

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ruxience 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Ruxience 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ruxience 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare ml conține rituximab 10 mg.

Fiecare flacon de 10 ml conține rituximab 100 mg.

Ruxience 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare ml conține rituximab 10 mg.

Fiecare flacon de 50 ml conține rituximab 500 mg.

Rituximab este un anticorp monoclonal himeric uman/șoarece, produs prin inginerie genetică ce reprezintă o imunoglobulină glicozilată, cu regiuni constante de IgG1 uman și cu secvențe regionale variabile de lanțuri murine ușoare și grele. Anticorpul este produs în cultură de suspensie de celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) și purificat prin cromatografie de afinitate și schimb de ioni, incluzând procedee specifice de inactivare virală și îndepărtare.

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Lichid limpede până la ușor opalescent, incolor până la maroniu-gălbui deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ruxience este utilizat la adulți pentru următoarele indicații:

Limfom non-Hodgkin (LNH)

Ruxience este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular stadiul III-IV, netratați anterior, în asociere cu chimioterapie.

Terapia de întreținere cu Ruxience este indicată pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular, care au răspuns la terapia de inducție.

Monoterapia cu Ruxience este indicată pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular stadiul III-IV, chimioresistent sau care a recidivat de două sau mai multe ori după chimioterapie.

Ruxience este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom non-Hodgkin difuz cu celulă mare B, cu marker CD20 pozitiv, în asociere cu chimioterapie CHOP (ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednisolon).

Ruxience în asociere cu chimioterapie este indicat pentru tratamentul pacienților copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 18 ani) cu limfom difuz cu celulă mare B, cu marker CD20 pozitiv, în stadiu avansat, netratat anterior (DLBCL), limfom Burkitt (BL)/leucemie Burkitt (leucemie acută cu celule mature B) (BAL) sau limfom asemănător limfomului Burkitt (BLL).

Leucemie limfocitară cronică (LLC)

Ruxience în asociere cu chimioterapie este indicat pentru tratamentul pacienților cu LLC netratată anterior și cea cu recăderi/refractoră. Sunt disponibile numai date limitate de eficacitate și siguranță pentru pacienții tratați anterior cu anticorpi monoclonali inclusiv rituximab sau pacienții refractari la tratament anterior cu rituximab plus chimioterapie.

Pentru informații suplimentare vezi pct. 5.1.

Poliartrită reumatoidă

Ruxience în asociere cu metotrexat este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu poliartrită reumatoidă activă, severă, care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la alte antireumatice care modifică boala (DMARD) incluzând unul sau mai multe tratamente cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (TNF).

S-a demonstrat că Ruxience reduce rata de progresie a afectării articulare, determinată prin metode radiologice, și îmbunătățește funcția fizică, atunci când se administrează în asociere cu metotrexat.

Granulomatoză cu poliangeită și poliangeită microscopică

Ruxience, administrat în asociere cu glucocorticoizi, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu granulomatoză cu poliangeită (Wegener) (GPA) activă, severă și poliangeită microscopică (MPA).

Ruxience, administrat în asociere cu glucocorticoizi, este indicat pentru inducția remisiunii la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta ≥ 2 până la < 18 ani) cu GPA activă, severă (Wegener) și MPA.

Pemfigus vulgar

Ruxience este indicat pentru tratamentul pacienților cu pemfigus vulgar (PV) moderat până la sever.

4.2 Doze și mod de administrare

Ruxience trebuie administrat sub supravegherea atentă a unui profesionist experimentat din domeniul sănătății și într-un spațiu unde sunt disponibile imediat echipamente complete de resuscitare (vezi pct. 4.4).

Premedicația și medicația profilactică

Premedicația constând dintr-un antipiretic și un antihistaminic, de exemplu paracetamol și difenhidramină, trebuie întotdeauna administrată înaintea fiecărei perfuzii de Ruxience.

La pacienții adulți cu limfomul non-Hodgkin și leucemie limfocitară cronică, premedicația cu glucocorticoizi trebuie luată în considerare dacă Ruxience nu este administrat în asociere cu chimioterapie care conține glucocorticoizi.

La pacienții copii și adolescenți cu limfom non-Hodgkin, premedicația cu paracetamol și antihistamină H₁ (= difenhidramină sau echivalent) ar trebui să se administreze cu 30-60 minute înainte de începerea perfuziei cu Ruxience. În plus, ar trebui să se administreze prednison conform indicațiilor din Tabelul 1.

Pentru reducerea riscului de apariție a sindromului de liză tumorală la pacienții cu LLC, este recomandată profilaxia cu hidratare corespunzătoare și administrarea de uricostatice începând cu 48 de ore înainte de inițierea tratamentului. Pentru pacienții cu LLC la care numărul de limfocite este $> 25 \times 10^9/l$, este recomandat să se administreze 100 mg de prednison/prednisolon pe cale intravenoasă cu puțin timp înaintea perfuziei cu Ruxience pentru a scădea frecvența și severitatea reacțiilor acute asociate perfuziei și/sau a sindromului de eliberare de citokine.

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, GPA sau MPA sau pemfigus vulgar, premedicația cu 100 mg metilprednisolon intravenos trebuie finalizată cu 30 minute înainte de administrarea fiecărei perfuzii cu Ruxience, pentru a reduce incidența și severitatea reacțiilor legate de perfuzie (IRR).

La pacienții adulți cu GPA sau MPA, înainte de administrarea primei perfuzii de Ruxience se recomandă tratament cu metilprednisolon administrat intravenos timp de 1 până la 3 zile în doză de 1000 mg pe zi (ultima doză de metilprednisolon poate fi administrată în aceeași zi cu prima perfuzie de Ruxience). Acesta trebuie continuat cu prednisolon administrat oral 1 mg/kg/zi (fără a depăși 80 mg/zi și scăzut treptat cât mai rapid posibil pe baza necesității clinice), în timpul tratamentului și după terminarea perioadei de inducție de 4 săptămâni a tratamentului cu Ruxience.

La pacienții adulți cu GPA sau MPA sau PV se recomandă tratamentul profilactic împotriva pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* (PJP) în timpul și după tratamentul cu Ruxience, în conformitate cu ghidurile de practică clinică locală.

Copii și adolescenți

La pacienții copii și adolescenți cu GPA sau MPA, înainte de administrarea primei perfuzii de Ruxience se recomandă tratament cu metilprednisolon administrat intravenos timp de trei zile în doză de 30 mg/kg/ zi (fără a se depăși 1 g/zi) pentru tratamentul simptomelor severe de vasculită. Pot fi administrate maximum trei doze suplimentare zilnice de 30 mg/kg de metilprednisolon intravenos înainte de prima perfuzie de Ruxience.

După încheierea administrării de metilprednisolon intravenos, pacienții trebuie să primească prednison administrat oral 1 mg/kg/zi (fără a se depăși 60 mg/zi) și scăzut treptat cât mai rapid posibil pe baza necesității clinice (vezi pct. 5.1).

La pacienții copii și adolescenți cu GPA sau MPA se recomandă profilaxia pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* (PJP) în timpul și după tratamentul cu Ruxience, după cum este cazul.

Doze

Este important să se verifice etichetele medicamentelor pentru a fi sigur că se administrează pacientului forma farmaceutică corespunzătoare, așa cum a fost prescrisă.

Limfom non-Hodgkin

Limfom folicular non-Hodgkin

Terapie asociată

Doza recomandată de Ruxience în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul de inducție la pacienții netratați anterior sau pacienți cu limfom folicular refractar/recidivat este: 375 mg/m² suprafață corporală pe ciclu, pentru 8 cicluri.

Ruxience trebuie administrat în ziua 1 a fiecărui ciclu de chimioterapie, după administrarea intravenoasă a componentei glucocorticoide a chimioterapiei, dacă este cazul.

Terapie de întreținere

- Limfom folicular netratat anterior

Doza recomandată de Ruxience utilizată ca tratament de întreținere pentru pacienții cu limfom folicular netratat anterior care au răspuns la tratamentul de inducție este: 375 mg/m² suprafață corporală o dată la 2 luni (începând la 2 luni după ultima doză a tratamentului de inducție) până la progresia bolii sau pentru o perioadă de maximum doi ani (12 perfuzii, în total).

- Limfom folicular refractar/recidivat

Doza recomandată de Ruxience utilizată ca tratament de întreținere pentru pacienții cu limfom folicular refractar/recidivat care au răspuns la tratamentul de inducție este: 375 mg/m² suprafață corporală o dată la 3 luni (începând la 3 luni după ultima doză a tratamentului de inducție) până la progresia bolii sau pentru o perioadă de maximum doi ani (8 perfuzii, în total).

Monoterapie

- Limfom folicular refractar/recidivat

Doza recomandată de Ruxience în monoterapie utilizată ca tratament de inducție pentru pacienții adulți cu limfom folicular stadiul III–IV, chimiorezistent sau care a recidivat de două sau mai multe ori după chimioterapie este: 375 mg/m² suprafață corporală, administrată în perfuzie intravenoasă, o dată pe săptămână, timp de patru săptămâni.

Pentru repetarea tratamentului cu Ruxience în monoterapie pentru pacienții care au răspuns la tratamentul anterior cu rituximab în monoterapie pentru limfomul folicular refractar/recidivat, doza recomandată este: 375 mg/m² suprafață corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, o dată pe săptămână, timp de patru săptămâni (vezi pct. 5.1).

Limfom non-Hodgkin difuz, cu celulă mare B, la pacienții adulți

Ruxience trebuie utilizat în asociere cu chimioterapia CHOP. Doza recomandată este de 375 mg/m² suprafață corporală, administrată în ziua 1 a fiecărui ciclu de chimioterapie pentru 8 cicluri, după administrarea perfuziei intravenoase a componentei glucocorticoide a CHOP. Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea rituximab în asociere cu alte tipuri de chimioterapie în limfomul non-Hodgkin difuz, cu celulă mare B.

Ajustarea dozei în timpul tratamentului

Nu sunt recomandate reduceri ale dozei de Ruxience. Atunci când Ruxience se administrează în asociere cu chimioterapie, trebuie aplicată schema standard de reduceri a dozei pentru medicamentele chimioterapice.

Leucemie limfocitară cronică

Doza recomandată de Ruxience în asociere cu chimioterapie pentru pacienți netratați anterior și cei cu recăderi/refractari la tratament este de 375 mg/m² suprafață corporală administrată în ziua 0 a primului ciclu de tratament urmată de o doză de 500 mg/m² suprafață corporală administrată în ziua 1 a fiecărui ciclu ulterior, pentru 6 cicluri în total. Chimioterapia trebuie administrată după perfuzia cu Ruxience.

Poliartrită reumatoidă

Pacienții tratați cu Ruxience trebuie să primească un card de atenționare a pacientului la fiecare perfuzie.

O serie de tratament cu Ruxience constă în două perfuzii intravenoase de 1000 mg. Doza recomandată de Ruxience este de 1000 mg, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de a doua perfuzie intravenoasă de 1000 mg, după două săptămâni.

La 24 de săptămâni de la seria de tratament anterioară trebuie evaluat necesarul unor serii ulterioare. Repetarea tratamentului trebuie efectuată la acel moment dacă activitatea reziduală a bolii persistă, altfel repetarea tratamentului trebuie întârziată până când reappare activitatea bolii.

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, în general, în decurs de 16-24 săptămâni de la cura inițială de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată cu grijă la pacienții care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic în această perioadă.

Granulomatoză cu poliangeită (GPA) și poliangeită microscopică (MPA)

Pacienții tratați cu Ruxience trebuie să primească cardul de atenționare al pacientului la fiecare perfuzie.

Inducția remisiunii la adulți

Doza recomandată de Ruxience pentru inducția tratamentului de remisiune la pacienții adulți cu GPA și MPA este de 375 mg/m² suprafață corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă o dată pe săptămână, timp de 4 săptămâni (în total patru perfuzii).

Tratamentul de întreținere la adulți

După inducția remisiunii cu Ruxience, tratamentul de întreținere la pacienții adulți cu GPA și MPA nu trebuie inițiat la un interval mai scurt de 16 săptămâni după ultima perfuzie cu Ruxience.

După inducția remisiunii cu alte tratamente imunosupresoare standard, tratamentul de întreținere cu Ruxience trebuie inițiat în interval de 4 săptămâni de la obținerea remisiunii bolii.

Ruxience se va administra sub forma a două perfuzii de 500 mg pe cale intravenoasă separate printr-un interval de două săptămâni, ulterior administrându-se câte o perfuzie intravenos de 500 mg la intervale de 6 luni. Pacienților li se va administra Ruxience pe o perioadă de minimum 24 de luni după obținerea remisiunii (absența semnelor și simptomelor clinice). În cazul pacienților care pot fi expuși unui risc crescut de recurență a bolii, medicii trebuie să ia în considerare prelungirea duratei terapiei de întreținere cu Ruxience, până la 5 ani.

Pemfigus vulgar

Pacienții tratați cu Ruxience trebuie să primească un card de atenționare a pacientului la fiecare perfuzie.

Doza recomandată de Ruxience pentru tratamentul pemfigusului vulgar este de 1000 mg, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată la interval de două săptămâni de o a doua doză de 1000 mg în perfuzie administrate intravenos, în asociere cu glucocorticoizi în doze reduse progresiv.

Tratamentul de întreținere

La 12 și 18 luni și ulterior, la intervale de 6 luni sau în funcție de evaluarea clinică, dacă este necesar, se va administra o doză de întreținere de 500 mg intravenos.

