com 1 frasco para injetáveis.

Ruxience 500 mg concentrado para solução para perfusão

Frascos para injetáveis, de vidro tipo I, transparente, com rolha de borracha clorobutílica contendo 500 mg de rituximab em 50 ml.
Embalagem com 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Ruxience é fornecido em frascos para injetáveis para administração única, estéreis, isentos de conservantes e pirogénios.

Usar uma agulha e uma seringa estéreis para preparar Ruxience. Retirar, em condições asséticas, a quantidade necessária de Ruxience e diluir para uma concentração calculada entre 1 e 4 mg/ml de rituximab, para uma bolsa de perfusão contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) estéril e isenta de pirogénios ou D-glucose a 5% em água. Para misturar a solução, inverter cuidadosamente o saco para evitar a formação de espuma. Deve-se ter cuidado para garantir a esterilidade das soluções preparadas. Dado que o medicamento não contém qualquer conservante antimicrobiano nem agentes bacteriostáticos, deve-se utilizar técnica asséptica. Antes da sua administração, os medicamentos para uso parentérico devem ser inspecionados visualmente para deteção de eventuais partículas ou coloração anómala.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ruxience 100 mg concentrado para solução para perfusão

EU/1/20/1431/001

Ruxience 500 mg concentrado para solução para perfusão

EU/1/20/1431/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 01 de abril de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

08/2023

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.