Tratamentul recurențelor

În eventualitatea unei recurențe a bolii, pacienților li se poate administra o doză de 1000 mg intravenos. Profesionistul din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare, de asemenea, reluarea tratamentului cu glucocorticoizi sau creșterea dozei de glucocorticoid, pe baza unei evaluări clinice.

Perfuziile ulterioare nu trebuie administrate la interval mai scurt de 16 săptămâni după perfuzia anterioară.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Limfomul non-Hodgkin

La pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 18 ani cu DLBCL/BL/BAL/BLL, cu marker CD20 pozitiv, în stadiu avansat, netratat anterior, ar trebui să se folosească Ruxience în asociere cu chimioterapia sistemică pentru limfom Malin B (LMB) (vezi Tabelele 1 și 2). Doza recomandată de Ruxience este de 375 mg/m² suprafață corporală, administrat sub formă de perfuzie intravenoasă. Nu sunt necesare alte ajustări ale dozei de Ruxience decât pe baza suprafeței corporale.

Siguranța și eficacitatea Ruxience la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 18 ani nu au fost stabilite în alte indicații decât cele de DLBCL/BL/BAL/BLL, cu marker CD20 pozitiv, în stadiu avansat, netratat anterior. Sunt disponibile numai date limitate pentru pacienții cu vârsta sub 3 ani. Pentru informații suplimentare vezi pct. 5.1.

Ruxience nu trebuie administrat la pacienții copii și adolescenți de la naștere și până la < 6 luni cu limfom difuz cu celulă mare B, cu marker CD20 pozitiv (vezi pct. 5.1).

Tabel 1 Doze în cazul administrării Ruxience pentru pacienții copii și adolescenți cu limfom non-Hodgkin

| Ciclu | Ziua de tratament | Detalii privind administrarea |
|--|--|---|
| Pre-faza (COP) | Nu se administrează Ruxience | - |
| Ciclu de tratament de inducție 1 (COPDAM1) | Ziua -2 (corespunzătoare celei de-a 6-a zi a pre-fazei) Prima perfuzie de Ruxience | În timpul primului ciclu de tratament de inducție, se administrează prednison ca parte a ciclului de chimioterapie și trebuie să se administreze înainte de Ruxience. |
| | Ziua 1 A 2-a perfuzie de Ruxience | Ruxience se va administra în 48 de ore de la prima perfuzie de Ruxience. |
| Ciclu de tratament de inducție 2 (COPDAM2) | Ziua -2 A 3-a perfuzie de Ruxience | În timpul celui de-al doilea ciclu de tratament de inducție, nu se administrează prednison atunci când se administrează Ruxience. |
| | Ziua 1 A 4-a perfuzie de Ruxience | Ruxience se va administra în 48 de ore de la cea de-a treia perfuzie de Ruxience. |
| Ciclu de tratament de consolidare 1 (CYM/CYVE) | Ziua 1 A 5-a perfuzie de Ruxience | Nu se administrează prednison atunci când se administrează Ruxience. |
| Ciclu de tratament de consolidare 2 (CYM/CYVE) | Ziua 1 A 6-a perfuzie de Ruxience | Nu se administrează prednison atunci când se administrează Ruxience. |
| Ciclu de tratament de întreținere 1 (M1) | Ziua 25-28 a ciclului de tratament de consolidare 2 (CYVE) Nu se administrează Ruxience | Începe atunci când s-a restabilit numărul de celule din sângele periferic după ciclul de tratament de consolidare (CYVE) cu ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l și trombocite > 100 x 10 ⁹ /l |

| Ciclu | Ziua de tratament | Detalii privind administrarea |
|--|---|-------------------------------|
| Ciclu de tratament de întreținere 2 (M2) | Ziua a 28-a a ciclului de tratament de întreținere 1 (M1) Nu se administrează Ruxience | - |
| ANC = Numărul absolut de neutrofile; COP = Ciclofosamidă, Vincristină, Prednison; COPDAM = Ciclofosamidă, Vincristină, Prednisolon, Doxorubicină, Metotrexat; CYM = Citarabină (Aracitină, Ara-C), Metotrexat; CYVE = Citarabină (Aracitină, Ara-C), VEposide (VP16) | | |

Tabel 2 Planul de tratament pentru pacienții copii și adolescenți cu limfom non-Hodgkin: Chimioterapie administrată concomitent cu Ruxience

| Plan de tratament | Etapa pacientului | Detalii privind administrarea |
|---|--|---|
| Grupul B | Stadiul III cu nivel ridicat de LDH (> N x 2), SNC negativ stadiul IV | Pre-fază urmată de 4 cicluri: 2 cicluri de tratament de inducție (COPADM) cu HDMTX 3 g/m ² și 2 cicluri de tratament de consolidare (CYM) |
| Grupul C | Grupul C1: B-AL SNC negativ, stadiul IV și BAL SNC pozitiv și CSF negativ | Pre-fază urmată de 6 cicluri: 2 cicluri de tratament de inducție (COPADM) și HDMTX 8 g/m ² , 2 cicluri de tratament de consolidare (CYVE) și 2 cicluri de tratament de întreținere (M1 și M2) |
| | Grupul C3: BAL CSF pozitiv, CSF pozitiv stadiul IV | |
| Ciclurile consecutive trebuie administrate imediat ce se stabilizează numărul de celule sanguine și starea pacientului permite acest lucru, cu excepția ciclurilor de tratament de întreținere care se administrează la intervale de 28 de zile | | |
| BAL = leucemie Burkitt (leucemie acută cu celule B mature); CSF = Lichid cefalorahidian; SNC = Sistem Nervos Central; HDMTX = Metotrexat în doze mari; LDH = Lactat dehidrogenază | | |

Granulomatoză cu poliangeită (GPA) și poliangeită microscopică (MPA)

Inducția remisiunii

Doza recomandată de Ruxience pentru inducția tratamentului de remisiune la pacienții copii și adolescenți cu GPA sau MPA activă, severă, este de 375 mg/m² suprafața corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni.

Siguranța și eficacitatea rituximab la copii și adolescenți (cu vârsta ≥ 2 până la < 18 ani) nu au fost stabilite în alte indicații decât GPA sau MPA activă, severă.

Ruxience nu trebuie administrat pacienților cu GPA sau MPA activă, severă, cu vârste mai mici de 2 ani, întrucât există posibilitatea unui răspuns imun inadecvat la vaccinurile destinate prevenirii bolilor obișnuite ale copilăriei care pot fi prevenite prin vaccinare (de exemplu, rujeolă, oreion, rubeolă și poliomielită) (vezi pct. 5.1).

Pacienți vârstnici

Nu este necesară vreo ajustare a dozei la pacienții vârstnici (vârsta > 65 ani).

Mod de administrare

Soluția preparată de Ruxience trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă pe o linie venoasă specifică. Nu trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus.

Pacienții vor fi monitorizați cu atenție pentru a se depista instalarea sindromului de eliberare de citokine (vezi pct. 4.4). În cazul pacienților care prezintă manifestări ale unor reacții severe, în special

dispnee severă, bronhospasm sau hipoxie, perfuzia trebuie întreruptă imediat. Pacienții cu limfom non-Hodgkin trebuie apoi evaluați pentru depistarea dovezilor de sindrom de liză tumorală, incluzând teste de laborator adecvate și radiografii toracice pentru a se verifica existența unei infiltrări pulmonare. În cazul tuturor pacienților, perfuzia nu va fi reluată până la remisiunea completă a tuturor simptomelor și normalizarea valorilor testelor de laborator și rezultatelor radiografiei. În această etapă, perfuzia poate fi reluată cu cel mult jumătate din viteza anterioară. În cazul în care se manifestă aceleași reacții adverse grave, se va lua în considerare întreruperea tratamentului, pe baza evaluării individuale.

Reacțiile ușoare și moderate la perfuzie (IRR) (vezi pct. 4.8) răspund, în general, la reducerea vitezei de perfuzie. Viteza de perfuzie poate fi crescută după ameliorarea simptomelor.

Prima perfuzie

Viteza de perfuzie inițială recomandată este de 50 mg/oră; după primele 30 minute, aceasta poate fi crescută treptat cu câte 50 mg/oră, la intervale de 30 minute, până la maximum 400 mg/oră.

Perfuziile ulterioare

Toate indicațiile

Dozele ulterioare de Ruxience pot fi perfuzate inițial cu o viteză de 100 mg/oră și crescute apoi cu câte 100 mg/oră, la intervale de 30 minute, până la maximum 400 mg/oră.

Pacienții copii și adolescenți – limfom non-Hodgkin

Prima perfuzie

Viteza de perfuzie inițială recomandată este de 0,5 mg/kg/oră (maximum 50 mg/oră); aceasta poate fi crescută treptat cu câte 0,5 mg/kg/oră, la intervale de 30 minute, dacă nu apar reacții de hipersensibilitate sau reacții asociate perfuziei, până la maximum 400 mg/oră.

Perfuziile ulterioare

Dozele ulterioare de Ruxience pot fi perfuzate inițial cu o viteză de 1 mg/kg/oră (maximum 50 mg/oră); aceasta poate fi crescută treptat cu câte 1 mg/kg/oră la intervale de 30 minute până la maximum 400 mg/oră.

Doar poliartrită reumatoidă

Schemă de perfuzare alternativă, ulterioară, mai rapidă:

Dacă pacienții nu au avut o reacție gravă legată de perfuzie cu prima perfuzie sau următoarele perfuzii la o doză de 1000 mg Ruxience administrate conform schemei standard de perfuzare, poate fi administrată o perfuzie mai rapidă pentru a doua perfuzie sau următoarele perfuzii folosind aceeași concentrație ca în perfuziile anterioare (4 mg/ml la un volum de 250 ml). Începeți cu o rată de 250 mg/oră în primele 30 minute și apoi 600 mg/oră în următoarele 90 minute. Dacă este tolerată o perfuzare mai rapidă, această schemă de perfuzare poate fi utilizată la administrarea perfuziilor ulterioare.

Pacienților care suferă de boli cardiovasculare semnificative din punct de vedere clinic, inclusiv aritmii sau care au avut reacții anterioare grave legate de perfuzie la orice terapie biologică prealabilă sau la rituximab, nu trebuie să li se administreze perfuzia mai rapidă.

4.3 Contraindicații

Contraindicații pentru utilizarea în limfomul non-Hodgkin și leucemia limfocitară cronică

Hipersensibilitate la substanța activă sau la proteinele murine, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții severe, active (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu statusul imunitar sever afectat.

Contraindicații pentru utilizarea în poliartrita reumatoidă, granulomatoza cu poliangeită, poliangeita microscopică și pemfigus vulgar

Hipersensibilitate la substanța activă sau la proteinele murine, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții severe, active (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu statusul imunitar sever afectat.

Insuficiență cardiacă severă (clasa IV New York Heart Association) sau boală cardiacă necontrolată, severă (vezi pct. 4.4 pentru informații privind alte boli cardiovasculare).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și seria de fabricație a medicamentului administrat trebuie să fie înregistrate în mod clar.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă

Toți pacienții tratați cu Ruxience pentru poliartrită reumatoidă, GPA, MPA sau pemfigus vulgar trebuie să primească un card de atenționare a pacientului la fiecare perfuzie. Cardul de atenționare conține informații importante de siguranță pentru pacienți privind riscul potențial crescut de infecții, inclusiv leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).

Au fost raportate cazuri foarte rare de LMP letală ca urmare a utilizării rituximab. Pacienții trebuie să fie monitorizați la intervale regulate pentru orice simptom neurologic nou sau agravat sau semne care pot fi sugestive pentru LMP. Dacă este suspectată o LMP, doza ulterioară nu trebuie administrată până când LMP este exclusă. Medicul trebuie să evalueze pacientul pentru a determina dacă simptomele sunt sugestive pentru disfuncția neurologică și dacă sunt, trebuie văzut dacă aceste simptome sunt posibil sugestive pentru LMP. Efectuarea unui consult de către un neurolog trebuie considerată ca fiind indicată clinic.

Dacă există orice îndoială, trebuie luate în considerare noi evaluări, inclusiv investigare RMN preferabil cu contrast, testarea lichidului cefalorahidian (LCR) pentru ADN-ul virusului JC și evaluări neurologice repetate.

Medicul trebuie să fie atent în special la simptomele sugestive pentru LMP pe care pacientul ar putea să nu le observe (de exemplu simptome cognitive, neurologice sau psihice). Pacienții trebuie, de asemenea, sfătuiți să își informeze despre tratamentul lor partenerii sau persoanele care îi îngrijesc, întrucât aceștia pot observa simptome de care pacientul nu este conștient.

Dacă un pacient manifestă LMP, tratamentul cu Ruxience trebuie întrerupt permanent.

După reechilibrarea imunitară la pacienții imunocompromiși cu LMP, a fost observată o stabilizare sau îmbunătățirea stării pacienților. Rămâne necunoscut dacă descoperirea precoce a LMP sau suspendarea terapiei de rituximab poate duce la stabilizare similară sau rezultat îmbunătățit.

Limfom non-Hodgkin și leucemie limfocitară cronică

Reacții legate de perfuzie

Tratamentul cu rituximab este asociat cu apariția de reacții legate de administrare/perfuzie care pot fi legate de eliberarea de citokine și/sau alți mediatori chimici. Este posibil ca sindromul de eliberare de citokine să nu poată fi deosebit din punct de vedere clinic de reacțiile de hipersensibilitate acută.

Acest grup de reacții care include sindromul de eliberare de citokine, sindromul de liză tumorală și reacții anafilactice și de hipersensibilitate, este descris mai jos.

În perioada ulterioară punerii pe piață a formei farmaceutice cu administrare intravenoasă a rituximab, au fost raportate reacții severe legate de perfuzie cu evoluție letală, cu un interval de debut variind de la 30 minute la 2 ore de la începerea primei perfuzii de rituximab administrat intravenos. Ele au fost caracterizate de evenimente pulmonare și în unele cazuri, au inclus liză tumorală rapidă și caracteristici ale sindromului de liză tumorală, la care se adaugă febră, frisoane, rigiditate, hipotensiune arterială, urticarie, angioedem și alte simptome (vezi pct. 4.8).

Sindromul sever de eliberare de citokine se caracterizează prin dispnee marcată, adesea însoțită de bronhospasm și hipoxie la care se adaugă febră, frisoane, rigiditate, urticarie și angioedem. Acest sindrom poate fi asociat cu unele caracteristici ale sindromului de liză tumorală ca de exemplu hiperuricemie, hiperkaliemie, hipocalcemie, hiperfosfatemie, insuficiență renală acută, creșterea lactat dehidrogenazei (LDH) și poate fi asociat cu insuficiență respiratorie acută și deces. Insuficiența respiratorie acută poate fi însoțită de evenimente precum infiltrația interstițială pulmonară sau edem, vizibile la radiografia toracică. Acest sindrom se manifestă adesea în interval de una sau două ore de la începerea primei perfuzii. Pacienții cu insuficiență respiratorie în antecedente sau cei cu infiltrație tumorală pulmonară pot prezenta un risc crescut și trebuie tratați cu o atenție deosebită. În cazul pacienților care dezvoltă un sindrom sever de eliberare de citokine, se va întrerupe imediat perfuzia (vezi pct. 4.2) și se va administra un tratament simptomatic intensiv. Dat fiind faptul că ameliorarea inițială a simptomelor clinice poate fi urmată de o deteriorare, pacienții trebuie atent monitorizați până când sindromul de liză tumorală și infiltrarea pulmonară se vor stabiliza sau vor dispărea. Tratamentul ulterior al pacienților după remisiunea completă a semnelor și simptomelor a avut rareori ca rezultat repetarea sindromului sever de eliberare de citokine.

Pacienții cu o încărcătură tumorală mare sau cu un număr mare de celule maligne circulante ($\geq 25 \times 10^9/l$), cum sunt pacienții cu LLC, care în mod special prezintă un risc mai mare de manifestare a unui sindrom sever de eliberare de citokine, trebuie să fie tratați cu maximă prudență. Acești pacienți trebuie să fie monitorizați foarte atent pe tot parcursul primei perfuzii. La acești pacienți se va avea în vedere utilizarea unei viteze reduse a perfuziei la prima administrare sau o împărțire a dozei pe durata a două zile în timpul primului ciclu și pentru orice cicluri ulterioare dacă numărul de limfocite este încă $> 25 \times 10^9/l$.

La 77% dintre pacienții tratați cu rituximab au fost observate reacții adverse legate de administrarea perfuziei de toate tipurile (inclusiv sindromul de eliberare de citokine însoțit de hipotensiune arterială și bronhospasm la 10% dintre pacienți) (vezi pct. 4.8). Aceste simptome sunt în general reversibile ca urmare a întreruperii perfuziei cu rituximab și administrării unui antipiretic, a unui antihistaminic și ocazional a oxigenului, a unei soluții saline administrate intravenos sau a unor bronhodilatatoare și glucocorticoizi, dacă este necesar. Pentru reacțiile severe se vor consulta datele de mai sus referitoare la sindromul de eliberare de citokine.

Au fost raportate reacții anafilactice și alte reacții de hipersensibilitate, ca urmare a administrării intravenoase de proteine. Spre deosebire de sindromul de eliberare de citokine, reacțiile de hipersensibilitate apar, de obicei, la câteva minute de la debutul perfuziei. Medicația pentru tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate, de exemplu, epinefrină (adrenalină), antihistaminice și

glucocorticoizi, trebuie să se afle la îndemâna medicului pentru a fi utilizată imediat în cazul apariției unei reacții alergice în timpul administrării rituximab. Manifestările clinice ale anafilaxiei pot fi similare celor ale sindromului de eliberare de citokine (descriș mai sus). Reacțiile atribuite hipersensibilității au fost constatate mai rar decât cele atribuite eliberării de citokine.

Reacții suplimentare raportate în unele cazuri au fost infarct miocardic, fibrilație atrială, edem pulmonar și trombocitopenie acută reversibilă.

Întrucât în decursul administrării rituximab poate să apară hipotensiune arterială, se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu antihipertensive cu 12 ore înainte de începerea administrării medicamentului.

Tulburări cardiace

La pacienții tratați cu rituximab au fost semnalate episoade de angină pectorală, aritmii cardiace cum sunt flutterul atrial și fibrilația atrială, insuficiență cardiacă și/sau infarct miocardic. De aceea, pacienții cu antecedente de boli cardiace și/sau chimioterapie cardiotoxică trebuie atent monitorizați.

Toxicitate hematologică

Deși rituximab în monoterapie nu are potențial mielosupresiv, se va acorda o atenție deosebită atunci când se preconizează administrarea tratamentului unor pacienți la care numărul neutrofilelor este $< 1,5 \times 10^9/l$ și/sau numărul trombocitelor este $< 75 \times 10^9/l$, întrucât experiența clinică referitoare la această categorie de pacienți este limitată. Rituximab a fost utilizat pentru tratamentul a 21 pacienți care au fost supuși transplantului autolog de măduvă osoasă și la alte grupuri de risc cu funcție medulară presupus redusă, fără a se constata mielotoxicitate.

În timpul terapiei cu Ruxience trebuie să se monitorizeze regulat hemograma completă, inclusiv verificarea numărului neutrofilelor și trombocitelor.

Infecții

În timpul tratamentului cu rituximab se pot produce infecții serioase, inclusiv letale (vezi pct. 4.8). Ruxience nu trebuie administrat la pacienții cu o infecție activă, severă (de exemplu tuberculoză, sepsis și infecții oportuniste, vezi pct. 4.3).

Medicii trebuie să fie precauți la inițierea tratamentului cu Ruxience la pacienții cu antecedente de infecții cronice sau recurente sau cu afecțiuni asociate care pot predispuce ulterior pacienții la infecții grave (vezi pct. 4.8).

La subiecții aflați în tratament cu medicamentul rituximab, s-au raportat cazuri de reactivare a hepatitei B, inclusiv hepatită fulminantă finalizată cu deces. Totodată, majoritatea subiecților erau expuși și la chimioterapie citotoxică. Informații limitate provenite dintr-un studiu clinic efectuat la pacienți cu LLC refractară/cu recăderi sugerează că tratamentul cu rituximab poate avea drept efect și înrăutățirea rezultatului infecțiilor primare cu virusul hepatitei B. Înainte de inițierea tratamentului cu medicamentul Ruxience, toți pacienții trebuie supuși testelor de depistare a virusului hepatitei B (VHB), dintre care cel puțin statusul AgHBs și statusul Ac anti-HBc. Acestea se pot completa cu teste corespunzătoare altor markeri conform ghidurilor locale. Pacienții cu forma activă a hepatitei B nu trebuie tratați cu medicamentul Ruxience. Pacienții la care s-a depistat serologie pozitivă a hepatitei B (AgHBs sau Ac anti-HBc) trebuie consultați de către specialiști în boli hepatice înainte de a începe tratamentul și trebuie să fie monitorizați și controlați conform standardelor medicale locale pentru a preveni reactivarea hepatitei B.

Au fost raportate cazuri foarte rare de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) în timpul utilizării după punerea pe piață a rituximab în LNH și LLC (vezi pct. 4.8). Majoritatea pacienților au primit rituximab în asociere cu chimioterapie sau ca parte a unui transplant hematopoietic de celule stem.

Imunizări

Siguranța imunizării cu vaccinuri virale vii atenuate după tratamentul cu rituximab nu a fost studiată pentru pacienții cu LNH și LLC, de aceea vaccinurile virale vii nu sunt recomandate. Pacienții tratați cu Ruxience pot primi vaccinuri inactivate; totuși, cu vaccinurile inactivate, ratele de răspuns pot fi scăzute. Într-un studiu nerandomizat, pacienții adulți cu LNH cu grad scăzut cu recădere care au primit rituximab în monoterapie când au fost comparați cu grupurile de control cu voluntari sănătoși netratați, au avut o rată de răspuns mai scăzută la vaccinarea rapel antitetanic (16% vs. 81%) și la neoantigenul Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4% vs. 76% la o determinare de > 2 ori mai mare a titrului de anticorpi). Pentru pacienții cu LLC sunt presupuse rezultate similare luând în considerare asemănările dintre cele două afecțiuni, dar aceasta nu a fost investigată în studii clinice.

Media titrurilor de anticorpi împotriva unui grup de antigene (*Streptococcus pneumoniae*, virus gripal A, parotidită epidemică, rușeolă, varicelă) înainte de tratament s-a menținut pentru o perioadă de cel puțin 6 luni după tratamentul cu rituximab.

Afecțiuni cutanate

Au fost raportate afecțiuni cutanate severe, cum sunt necroliza epidermică toxică (sindromul Lyell) și sindromul Stevens-Johnson, unele cu evoluție letală (vezi pct.4.8). În cazul în care apare un astfel de eveniment, suspectat a fi asociat cu administrarea rituximab, tratamentul trebuie întrerupt permanent.

Copii și adolescenți

Sunt disponibile numai date limitate pentru pacienții cu vârsta sub 3 ani. Pentru informații suplimentare vezi pct. 5.1.

Poliartrită reumatoidă, granulomatoză cu poliangeită (GPA) și poliangeită microscopică (MPA) și pemfigus vulgar

Populația cu poliartrită reumatoidă care nu a fost tratată cu metotrexat (MTX)

La pacienții care nu au fost tratați cu MTX nu este recomandată administrarea de rituximab deoarece nu a fost stabilită o relație beneficiu-risc favorabilă.

Reacții legate de perfuzie

Tratamentul cu rituximab este asociat cu reacții legate de perfuzie (IRR), ce pot fi asociate cu eliberarea de citokine și/sau alți mediatori chimici.

După punerea pe piață a medicamentului au fost raportate la pacienți cu poliartrită reumatoidă IRR severe, finalizate cu deces. În poliartrita reumatoidă, majoritatea evenimentelor legate de perfuzie raportate în studiile clinice au fost de severitate ușoară până la moderată. Cele mai frecvente simptome au fost reacțiile alergice cum ar fi cefalee, prurit, iritație faringiană, hiperemie facială, erupție cutanată, urticarie, hipertensiune și pirexie. În general, proporția pacienților care au prezentat orice reacție determinată de perfuzie a fost mai mare după prima perfuzie decât după următoarea perfuzie a oricărei serii de tratament. Incidența IRR a scăzut cu următoarele serii de tratament (vezi pct. 4.8). Reacțiile raportate au fost, de obicei, reversibile la reducerea vitezei de perfuzare sau a întreruperii perfuziei de rituximab și administrarea unui antipiretic, a unui antihistaminic și ocazional, a oxigenului, a unei soluții saline administrată intravenos sau a unor bronhodilatatoare și glucocorticoizi, dacă este necesar. Pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente și cei care au prezentat anterior reacții adverse cardiopulmonare trebuie atent monitorizați. În funcție de severitatea IRR și de măsurile ce trebuie luate, tratamentul cu Ruxience trebuie întrerupt temporar sau permanent. În cele mai multe cazuri, perfuzia poate fi reluată cu o viteză redusă cu 50% (de exemplu, de la 100 mg/oră la 50 mg/oră), după remiterea completă a simptomelor.

Medicația pentru tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate, de exemplu, epinefrină (adrenalină), antihistaminice și glucocorticoizi, trebuie să fie la îndemâna medicului pentru a fi utilizată imediat în cazul unor asemenea manifestări, în timpul administrării Ruxience.

Nu sunt disponibile date privind siguranța administrării rituximab la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată (NYHA, clasa III) sau boală cardiovasculară necontrolată, severă. La pacienții tratați cu rituximab s-a observat că afecțiunile cardiace ischemice preexistente devin simptomatice, cum ar fi angina pectorală și, de asemenea, s-au observat fibrilație atrială și flutter. Ca urmare, la pacienții cu antecedente cardiace cunoscute și la cei care au prezentat anterior reacții adverse cardiopulmonare, riscul complicațiilor cardiovasculare ca urmare a reacțiilor legate de perfuzie trebuie luat în considerare înainte de inițierea tratamentului cu Ruxience și pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul administrării. Deoarece hipotensiunea poate apărea în timpul perfuziei cu rituximab, trebuie luată în considerare întreruperea medicamentelor antihipertensive timp de 12 ore înainte de perfuzia cu Ruxience.

IRR la pacienții cu GPA, MPA și pemfigus vulgar au fost în concordanță cu cele observate în studiile clinice la pacienții cu poliartrită reumatoidă și după punerea pe piață a medicamentului (vezi pct. 4.8).

Tulburări cardiace

La pacienții tratați cu rituximab au fost semnalate episoade de angină pectorală, aritmii cardiace cum sunt flutterul atrial și fibrilația atrială, insuficiență cardiacă și/sau infarct miocardic. De aceea, pacienții cu antecedente de boli cardiace trebuie atent monitorizați (vezi Reacții legate de perfuzie, de mai sus).

Infecții

Pe baza mecanismului de acțiune al rituximab și cunoscând faptul că celulele B joacă un rol important în menținerea unui răspuns imun normal, pacienții prezintă un risc crescut de infecții după tratamentul cu rituximab (vezi pct.5.1). În timpul tratamentului cu rituximab pot apărea infecții grave, inclusiv letale (vezi pct. 4.8). Ruxience nu se administrează la pacienții cu infecții severe, active (de exemplu tuberculoză, infecții oportuniste și sepsis, vezi pct. 4.3) sau la pacienții sever imunocompromiși (de exemplu, în cazurile în care valorile CD4 sau CD8 sunt foarte scăzute). Medicii trebuie să fie precauți la inițierea tratamentului cu rituximab la pacienții cu antecedente de infecții cronice sau recurente sau cu afecțiuni asociate care pot predispuce ulterior pacienții la infecții grave, de exemplu, hipogamaglobulinemia (vezi pct. 4.8). Se recomandă determinarea valorilor imunoglobulinelor înainte de inițierea tratamentului cu Ruxience.

Pacienții care raportează semne și simptome de infecție după terapia cu Ruxience trebuie evaluați cu promptitudine și tratați corespunzător. Înainte de administrarea unei cure ulterioare de Ruxience, pacienții trebuie reevaluați pentru identificarea oricărui risc potențial de infecții.

Au fost raportate cazuri foarte rare de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) letală ca urmare a utilizării rituximab pentru tratamentul poliartritei reumatoide și afecțiunilor autoimune, incluzând lupusul eritematos sistemic (LES) și vasculita.

Infecții cu hepatita B

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, GPA și MPA cărora li se administrează rituximab au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B, incluzând cazuri cu rezultat letal.

Înainte de inițierea tratamentului cu medicamentul Ruxience, toți pacienții trebuie supuși testelor de depistare a virusului hepatitei B (VHB), dintre care cel puțin statusul AgHBs și statusul Ac anti-HBc. Acestea se pot completa cu teste corespunzătoare altor markeri conform ghidurilor locale. Pacienții cu forma activă a hepatitei B nu trebuie tratați cu medicamentul rituximab. Pacienții la care s-a depistat serologie pozitivă a hepatitei B (AgHBs sau Ac anti-HBc) trebuie consultați de către specialiști în boli hepatice înainte de a începe tratamentul și trebuie să fie monitorizați și controlați conform standardelor medicale locale pentru a preveni reactivarea hepatitei B.

Neutropenie cu debut întârziat

Înainte de fiecare serie de tratament cu Ruxience, în mod regulat până la 6 luni după întreruperea tratamentului și la apariția semnelor sau simptomelor de infecție, trebuie măsurate valorile neutrofilelor din sânge (vezi pct. 4.8).

Afecțiuni cutanate

Au fost raportate afecțiuni cutanate severe, cum sunt necroliza epidermică toxică (sindromul Lyell) și sindromul Stevens-Johnson, unele cu evoluție letală (vezi pct. 4.8). În cazul în care apare un astfel de eveniment, suspectat a fi asociat cu administrarea Ruxience, tratamentul trebuie întrerupt permanent.

Imunizare

Înainte de tratamentul cu Ruxience, medicii trebuie să reevalueze statusul vaccinării pacienților și pacienții trebuie să fie aduși la zi, dacă este posibil, cu toate imunizările care sunt în acord cu ghidurile curente de imunizare. Vaccinarea trebuie încheiată cu cel puțin 4 săptămâni înainte de prima administrare de Ruxience.

Siguranța imunizării cu vaccinuri virale vii atenuate după tratamentul cu rituximab nu a fost studiată. De aceea, vaccinarea cu vaccinuri virale vii atenuate nu este recomandată în timpul terapiei cu Ruxience sau în timpul depleției de celule B periferice.

Pacienții tratați cu Ruxience pot primi vaccinuri inactivate; totuși, ratele de răspuns cu vaccinuri inactivate pot fi scăzute. Într-un studiu clinic randomizat, pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu rituximab și metotrexat au avut rate de răspuns comparabile la rapelul antitetanic (39% vs. 42%), rate scăzute la vaccinul pneumococic polizaharidic (43% vs. 82% la cel puțin 2 serotipuri de anticorpi pneumococici) și neoantigenul KLH (47% vs. 93%), administrate la 6 luni după tratamentul cu rituximab, comparativ cu pacienții care au primit numai metotrexat. Dacă sunt necesare vaccinuri inactivate în timpul terapiei cu rituximab, acestea trebuie finalizate cu cel puțin 4 săptămâni înainte de începerea următoarei cure de rituximab.

În experiența globală de tratament repetat cu rituximab pe durata unui an în poliartrita reumatoidă, proporțiile de pacienți cu titruri pozitive de anticorpi împotriva *S. pneumoniae*, gripei, ruzelei, varicelei și tetanosului toxoid au fost în general similare cu proporțiile la momentul inițial.

Utilizarea concomitentă/secvențială a altor DMARD în poliartrita reumatoidă

Utilizarea concomitentă de Ruxience și medicații antireumatice, altele decât cele specificate în indicațiile și dozele pentru poliartrita reumatoidă, nu este recomandată.

Nu există date suficiente din studiile clinice pentru o evaluare completă a siguranței utilizării secvențiale a altor DMARD (inclusiv inhibitori TNF și alte medicamente biologice) după terapia cu rituximab (vezi pct. 4.5). Datele disponibile indică faptul că rata infecțiilor relevante clinic este neschimbată când aceste terapii sunt utilizate la pacienții tratați anterior cu rituximab, totuși pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea semnelor de infecție, dacă se administrează agenți biologici și/sau DMARD după terapia cu rituximab.

Malignitate

Imunomodulatoarele pot crește riscul de malignitate. Cu toate acestea, datele disponibile nu sugerează un risc crescut de malignitate pentru rituximab, utilizat în indicațiile afecțiunilor autoimune dincolo de cel asociat deja cu afecțiunea autoimună asociată.

Excipienți

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză, adică este practic „fără sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În prezent, există date limitate referitoare la posibile interacțiuni medicamentoase ale rituximab.

La pacienții cu LLC, administrarea concomitentă cu rituximab nu pare a avea efect asupra farmacocineticii fludarabinei sau ciclofosfamidei. În plus, nu a existat niciun efect aparent al fludarabinei și ciclofosfamidei asupra farmacocineticii rituximab.

Administrarea concomitentă cu metotrexat nu are efect asupra farmacocineticii rituximab la pacienții cu poliartrită reumatoidă.

Pacienții cu titruri de anticorpi umani anti-șoarece (HAMA) sau anticorpi anti-medicament (ADA) pot dezvolta reacții alergice sau de hipersensibilitate atunci când li se administrează alți anticorpi monoclonali pentru diagnostic sau tratament.

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, 283 pacienți au primit ulterior terapie cu un DMARD biologic după terapia cu rituximab. La acești pacienți rata infecțiilor clinic relevante în timpul terapiei cu rituximab a fost de 6,01 din 100 pacienți pe an, comparativ cu 4,97 din 100 pacienți pe an după terapia cu un DMARD biologic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Datorită timpului mare de retenție a rituximab la pacienții cu depleție a celulelor B, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 12 luni după tratamentul cu Ruxience.

Sarcina

Este cunoscut faptul că imunoglobulinele IgG traversează bariera fetoplacentară.

Numărul de celule B la nou-născuții umani, după expunerea maternă la rituximab, nu a fost analizat în studiile clinice. Deși nu există date adecvate și bine controlate din studii la femei gravide, totuși, au fost raportate depleția tranzitorie a celulelor B și limfocitopenie la unii sugari ai căror mame au fost expuse la rituximab în timpul sarcinii. Efecte similare au fost observate în studiile la animale (vezi pct.5.3). Din aceste motive, Ruxience nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiile posibile justifică riscul potențial.

Alăptarea

Datele limitate privind excreția rituximabului în laptele matern sugerează concentrații foarte scăzute de rituximab în lapte (doza relativă la sugar mai mică de 0,4%). Puține cazuri de monitorizare a sugarilor alăptați descriu creșterea și dezvoltarea normală până la 2 ani. Cu toate acestea, deoarece aceste date sunt limitate și rezultatele pe termen lung ale sugarilor alăptați rămân necunoscute, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu rituximab și în mod optim timp de 6 luni după încheierea tratamentului cu rituximab.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au relevat efecte negative ale rituximab asupra organelor de reproducere.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele rituximab asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, deși activitatea farmacologică și reacțiile adverse constatate până în prezent sugerează faptul că rituximab nu ar avea vreo influență sau ar avea o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Experiența din limfomul non-Hodgkin și leucemia limfocitară cronică, la pacienții adulți

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță pentru rituximab în limfomul non-Hodgkin și leucemia limfocitară cronică se bazează pe datele pacienților din studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață. Acești pacienți au fost tratați fie cu rituximab în monoterapie (ca terapie de inducție sau terapie de întreținere după terapia de inducție) sau în asociere cu chimioterapie.

Cele mai frecvente reacții adverse (RA) observate la pacienții tratați cu rituximab au fost IRR care au apărut la majoritatea pacienților în timpul primei perfuzii. Incidența simptomelor legate de perfuzie scade substanțial cu perfuziile ulterioare și este mai mică de 1% după opt doze de rituximab.

În timpul studiilor clinice, evenimentele infecțioase (predominant bacteriene și virale) au apărut la aproximativ 30-55% dintre pacienții cu LNH și la 30-50% dintre pacienții cu LLC.

Cele mai frecvent raportate sau observate reacții adverse grave au fost:

- IRR (incluzând sindromul de eliberare de citokine, sindromul de liză tumorală), vezi pct. 4.4.
- Infecțiile, vezi pct. 4.4.
- Evenimentele cardiovasculare, vezi pct. 4.4.

Alte RA grave raportate au inclus reactivarea hepatitei B și LMP (vezi pct. 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvențele RA raportate la rituximab în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie sunt listate în Tabelul 3. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul oricărui grup de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

RA identificate numai în timpul perioadei ulterioare punerii pe piață și pentru care frecvența nu a putut fi estimată sunt enumerate sub “cu frecvență necunoscută”.

Tabel 3 RA raportate în studiile clinice sau în timpul perioadei ulterioare punerii pe piață la pacienții cu LNH și LLC tratați cu rituximab în monoterapie/întreținere sau în asociere cu chimioterapie

| Clasa MedDRA de aparate, sisteme și organe | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Foarte rare | Frecvență necunoscută |
|--|---|--|---------------------|--|-------------|-----------------------|
| Infecții și infestări | infecții bacteriene, infecții virale, +bronșite | sepsis, +pneumonie, +infecție febrilă, +herpes zoster, +infecții ale tractului respirator, infecții fungice, infecții de etiologie necunoscută, +bronșite acute, +sinuzite, hepatită B ¹ | | infecții virale grave ² Pneumocystis jirovecii | LMP | |

| Clasa MedDRA de aparate, sisteme și organe | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Foarte rare | Frecvență necunoscută |
|---|---|---|--|--|---|---|
| Tulburări hematologice și limfatice | neutropenie, leucopenie, +neutropenie febrilă, +trombocitopenie | anemie, +pancitopenie, +granulocitopenie | tulburări de coagulare, anemie aplastică, anemie hemolitică, limfadenopatie | | creșterea tranzitorie a valorilor serice de IgM ³ | neutropenie tardivă ³ |
| Tulburări ale sistemului imunitar | reații legate de perfuzie ⁴ , angioedem | hipersensibilitate | | anafilaxie | sindrom de liză tumorală, sindrom de eliberare de citokine ⁴ , boala serului | trombocitopenie reversibilă acută legată de perfuzie ⁴ |
| Tulburări metabolice și de nutriție | | hiperglicemie, scădere în greutate, edem periferic, edem facial, creșterea valorilor LDH, hipocalcemie | | | | |
| Tulburări psihice | | | depresie, nervozitate | | | |
| Tulburări ale sistemului nervos | | parestezie, hipoestezie, agitație, insomnie, vasodilatație, amețeli, anxietate | disgeuzie | | neuropatie periferică, paralizia nervului facial ⁵ | neuropatie cerebrală, pierderea altor simțuri ⁵ |
| Tulburări oculare | | tulburări de lacrimație, conjunctivită | | | pierdere severă a vederii ⁵ | |
| Tulburări acustice și vestibulare | | tinitus, otalgie | | | | pierderea auzului ⁵ |
| Tulburări cardiace | | +infarct miocardic ^{4 și 6} , aritmie, +fibrilație atrială, tahicardie, +tulburări cardiace | +insuficiență ventriculară stângă, +tahicardie supraventriculară, +tahicardie ventriculară, +angină pectorală, +ischemie miocardică, bradicardie | tulburări cardiace grave ^{4 și 6} | insuficiență cardiacă ^{4 și 6} | |
| Tulburări vasculare | | hipertensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială | | | vasculită (predominant cutanată), vasculită leucocitoclastică | |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | | bronhospasm ⁴ , tulburări respiratorii, dureri toracice, dispnee, intensificarea tusei, rinită | astm bronșic, bronșiolită obliterantă, tulburări pulmonare, hipoxie | afecțiuni pulmonară interstițială ⁷ | insuficiență respiratorie ⁴ | infiltrate pulmonare |
| Tulburări gastro-intestinale | greață | vărsături, diaree, dureri abdominale, disfagie, stomatită, constipație, dispepsie, anorexie, iritație | distensie abdominală | | perforație gastro-intestinală ⁷ | |

| Clasa MedDRA de aparate, sisteme și organe | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Foarte rare | Frecvență necunoscută |
|---|-------------------------------------|---|-----------------------------|------|--|-----------------------|
| | | faringiană | | | | |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | prurit, erupție cutanată, +alopecie | urticarie, transpirații, transpirații nocturne, +afecțiuni cutanate | | | afecțiuni cutanate buloase severe, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell) ⁷ | |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | | hipertonie, mialgie, artralgie, dorsalgii, dureri cervicale, durere | | | | |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | | | | | insuficiență renală ⁴ | |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | febră, frison, astenie, cefalee | durere la nivelul tumorii, hiperemie facială, stare generală de rău, sindrom pseudo-gripal, +oboseală, +frison, +insuficiență multiplă de organe ⁴ | durere la locul de perfuzie | | | |
| Investigații diagnostice | scăderea valorilor IgG | | | | | |
| <p>Pentru fiecare termen, calcularea frecvenței s-a bazat pe reacțiile de toate gradele (de la ușoare la severe), cu excepția termenilor marcați cu "+" pentru care calcularea frecvenței s-a bazat numai pe reacțiile severe (\geq grad 3 NCI criterii comune de toxicitate). Au fost raportate numai reacțiile cu cea mai mare frecvență din studiile clinice.</p> <p>¹ include reactivări și infecții primare; frecvența s-a bazat pe schema R-FC în LLC cu recăderi/refractoră</p> <p>² vezi de asemenea pct. infecții de mai jos</p> <p>³ vezi de asemenea pct. reacții adverse hematologice de mai jos</p> <p>⁴ vezi de asemenea pct. reacții legate de perfuzie de mai jos. Rar au fost raportate cazuri letale.</p> <p>⁵ semne și simptome ale neuropatiei cerebrale apărute la momente diferite până la câteva luni după terminarea terapiei cu rituximab.</p> <p>⁶ observate în principal la pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente și/sau chimioterapie cardiotoxică și au fost asociate mai ales cu reacțiile legate de perfuzie</p> <p>⁷ include cazuri letale</p> | | | | | | |

Următorii termeni au fost raportați ca evenimente adverse în timpul studiilor clinice, totuși, au fost raportați cu o incidență similară sau mai scăzută în brațele cu rituximab comparativ cu brațele de control: hematotoxicitate, infecție neutropenică, infecția tractului urinar, tulburări senzoriale, pirexie.

Semne și simptome sugestive unei reacții legate de perfuzie au fost raportate la mai mult de 50% dintre pacienții din studiile clinice și au fost predominant observate în timpul primei perfuzii, de obicei în primele două ore. Aceste simptome au cuprins în principal febră, frisoane, rigiditate. Alte simptome au inclus hiperemie facială, angioedem, bronhospasm, vărsături, greață, urticarie/erupție cutanată, fatigabilitate, cefalee, iritație faringiană, rinită, prurit, durere, tahicardie, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, dispnee, dispensie, astenie și aspecte ale sindromului de liză tumorală. Reacții grave legate de perfuzie (cum ar fi bronhospasm, hipotensiune arterială) au apărut la până la 12% dintre cazuri.

Reacții suplimentare raportate în unele cazuri au fost infarct miocardic, fibrilație atrială, edem pulmonar și trombocitopenie acută reversibilă. Agravarea afecțiunilor cardiace preexistente, ca de exemplu angina pectorală sau insuficiența cardiacă congestivă sau tulburări cardiace grave (insuficiență cardiacă, infarct miocardic, fibrilație atrială), edemul pulmonar, insuficiență multiplă de organe, sindromul de liză tumorală, sindromul de eliberare de citokine, insuficiența renală și

insuficiența respiratorie au fost raportate cu frecvență mai mică sau necunoscută. Incidența simptomelor legate de perfuzie a scăzut substanțial cu perfuziile ulterioare și apare la < 1% dintre pacienți până la ciclul opt de terapie cu rituximab.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții

Rituximab a indus scăderea numărului celulelor B la 70-80% din pacienți, dar a fost asociată cu o scădere a nivelului imunoglobulinelor serice doar la un număr mic de pacienți.

Infecții localizate cu candida și Herpes zoster au fost raportate cu o incidență mai mare în brațul care conține rituximab din studiile randomizate. Infecții grave au fost raportate la aproximativ 4% dintre pacienți tratați cu rituximab în monoterapie. Frecvențe mai mari de infecții generale, inclusiv infecții de grad 3 sau 4, au fost observate în timpul tratamentului de întreținere cu rituximab de până la 2 ani comparativ cu observația. În decursul unei perioade de tratament de 2 ani, nu s-a raportat o toxicitate cumulativă în ceea ce privește infecțiile. În plus, alte infecții virale grave, fie noi, reactivate sau agravate, dintre care unele au fost letale, au fost raportate în timpul tratamentului cu rituximab. Majoritatea pacienților au fost tratați cu rituximab în asociere cu chimioterapie sau ca parte a unui transplant hematopoietic de celule stem. Exemple de aceste infecții virale grave sunt infecțiile determinate de virusuri herpetice (Citomegalovirus, Virus Varicelo-Zosterian și Virus Herpes Simplex), virusul JC (leocoencefalopatia multifocală progresivă (LMP)) și virusul hepatitic C. În studiile clinice au fost raportate, de asemenea, cazuri de LMP letală apărută după progresia bolii și repetarea tratamentului. Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B, majoritatea acestora fiind la pacienții la care s-a administrat rituximab în asociere cu chimioterapie citotoxică. La pacienții cu LLC cu recăderi/refractoră, incidența infecției cu virus hepatic B grad 3/4 (reactivare și infecție primară) a fost de 2% pentru R-FC vs. 0% pentru FC. La pacienții expuși la rituximab cu sarcom Kaposi preexistent s-a observat progresia sarcomului Kaposi. Aceste cazuri au apărut în indicații neaprobate și majoritatea pacienților erau HIV pozitivi.

Reacții adverse hematologice

În studiile clinice cu rituximab în monoterapie administrat pentru 4 săptămâni, afectările hematologice au apărut la un număr mic de pacienți și au fost în general ușoare și reversibile. Neutropenie severă (grad 3/4) a fost raportată la 4,2% din numărul pacienților, anemie severă a fost raportată la 1,1% dintre pacienți și trombocitopenie severă a fost raportată la 1,7% dintre pacienți. În timpul terapiei de întreținere cu rituximab de până la 2 ani, leucopenia (5% vs. 2%, grad 3/4) și neutropenia (10% vs. 4%, grad 3/4) au fost raportate cu o incidență mai mare comparativ cu observația. Incidența trombocitopeniei a fost scăzută (< 1%, grad 3/4) și nu au fost diferențe între brațele de studiu. În timpul curei de tratament în studiile cu rituximab în asociere cu chimioterapie, leucopenia grad 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% în LLC netratată anterior), pancitopenia (R-FC 3% vs. FC 1% în LLC netratată anterior) au fost obișnuit raportate cu o frecvență mai mare comparativ cu chimioterapia singură. Totuși, incidența mai mare a neutropeniei la pacienții tratați cu rituximab și chimioterapie nu a fost asociată cu o incidență mai mare a infecțiilor și infestărilor comparativ cu pacienții tratați numai cu chimioterapie. Studiile în LLC netratată anterior și cu recăderi/refractoră au stabilit că până la 25% dintre pacienții tratați cu R-FC au prezentat neutropenie prelungită (definită ca numărul neutrofilelor care rămâne sub $1 \times 10^9/l$ între zilele 24 și 42 după ultima doză) sau apărută cu un debut întârziat (definită ca numărul neutrofilelor sub $1 \times 10^9/l$ la mai mult de 42 zile după ultima doză la pacienții fără antecedente de neutropenie prelungită sau care s-au recuperat înainte de ziua 42) după tratamentul cu rituximab plus FC. Nu au fost diferențe raportate pentru incidența anemiei. Au fost raportate unele cazuri de neutropenie tardivă apărută la mai mult de patru săptămâni după ultima perfuzie de rituximab. În studiile clinice de primă linie în LLC, pacienții cu stadiul C Binet au avut mai multe reacții adverse în brațul R-FC comparativ cu cei din brațul FC (R-FC 83% vs. FC 71%). În studiul clinic în LLC cu recăderi/refractoră a fost raportată trombocitopenie grad 3/4 la 11% dintre pacienți în grupul R-FC comparativ cu 9% dintre pacienți în grupul FC.

În studiile clinice cu rituximab la pacienți cu macroglobulinemie Waldenstrom s-a observat creșterea tranzitorie a nivelurilor serice ale IgM după inițierea terapiei, care a putut fi asociată cu

hipervâscozitate și simptome asociate. De obicei, creșterea tranzitorie a IgM a revenit cel puțin la nivelul inițial în următoarele 4 luni.

Reacții adverse cardiovasculare

Reacțiile cardiovasculare în timpul studiilor clinice cu rituximab în monoterapie au fost raportate la 18,8% din pacienți, cele mai frecvent raportate evenimente fiind hipotensiunea arterială și hipertensiunea arterială. Au fost raportate cazuri de aritmii grad 3 sau 4 (inclusiv tahicardie ventriculară și supraventriculară) și angină pectorală în timpul perfuziei. În timpul terapiei de întreținere, incidența tulburărilor cardiace de grad 3/4 a fost comparabilă între pacienții tratați cu rituximab și cei din observație. Evenimentele cardiace au fost raportate ca evenimente adverse grave (inclusiv fibrilație atrială, infarct miocardic, insuficiență ventriculară stângă, ischemie miocardică) la 3% dintre pacienții tratați cu rituximab comparativ cu < 1% dintre cei aflați pe observație. În studiile care au evaluat rituximab în asociere cu chimioterapie, incidența aritmiilor cardiace de grad 3 și 4, predominant aritmii supraventriculare cum ar fi tahicardia și flutter/fibrilație atrială, a fost mai mare în grupul R-CHOP (14 pacienți, 6,9%) comparativ cu grupul CHOP (3 pacienți, 1,5%). Toate aceste aritmii au apărut, fie în contextul perfuziei cu rituximab sau asociate cu condiții predispozante cum ar fi febra, infecția, infarctul miocardic acut sau afecțiuni respiratorii și cardiovasculare preexistente. Nu s-a observat o diferență între grupul R-CHOP și CHOP în incidența altor evenimente cardiace de grad 3 și 4 incluzând insuficiența cardiacă, boală miocardică și manifestări de boală arterială coronariană. În LLC, incidența globală a afecțiunilor cardiace de grad 3 sau 4 a fost mică în ambele studii clinice, cel de primă linie (4% R-FC, 3% FC) și cel din LLC cu recăderi/refractoră (4% R-FC, 4% FC).

Aparat respirator

Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială, unele finalizate cu deces.

Tulburări neurologice

În timpul perioadei de tratament (faza tratamentului de inducție conținând R-CHOP pentru cel mult opt cicluri), patru pacienți (2%) din grupul R-CHOP, toți cu factori de risc cardiovascular, au prezentat accidente tromboembolice cerebrovasculare în timpul primului ciclu de tratament. Nu a fost nicio diferență între cele două grupuri de tratament privind incidența altor evenimente tromboembolice. În schimb, trei pacienți din grupul CHOP (1,5%) au prezentat evenimente cerebrovasculare care au apărut în perioada următoare tratamentului. În LLC, incidența globală a afecțiunilor sistemului nervos de grad 3 sau 4 a fost mică în ambele studii clinice, cel de primă linie (4% R-FC, 4% FC) și cel din LLC cu recăderi/refractoră (3% R-FC, 3% FC).

Au fost raportate cazuri de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)/sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR). Semnele și simptomele au inclus tulburări de vedere, cefalee, convulsii și stare psihică alterată, cu sau fără hipertensiune asociată. Diagnosticul de SEPR/SLPR necesită confirmarea prin imagistică cerebrală. Cazurile raportate au dus la recunoașterea factorilor de risc pentru SEPR/SLPR, incluzând boala de fond a pacientului, hipertensiunea arterială, terapie imunosupresivă și/sau chimioterapie.

Tulburări gastro-intestinale

La pacienții care au primit rituximab pentru tratamentul limfomului non-Hodgkin au fost observate cazuri de perforații gastro-intestinale, care au dus în unele cazuri la deces. În majoritatea acestor cazuri, rituximab a fost administrată cu chimioterapie.

Valorile IgG

În studiul clinic care a evaluat terapia de întreținere cu rituximab în limfomul folicular refractor/recidivat, valorile mediane IgG au fost sub limita inferioară a valorilor normalului (LIN) (< 7 g/l) după tratamentul de inducție în ambele grupuri, observațional și rituximab. În grupul observațional, valoarea mediană IgG a crescut ulterior peste LIN, dar a rămas constantă în grupul cu rituximab. Proporția de pacienți cu valorile IgG sub LIN a fost de aproximativ 60% în grupul cu rituximab pentru perioada de tratament de 2 ani, în timp ce în grupul observațional a scăzut (36% după 2 ani).

La pacienții copii și adolescenți tratați cu rituximab a fost observat un număr mic de cazuri raportate spontan și din literatura de specialitate de hipogamaglobulinemie, în unele cazuri severă și necesitând tratament de substituție cu imunoglobulină pe termen lung. Consecințele pe termen lung ale depleției celulelor B la pacienții copii și adolescenți nu se cunosc.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Au fost raportate foarte rar cazuri de necroză epidermică toxică (sindrom Lyell) și sindrom Stevens-Johnson, unele cu evoluție letală.

Grupe speciale de pacienți - rituximab în monoterapie

Vârstnici (≥ 65 ani)

Incidența RA de toate gradele și a RA de grad 3/4 a fost similară la pacienții vârstnici comparativ cu pacienții tineri (< 65 ani).

Pacienți cu masă tumorală mare

Pacienții cu masă tumorală mare au avut o incidență mai mare a RA de grad 3/4 față de pacienții fără această formă a bolii (25,6% vs. 15,4%). Incidența RA de orice tip a fost similară în ambele grupuri.

Un nou ciclu de monoterapie

Procentul pacienților cu mai multe cicluri de terapie cu rituximab la care s-au raportat RA a fost similar cu cel al pacienților care au raportat RA după expunerea pentru prima dată la terapie (orice grad și RA de grad 3/4).

Grupe speciale de pacienți - rituximab în terapie asociată

Vârstnici (≥ 65 ani)

Incidența reacțiilor adverse sanguine și limfatice de grad 3/4 a fost mai mare la pacienții vârstnici comparativ cu pacienții tineri (< 65 ani), cu LLC netratată anterior sau cu recăderi/refractară.

Experiența în DLBCL/BL/BAL/BLL la pacienții copii și adolescenți

Rezumatul profilului de siguranță

La pacienții copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 18 ani) cu DLBCL/BL/BAL/BLL, cu marker CD20 pozitiv, în stadiu avansat, netratat anterior, a fost efectuat un studiu randomizat multicentric, deschis, de chimioterapie destinată limfomului Malin B (LMB) cu sau fără rituximab.

S-a administrat rituximab unui număr total de 309 pacienți copii și adolescenți și au fost incluși în populația de analiză de siguranță. Pacienților copii și adolescenți randomizați pentru brațul cu chimioterapie LMB și rituximab, sau înscriși în unicul braț care face parte din studiu, li s-a administrat o doză de 375 mg/m² suprafață corporală de rituximab și au primit în total șase perfuzii intravenoase de rituximab (două în timpul fiecăruia din cele două cicluri de tratament de inducție și una în timpul fiecăruia dintre cele două cicluri de tratament de consolidare din schema destinată LMB).

Profilul de siguranță al rituximab la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 18 ani) cu DLBCL/BL/BAL/BLL, cu marker CD20 pozitiv, în stadiu avansat, netratat anterior, a fost, în general în conformitate cu tipul, natura și severitatea profilului de siguranță cunoscut la pacienții adulți cu NHL și CLL. Adăugarea de rituximab la chimioterapie a dus la o creștere a riscului unor evenimente, incluzând infecții (inclusiv sepsis), comparativ cu chimioterapia singură.

Experiența în poliartrita reumatoidă

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță al rituximab în poliartrita reumatoidă se bazează pe datele de la pacienți din studii clinice și din experiența după punerea pe piață.

Profilul de siguranță al rituximab la pacienții cu poliartrită reumatoidă (PR) severă este rezumat în

secțiunile de mai jos. În studiile clinice mai mult de 3100 pacienți au primit cel puțin o cură de tratament și au fost monitorizați pentru perioade cuprinse între 6 luni și peste 5 ani; aproximativ 2400 de pacienți au urmat două sau mai multe cure de tratament, mai mult de 1000 dintre ei urmând 5 sau mai multe serii de tratament. Informațiile de siguranță colectate din timpul experienței după punerea pe piață reflectă profilul reacțiilor adverse posibile, așa cum au fost evidențiate în studiile clinice cu rituximab (vezi pct. 4.4).

Pacienților li s-a administrat 2 x 1000 mg rituximab, la interval de două săptămâni; în asociere cu metotrexat (10-25 mg/săptămână). Perfuziile de rituximab au fost administrate după o perfuzie intravenoasă de 100 mg metilprednisolon; pacienților li s-a administrat, de asemenea, tratament oral cu prednison timp de 15 zile.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate în Tabelul 4. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul oricărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Cele mai frecvente reacții adverse, considerate a fi în legătură cu administrarea rituximab, au fost IRR. Incidența globală a IRR în studiile clinice a fost de 23% la prima perfuzie și a scăzut cu perfuziile ulterioare. IRR grave au fost mai puțin frecvente (0,5% dintre pacienți) și au fost observate predominant în timpul curei inițiale. Suplimentar reacțiilor adverse observate în studiile clinice cu rituximab în PR, în timpul perioadei de după punerea pe piață au fost raportate leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) (vezi pct. 4.4) și reacții asemănătoare bolii serului.

Tabel 4 Sumarul reacțiilor adverse raportate în studiile clinice sau în timpul perioadei după autorizare apărute la pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu rituximab

| Clasa MedDRA de aparate, sisteme și organe | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Foarte rare | Cu frecvență necunoscută |
|---|---|---|--|---|------------------------------------|------------------------------------|
| Infecții și infestări | infecția tractului respirator superior, infecții ale tractului urinar | bronșite, sinuzite, gastroenterită, tinea pedis | | | LMP, reactivarea hepatitei B | infecție virală gravă ¹ |
| Tulburări hematologice și limfatic | | neutropenie ² | | neutropenie cu debut întârziat ³ | reacții asemănătoare bolii serului | |
| Tulburări ale sistemului imunitar | ⁴ reacții legate de perfuzie (hipertensiune, greață, erupție cutanată, pirexie, prurit, urticarie, iritație faringiană, bufeuri, hipotensiune, rinită, rigiditate, tahicardie, fatigabilitate, durere orofaringiană, edem periferic, eritem) | | ⁴ reacții legate de perfuzie (edem generalizat, bronhospasm, wheezing, edem laringeal, edem angioneurotic, prurit generalizat, anafilaxie, reacții anafilactoide) | | | |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | | | | | | |
| Tulburări metabolice și de nutriție | | hipercolesterolemie | | | | |
| Tulburări psihice | | depresie, anxietate | | | | |
| Tulburări ale | cefalee | parestezie, migrenă, | | | | |

| Clasa MedDRA de aparate, sisteme și organe | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Foarte rare | Cu frecvență necunoscută |
|--|-------------------------------------|--|---------------------|--|--|--------------------------|
| sistemului nervos | | amețeli, sciatică | | | | |
| Tulburări cardiace | | | | angină pectorală, fibrilație atrială, insuficiență cardiacă, infarct miocardic | flutter atrial | |
| Tulburări gastro-intestinale | | dispepsie, diaree, reflux gastro-esofagian, ulcerații la nivelul gurii, durere la nivelul abdomenului superior | | | | |
| Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat | | alopecie | | | necroliza epidermică toxică, (sindrom Lyell), sindrom Stevens-Johnson ⁶ | |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | | artralgie/durere musculo-scheletală, artroză, bursită | | | | |
| Investigații diagnostice | scăderea valorilor IgM ⁵ | scăderea valorilor IgM ⁵ | | | | |
| <p>¹ A se vedea, de asemenea, secțiunea <i>Infecții</i> de mai jos.</p> <p>² Categoria de frecvență provine din valorile testelor de laborator, colectate în studiile clinice în cadrul monitorizării de rutină în laborator.</p> <p>³ Categoria de frecvență provine din datele obținute după punerea pe piață.</p> <p>⁴ Reacții apărute în timpul sau în decurs de 24 ore de la perfuzie. Vezi de asemenea reacțiile legate de perfuzie de mai jos. IRR pot apărea ca rezultat al hipersensibilității și/sau la mecanismul de acțiune.</p> <p>⁵ Include observațiile colectate în cadrul monitorizării de rutină în laborator.</p> <p>⁶ Include cazuri letale.</p> | | | | | | |

Cure multiple de tratament

Curele multiple de tratament sunt asociate cu un profil de RA similar celui observat după prima expunere. Rata tuturor RA după prima expunere la rituximab a fost mai ridicată în timpul primelor 6 luni, scăzând după această perioadă. Aceasta este reprezentată în cea mai mare parte de IRR (cele mai frecvente în timpul primei cure de tratament), exacerbarea PR și infecții, toate acestea fiind mai frecvente în primele 6 luni de tratament.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții legate de perfuzie

Cele mai frecvente RA evidențiate în timpul studiilor clinice cu rituximab au fost IRR (a se vedea Tabelul 4). Dintre cei 3189 pacienți tratați cu rituximab, 1135 (36%) au prezentat cel puțin o IRR, cu 733/3189 (23%) dintre pacienți care au experimentat o IRR după administrarea primei perfuzii la prima expunere la rituximab. Incidența IRR a scăzut cu perfuziile ulterioare. În studiile clinice, mai puțin de 1% (17/3189) dintre pacienți au prezentat o IRR gravă. În studiile clinice, nu au fost IRR gradul 4 CTC și decese determinate de IRR. Proporția evenimentelor de grad 3 CTC și de IRR care să determine întreruperea tratamentului a scăzut cu fiecare cură și au fost rare de la seria a 3-a de tratament. Premedicația cu un glucocorticoid intravenos reduce semnificativ incidența și severitatea IRR (vezi pct. 4.2 și 4.4). După punerea pe piață a medicamentului au fost raportate IRR grave, finalizate cu deces.

Într-un studiu clinic realizat la pacienții cu poliartrită reumatoidă, pentru a evalua siguranța unei perfuzii de rituximab mai rapide, a fost permisă administrarea perfuziei intravenoase de 2 ore de rituximab pacienților cu PR activă moderată până la severă care nu au manifestat o RA gravă legată de perfuzie pe parcursul sau în intervalul a 24 de ore de la prima perfuzie studiată. Pacienții care au prezentat în antecedente o reacție adversă gravă legată de perfuzie la un tratament biologic pentru PR au fost excluși de la încrucierea în studiu. Incidența, tipurile și severitatea IRR au fost în concordanță cu cele observate în trecut. Nu au fost observate IRR grave.

Infecții

Pentru pacienții tratați cu rituximab, rata globală a infecțiilor raportate în studiile clinice a fost de aproximativ 94 din 100 pacienți pe an. Infecțiile au fost predominant ușoare până la moderate și au constat, în principal, în infecții ale tractului respirator și infecții ale tractului urinar. Incidența infecțiilor care au fost grave sau au necesitat antibiotic i.v. a fost de aproximativ 4 din 100 pacienți pe an. Rata infecțiilor grave nu a demonstrat o creștere semnificativă după cure multiple cu rituximab. În timpul studiilor clinice au fost raportate infecții ale tractului respirator inferior (incluzând pneumonii), cu o incidență similară în brațele cu rituximab comparativ cu brațele de control.

După punerea pe piață, au fost raportate infecții virale grave la pacienții cu PR tratați cu rituximab.

Au fost raportate cazuri letale de leucoencefalopatie multifocală progresivă ca urmare a utilizării rituximab pentru tratamentul afecțiunilor autoimune. Acestea includ poliartrita reumatoidă și alte afecțiuni autoimune, incluzând lupusul eritematos sistemic (LES) și vasculita.

Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții cu limfom non-Hodgkin tratați cu rituximab în asociere cu chimioterapie citotoxică (vezi limfomul non-Hodgkin). Reactivarea infecției cu hepatită B a fost, de asemenea, raportată foarte rar la pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu rituximab (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse cardiovasculare

Reacții cardiace grave au fost raportate cu o frecvență de 1,3 din 100 pacienți pe an la pacienții tratați cu rituximab, comparativ cu 1,3 din 100 pacienți pe an la pacienții tratați cu placebo. Proportia pacienților care au prezentat reacții cardiace (totale sau grave) nu a crescut după curele multiple de tratament.

Evenimente neurologice

Au fost raportate cazuri de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)/sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR). Semnele și simptomele au inclus tulburări de vedere, cefalee, convulsii și stare psihică alterată, cu sau fără hipertensiune arterială asociată. Diagnosticul de SEPR/SLPR necesită confirmarea prin imagistică cerebrală. Cazurile raportate au dus la recunoașterea factorilor de risc pentru SEPR/SLPR, incluzând boala de fond a pacientului, hipertensiunea arterială, terapia imunosupresivă și/sau chimioterapie.

Neutropenie

Au fost observate evenimente de neutropenie asociate tratamentului cu rituximab, dintre care majoritatea au fost tranzitorii și de severitate ușoară sau moderată. Neutropenia poate să apară la câteva luni după administrarea rituximab (vezi pct. 4.4).

În perioadele controlate placebo din studiile clinice, 0,94% (13/1382) dintre pacienții tratați cu rituximab și 0,27% (2/731) dintre pacienții tratați cu placebo au prezentat neutropenie severă.

Evenimentele neutropenice, incluzând neutropenia severă cu debut întârziat și persistentă, au fost raportate rar după punerea pe piață, unele dintre acestea fiind asociate cu infecții letale.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Au fost raportate foarte rar cazuri de necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell) și sindrom Stevens-Johnson, unele cu evoluție letală.

Valori anormale ale testelor de laborator

La pacienții cu PR tratați cu rituximab a fost observată hipogamaglobulinemia (valorile IgG sau IgM sub limita inferioară normală). După scăderea valorilor IgG sau IgM, rata tuturor infecțiilor sau a infecțiilor grave nu a crescut (vezi pct. 4.4).

La pacienții copii și adolescenți tratați cu rituximab a fost observat un număr mic de cazuri raportate spontan și din literatura de specialitate de hipogamaglobulinemie, în unele cazuri severă și necesitând tratament de substituție cu imunoglobulină pe termen lung. Consecințele pe termen lung ale depleției celulelor B la pacienții copii și adolescenți nu se cunosc.

Experiența în granulomatoză cu poliangeită (GPA) și poliangeită microscopică (MPA)

Inducția remisiunii la adulți (Studiul 1 privind GPA/MPA)

În Studiul 1 privind GPA/MPA, 99 de pacienți adulți au fost tratați pentru inducerea remisiunii GPA și MPA cu rituximab (375 mg/m², o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni) și glucocorticoizi (vezi pct.5.1).

RA listate în Tabelul 5 au fost toate reacții adverse care au apărut cu o incidență $\geq 5\%$ în grupul tratat cu rituximab și cu o frecvență mai mare decât la cei din grupul comparator.

Tabel 5 Reacții adverse care au apărut la 6 luni la $\geq 5\%$ dintre pacienții adulți tratați cu rituximab în Studiul 1 privind GPA/MPA (Rituximab n=99, cu o frecvență mai mare decât la cei din grupul comparator) sau în timpul supravegherii de după punerea pe piață.

| Clasa MedDRA de aparate, sisteme și organe Reacții adverse | Frecvență |
|---|-------------|
| Infecții și infestări | |
| Infecție a tractului urinar | 7% |
| Bronșită | 5% |
| Herpes zoster | 5% |
| Nazofaringită | 5% |
| Infecție virală gravă ¹ | necunoscută |
| Tulburări hematologice și limfatice | |
| Trombocitopenie | 7% |
| Tulburări ale sistemului imunitar | |
| Sindromul de eliberare a citokinelor | 5% |
| Tulburări metabolice și de nutriție | |
| Hiperpotasemie | 5% |
| Tulburări psihice | |
| Insomnie | 14% |
| Tulburări ale sistemului nervos | |
| Amețeală | 10% |
| Tremor | 10% |
| Tulburări vasculare | |
| Hipertensiune arterială | 12% |
| Hiperemie facială | 5% |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | |
| Tuse | 12% |
| Dispnee | 11% |
| Epistaxis | 11% |
| Congestie nazală | 6% |
| Tulburări gastro-intestinale | |
| Diaree | 18% |
| Dispepsie | 6% |

| Clasa MedDRA de aparate, sisteme și organe Reacții adverse | Frecvență |
|---|-----------|
| Constipație | 5% |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | |
| Acnee | 7% |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | |
| Spasme musculare | 18% |
| Artralgie | 15% |
| Durere de spate | 10% |
| Slăbiciune musculară | 5% |
| Durere musculo-scheletică | 5% |
| Durere în extremități | 5% |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | |
| Edem periferic | 16% |
| Investigații diagnostice | |
| Hemoglobina scăzută | 6% |

¹ Observată în timpul supravegherii de după punerea pe piață. A se vedea, de asemenea, secțiunea *Infecții* de mai jos.

Tratamentul de întreținere la pacienții adulți (Studiul 2 privind GPA/MPA)

În Studiul 2 privind GPA/MPA, un număr total de 57 de pacienți adulți cu GPA activă, severă și MPA au fost tratați cu rituximab în scopul menținerii remisiunii (vezi pct. 5.1).

Tabel 6 Reacții adverse induse de medicament care au apărut la $\geq 5\%$ dintre pacienții adulți ai Studiului 2 privind GPA/MPA (Rituximab n=57) tratați cu rituximab la o frecvență mai mare decât în grupul comparator sau în timpul supravegherii de după punerea pe piață.

| Clasa MedDRA de aparate, sisteme și organe Reacția adversă | Frecvență |
|--|-------------|
| Infecții și infestări | |
| Bronșită | 14% |
| Rinită | 5% |
| Infecție virală gravă ¹ | necunoscută |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | |
| Dispnee | 9% |
| Tulburări gastro-intestinale | |
| Diaree | 7% |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | |
| Pirexie | 9% |
| Simptome asemănătoare celor gripale | 5% |
| Edem periferic | 5% |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate | |
| Reacții legate de perfuzie ² | 12% |
| ¹ Observată în timpul supravegherii de după punerea pe piață. A se vedea, de asemenea, secțiunea <i>Infecții</i> de mai jos. | |
| ² Detaliile referitoare la reacțiile legate de perfuzie sunt prezentate la punctul în care sunt descrise reacțiile adverse selectate. | |

Profilul de siguranță general a fost concordant cu profilul de siguranță bine stabilit al rituximab pentru

indicațiile aprobate privind afecțiunile autoimune, inclusiv GPA și MPA. În total, 4% dintre pacienții brațului tratat cu rituximab au prezentat reacții adverse care au condus la întreruperea tratamentului. Cele mai multe evenimente adverse din brațul cu rituximab au fost ușoare sau moderate ca severitate. Niciun pacient din brațul cu rituximab nu a prezentat evenimente adverse letale.

Evenimentele adverse cel mai frecvent raportate ca RA induse de medicament au fost reacțiile legate de perfuzie și infecțiile.

Monitorizarea pe termen lung (Studiul 3 privind GPA/MPA)

În cadrul unui studiu observațional privind siguranța, derulat pe termen lung, 97 de pacienți cu GPA și MPA au primit tratament cu rituximab (în medie, 8 perfuzii [interval 1-28]) pe o perioadă de până la 4 ani, în funcție de practica uzuală a medicului și decizia acestuia. Profilul de siguranță general a fost concordant cu profilul de siguranță bine stabilit al rituximab în PR și GPA și MPA, nefiind raportate reacții adverse noi.

Copii și adolescenți

S-a realizat un studiu deschis, cu un singur braț, care a inclus 25 pacienți copii sau adolescenți cu GPA sau MPA activă, severă. Perioada totală de studiu a constat într-o fază de 6 luni de inducție a remisiunii, cu o perioadă de monitorizare de minimum 18 luni, până la 4,5 ani în total. În cursul fazei de monitorizare, rituximab a fost administrat conform deciziei investigatorului (17 din cei 25 de pacienți au primit tratament suplimentar cu rituximab). A fost permis tratamentul concomitent cu altă terapie imunosupresoare (vezi pct. 5.1).

RAM considerate ca evenimente adverse au fost cele care au survenit cu o incidență $\geq 10\%$. Acestea au inclus: infecții (17 pacienți [68%] în faza de inducție a remisiunii; 23 pacienți [92%] în perioada totală a studiului), IRR (15 pacienți [60%] în faza de inducție a remisiunii; 17 pacienți [68%] în perioada totală a studiului) și greață (4 pacienți [16%] în faza de inducție a remisiunii; 5 pacienți [20%] în perioada totală a studiului).

Pe perioada totală a studiului, profilul de siguranță al rituximab a fost similar cu cel raportat în decursul fazei de inducție a remisiunii.

Profilul de siguranță al rituximab la pacienții copii și adolescenți cu GPA sau MPA a fost similar ca tip, natură și severitate cu profilul de siguranță cunoscut la pacienții adulți, în indicațiile aprobate ale bolilor autoimune, inclusiv GPA sau MPA la pacienții adulți.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții legate de perfuzie

În Studiul 1 privind GPA/MPA (studiu de inducere a remisiunii la adulți), IRR au fost definite ca orice eveniment advers care apare în interval de 24 ore de la administrarea perfuziei și considerat de către investigatorii în siguranța populației ca fiind cauzat de perfuzie. Din cei 99 de pacienți tratați cu rituximab, 12 (12%) au manifestat cel puțin o IRR. Toate IRR au fost de grad 1 sau 2 CTC. Cele mai frecvente IRR au inclus sindrom de eliberare de citokine, hiperemie facială, iritație faringiană și tremor. Rituximab a fost administrat intravenos în asociere cu glucocorticoizi care pot reduce incidența și severitatea acestor evenimente.

În Studiul 2 privind GPA/MPA (studiu cu terapie de întreținere la pacienții adulți), 7/57 pacienți (12%) din grupul tratat cu rituximab au prezentat cel puțin o reacție legată de perfuzie (IRR). Frecvența simptomelor IRR a fost mai mare pe durata sau ulterior administrării primei perfuzii (9%) și a scăzut la administrarea perfuziilor ulterioare (<4%). Toate simptomele IRR au fost ușoare sau moderate și cele mai multe au fost raportate pentru următoarele clase de aparate, sisteme și organe: tulburări respiratorii, toracice și mediastinale și afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat.

În studiul clinic realizat la pacienți copii și adolescenți cu GPA sau MPA, IRR raportate au fost observate predominant la prima perfuzie (8 pacienți [32%]) și apoi au scăzut în timp odată cu numărul perfuziilor de rituximab (20% la a doua perfuzie, 12% la a treia perfuzie și 8% la a patra perfuzie).

Cele mai frecvente simptome ale IRR raportate în cursul fazei de inducție a remisiunii au fost: cefalee, erupție cutanată tranzitorie, rinoree și pirexie (8%, pentru fiecare simptom). Simptomele observate ale IRR au fost similare cu cele cunoscute la pacienții adulți cu GPA sau MPA tratați cu rituximab. Majoritatea IRR au fost de grad 1 și grad 2, au existat două IRR de grad 3 lipsite de gravitate și nu s-au raportat IRR de grad 4 sau 5. Un singur IRR grav de grad 2 (edem generalizat care s-a remis sub tratament) a fost raportat la un pacient (vezi pct. 4.4).

Infecții

În Studiul 1 privind GPA/MPA, rata globală a infecțiilor a fost de aproximativ 237 la 100 pacienți pe an (Î 95% 197-285) la criteriul final primar la 6 luni. Infecțiile au fost predominant ușoare până la moderate și au constat în mare parte în infecții ale tractului respirator superior, herpes zoster și infecții ale tractului urinar. Rata infecțiilor grave a fost de aproximativ 25 la 100 pacienți pe an. Infecția gravă raportată cel mai frecvent în grupul tratat cu rituximab a fost pneumonia, cu o frecvență de 4%.

În Studiul 2 privind GPA/MPA, la pacienții adulți, 30 din cei 57 pacienți (53%) din grupul tratat cu rituximab au prezentat infecții. Frecvența infecțiilor, indiferent de gradul severității, a fost similară între brațele de tratament. Infecțiile au fost preponderent ușoare până la moderate. Cele mai frecvente infecții din brațul cu rituximab au fost infecțiile la nivelul tractului respirator superior, gastroenterita, infecțiile la nivelul tractului urinar și zona zoster. Frecvența infecțiilor grave a fost similară în cele două brațe de tratament (aproximativ 12%). Infecția gravă raportată cel mai frecvent în grupul cu rituximab a fost bronșita ușoară sau moderată ca severitate.

În studiul clinic realizat la pacienți copii și adolescenți cu GPA activă, severă și MPA, 91% dintre infecțiile raportate au fost lipsite de gravitate și 90% au fost ușoare până la moderate.

Cele mai frecvente infecții pe perioada totală a studiului au fost: infecțiile de tract respirator superior (ITRS) (48%), gripa (24%), conjunctivita (20%), nazofaringita (20%), infecțiile de tract respirator inferior (16%), sinuzita (16%), ITRS virale (16%), otită (12%), gastroenterită (12%), faringită (12%), infecții de tract urinar (12%). Infecții grave au fost raportate la 7 pacienți (28%) și au inclus: gripa (2 pacienți [8%]) și infecția tractului respirator inferior (2 pacienți [8%]) drept evenimentele cel mai frecvent raportate.

După punerea pe piață, au fost raportate infecții virale grave la pacienții cu GPA/MPA tratați cu rituximab.

Malignități

În Studiul 1 privind GPA/MPA la pacienții adulți, incidența apariției de malignități la pacienții tratați cu rituximab pentru GPA și MPA în studiul clinic a fost de 2,00 la 100 pacienți pe an la data programată de închidere a studiului clinic (atunci când ultimul pacient a terminat perioada de monitorizare). Pe baza ratelor standardizate de incidență, incidența malignităților pare să fie similară cu cea raportată anterior la pacienții cu vasculite asociate-ANCA.

În studiul clinic efectuat la copii și adolescenți, nu s-au raportat malignități pe o perioadă de monitorizare de până la 54 de luni.

Reacții adverse cardiovasculare

În Studiul 1 privind GPA/MPA, evenimentele cardiace au apărut cu o rată de aproximativ 273 la 100 pacienți pe an (Î 95% 149-470), la criteriul final primar de la 6 luni. Incidența evenimentelor cardiace grave a fost de 2,1 la 100 pacienți pe an (Î 95% 3 -15). Evenimentele raportate cel mai frecvent au fost tahicardia (4%) și fibrilația atrială (3%) (vezi pct. 4.4).

Evenimente neurologice

La pacienții cu afecțiuni autoimune au fost raportate cazuri de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)/sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR). Semnele și simptomele au inclus tulburări de vedere, cefalee, convulsii și stare psihică alterată, cu sau fără hipertensiune arterială asociată. Diagnosticul de SEPR/SLPR necesită confirmarea prin imagistică cerebrală. Cazurile raportate au dus la recunoașterea factorilor de risc pentru SEPR/SLPR, incluzând

boala de fond a pacientului, hipertensiunea arterială, terapia imunosupresivă și/sau chimioterapie.

Reactivarea hepatitei B

La pacienții cu granulomatoză cu poliangeită și poliangeită microscopică cărora li s-a administrat rituximab, s-a raportat în perioada de după punerea pe piață a medicamentului, un număr mic de cazuri de reactivare a hepatitei B, unele cu evoluție letală.

Hipogamaglobulinemie

La pacienții adulți, copii și adolescenți cu GPA și MPA tratați cu rituximab a fost observată hipogamaglobulinemie (IgA, IgG sau IgM sub limita inferioară a normalului).

În Studiul 1 privind GPA/MPA, la 6 luni, în grupul tratat cu rituximab, valorile IgA, IgG și IgM au scăzut la respectiv 27%, 58% și 51% dintre pacienții care au avut valorile imunoglobulinei normale la momentul inițial, în comparație cu 25%, 50% și 46% în grupul tratat cu ciclofosamidă. Rata infecțiilor totale și a infecțiilor grave nu a crescut după scăderea titrurilor de IgA, IgG sau IgM.

În Studiul 2 privind GPA/MPA nu au fost constatate diferențe semnificative clinic între cele două brațe de tratament sau scăderi ale nivelurilor imunoglobulinei totale, IgG, IgM sau IgA pe durata studiului.

În studiul clinic realizat la copii și adolescenți, pe durata totală a studiului, 3/25 (12%) dintre pacienți au raportat un episod de hipogamaglobulinemie, 18 pacienți (72%) au avut valori prelungite (definite ca niveluri ale Ig sub limita inferioară a normalului timp de cel puțin 4 luni) ale IgG scăzut (dintre aceștia, 15 pacienți au avut și valori prelungite ale IgM scăzut). Trei pacienți au primit tratament cu imunoglobuline intravenoase (IG-IV). Pe baza datelor limitate nu se pot trage concluzii ferme cu privire la faptul că valorile prelungite, ale IgG și IgM scăzute, au dus la un risc crescut de infecții grave la acești pacienți. Consecințele pe termen lung ale depleției celulelor B la pacienții copii și adolescenți nu se cunosc.

Neutropenie

În Studiul 1 privind GPA/MPA, 24% dintre pacienții din grupul tratat cu rituximab (schemă unică de tratament) și 23% dintre pacienții din grupul tratat cu ciclofosamidă au dezvoltat neutropenie de grad 3 CTC sau mai mare. Neutropenia nu a fost asociată cu o creștere a numărului de infecții grave observate la pacienții tratați cu rituximab.

În Studiul 2 privind GPA/MPA, frecvența neutropeniei de orice grad a fost 0% pentru pacienții tratați cu rituximab față de 5% la pacienții tratați cu azatioprină.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Au fost raportate foarte rar cazuri de necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell) și sindrom Stevens-Johnson, unele cu evoluție letală.

Experiența din studiile clinice privind pemfigusul vulgar

Rezumatul profilului de siguranță în Studiul 1 PV (Studiul ML22196) și Studiul 2 PV (Studiul WA29330)

Profilul de siguranță a rituximab în asociere cu glucocorticoizi administrați în doze reduse, pe termen scurt, în tratamentul pacienților cu pemfigus vulgar a fost studiat într-un studiu clinic de fază 3, randomizat, controlat, deschis, multicentric, care a inclus 38 de pacienți cu pemfigus vulgar (PV) randomizați la grupul de tratament cu rituximab (Studiul 1 PV). Pacienții randomizați la grupul de tratament cu rituximab au primit o doză inițială de 1000 mg pe cale intravenoasă în ziua 1 și o a doua doză de 1000 mg intravenos în ziua de studiu 15. Dozele de întreținere de 500 mg intravenos au fost administrate în lunile 12 și 18. Pacienții puteau primi o doză de 1000 mg intravenos în momentul recurenței bolii (vezi pct. 5.1).

În Studiul 2 PV, un studiu randomizat, dublu-orb, dublu-dummy, controlat cu comparator activ, multicentric, care a evaluat eficacitatea și siguranța tratamentului cu rituximab comparativ cu

micofenolat mofetil (MMF) la pacienții cu PV moderat până la sever care necesitau corticoterapie orală, 67 de pacienți cu PV au fost tratați cu rituximab (doză inițială de 1000 mg administrare intravenos în ziua 1 a studiului și o a doua doză de 1000 mg administrare intravenos în ziua 15, cu repetare în săptămânile 24 și 26) timp de până la 52 săptămâni (vezi pct. 5.1). Profilul de siguranță al rituximab în PV a corespuns cu profilul de siguranță stabilit pentru alte indicații aprobate în tratamentul bolilor autoimune.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel pentru Studiile 1 și 2 privind PV

Reacțiile adverse din Studiile 1 și 2 privind PV sunt prezentate în Tabelul 7. În Studiul 1 PV, RA au fost definite ca evenimente adverse apărute cu o frecvență $\geq 5\%$ în rândul pacienților cu PV tratați cu rituximab, cu o diferență absolută $\geq 2\%$ în ceea ce privește incidența între grupul tratat cu rituximab și cel tratat cu doza standard de prednison până în luna 24. Nu a fost retras niciun pacient din cauza RA în Studiul 1 privind PV. În cadrul Studiului 2 PV, RA au fost definite ca evenimente survenite cu frecvență $\geq 5\%$ în rândul pacienților din brațul tratat cu rituximab și evaluate ca fiind corelate cu medicamentul.

Tabel 7 Reacțiile adverse apărute la pacienții cu pemfigus vulgar tratați cu rituximab în Studiul 1 PV (până în luna 24) și în Studiul 2 PV (până în săptămâna 52) sau în timpul supravegherii de după punerea pe piață

| Clasa MedDRA de aparate, sisteme și organe | Foarte frecvente | Frecvente | Necunoscute |
|--|---|---|------------------------------------|
| Infecții și infestări | infecție la nivelul tractului respirator superior | infecție cu virus herpetic, herpes zoster, herpes bucal, conjunctivită, rinofaringită, candidoză bucală, infecție la nivelul tractului urinar | Infecție virală gravă ¹ |
| Neoplasme benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi) | | papilom cutanat | |
| Tulburări psihice | tulburare depresivă persistentă | depresie majoră, iritabilitate | |
| Tulburări ale sistemului nervos | cefalee | amețeală | |
| Tulburări cardiace | | tahicardie | |
| Tulburări gastro-intestinale | | durere la nivelul abdomenului superior | |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | alopecie | prurit, urticarie, afecțiuni cutanată | |
| Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și osoase | | durere musculo-scheletică, artralgie, dorsalgie | |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | | fatigabilitate, astenie, pirexie | |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate | reacții legate de perfuzie ² | | |
| ¹ Observată în timpul supravegherii de după punerea pe piață. A se vedea, de asemenea, secțiunea <i>Infecții</i> de mai jos. ² Reacțiile legate de perfuzie din cadrul Studiului 1 PV au inclus simptome înregistrate la următoarea vizită programată după fiecare perfuzie și evenimentele adverse survenite în ziua administrării perfuziei sau la o zi după administrare. Cele mai frecvente simptome ale reacțiilor legate de perfuzie/termenii preferați cel mai frecvent raportați în cadrul Studiului 1 PV au inclus cefaleea, frisoanele, tensiunea arterială crescută, greața, astenia și durerea. Cele mai frecvente simptome ale reacțiilor legate de perfuzie/termenii preferați cel mai frecvent raportați în cadrul Studiului 2 PV au fost dispneea, eritemul, hiperhidroza, hiperemia facială/bufeurile, hipotensiunea arterială/tensiunea arterială scăzută și erupția cutanată tranzitorie/erupția pruritică. | | | |

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții legate de perfuzie

În Studiul 1 PV, reacțiile legate de perfuzie au fost frecvente (58%). Aproape toate reacțiile legate de perfuzie au fost ușoare până la moderate. Proportia pacienților care au prezentat o reacție legată de perfuzie a fost de 29% (11 pacienți), 40% (15 pacienți), 13% (5 pacienți) și 10% (4 pacienți) după prima, a doua, a treia și, respectiv, a patra perfuzie. Niciunul dintre pacienți nu a fost retras din studiu din cauza reacțiilor legate de perfuzie. Simptomele reacțiilor legate de perfuzie au fost similare ca tip și severitate cu cele observate la pacienții cu PR și GPA/MPA.

În Studiul 2 PV, IRR au apărut în special la prima perfuzie, iar frecvența IRR a scăzut odată cu perfuziile ulterioare: 17,9%, 4,5%, 3% și respectiv 3% dintre pacienți au manifestat IRR la prima, a doua, a treia și respectiv a patra perfuzie. La 11 din 15 pacienți care au manifestat cel puțin o IRR, gradul de severitate al IRR a fost 1 sau 2. La 4 din 15 pacienți au fost raportate IRR de grad ≥ 3 care au condus la întreruperea tratamentului cu rituximab; trei dintre cei patru pacienți au prezentat IRR grave (care au pus viața în pericol). IRR grave au survenit la administrarea primei perfuzii (2 pacienți) sau celei de-a doua perfuzii (1 pacient) și s-au remis prin tratament simptomatic.

Infecții

În Studiul 1 PV, 14 pacienți (37%) din grupul tratat cu rituximab au prezentat infecții asociate cu tratamentul, comparativ cu 15 pacienți (42%) din grupul tratat cu prednison în doză standard. Cele mai frecvente infecții în grupul cu rituximab au fost infecțiile cu herpes simplex și zoster, bronșita, infecția la nivelul tractului urinar, infecția fungică și conjunctivita. Trei pacienți (8%) din grupul cu rituximab au prezentat, în total, 5 infecții grave (pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*, tromboză infecțioasă, discită intervertebrală, infecție pulmonară, sepsis stafilococic) și un pacient (3%) din grupul tratat cu prednison în doză standard a prezentat o infecție gravă (pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*).

În Studiul 2 PV, 42 pacienți (62,7%) din brațul de tratament cu rituximab au dezvoltat infecții. Cele mai frecvente infecții în grupul tratat cu rituximab au fost infecțiile la nivelul tractului respirator superior, rinofaringita, candidoza bucală și infecția de tract urinar. Șase pacienți (9%) din brațul cu rituximab au prezentat infecții grave.

După punerea pe piață, au fost raportate infecții virale grave la pacienții cu PV tratați cu rituximab.

Valori anormale ale testelor de laborator

În Studiul 2 PV, în brațul de tratament cu rituximab, după administrarea perfuziei au fost foarte frecvent observate scăderi temporare ale numărului de limfocite determinate de scăderea populațiilor de limfocite T din sângele periferic, precum și scăderea temporară a concentrației plasmatice de fosfor. Se consideră că acestea au fost induse de perfuzia intravenoasă cu metilprednisolon administrată ca premedicație.

În Studiul 2 PV, a fost observată frecvent scăderea nivelurilor de IgG și foarte frecvent scăderea nivelurilor de IgM; cu toate acestea, nu a existat nicio dovadă a unui risc crescut de infecții grave ca urmare a acestor scăderi.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Există experiență limitată în studiile clinice la om cu doze mai mari decât doza aprobată de rituximab forma farmaceutică intravenoasă. Cea mai mare doză intravenoasă de rituximab testată la om până în prezent este de 5000 mg (2250 mg/m²), testată într-un studiu de creștere a dozei la pacienții cu leucemie limfocitară cronică. Nu au fost identificate semne suplimentare de siguranță. Pacienții care prezintă supradozaj trebuie să întrerupă imediat perfuzia și să fie atenți la monitorizați.

După punerea pe piață, au fost raportate cinci cazuri de supradozaj cu rituximab. Trei dintre cazuri nu au raportat reacții adverse. Cele două evenimente adverse raportate au fost simptome asemănătoare gripei, la o doză de rituximab 1,8 g și insuficiență respiratorie letală, la o doză de rituximab 2 g.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, anticorpi monoclonali, cod ATC: L01FA01

Ruxience este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Rituximab se leagă specific de antigenul transmembranar, CD20, care este o fosfoproteină neglicozilată, situată pe limfocitele pre-B și B mature. Antigenul este prezent la > 95% din numărul total al limfoamelor non-Hodgkin cu celule B.

CD20 se găsește atât pe celulele B normale, cât și pe cele maligne, dar nu pe celulele stem hematopoietice, pe celulele pro-B, pe celulele plasmatic normale sau pe alt tip de țesut normal. Acest antigen nu pătrunde în interior după legarea anticorpilor și nu se desprinde de pe suprafața celulară. CD20 nu circulă în plasmă ca un antigen liber și, de aceea, nu intră în competiție pentru legarea anticorpilor.

Fragmentul Fab al rituximab se leagă de antigenul CD20 de pe limfocitele B și devine capabil să medieze distrugerea celulelor B pe calea domeniului Fc. Printre mecanismele posibile ale distrugerii celulare se numără citotoxicitatea dependentă de complement (CDC) care rezultă din legarea C1q și citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi (ADCC) mediată prin unul sau mai mulți receptori Fcγ pe suprafața granulocitelor, macrofagelor și celulelor NK. De asemenea, s-a demonstrat că legarea rituximab la antigenul CD20 de pe suprafața limfocitelor B induce moartea celulară prin apoptoză.

Numărul celulelor B periferice a scăzut sub valoarea normală după administrarea primei doze de rituximab. La pacienții tratați pentru malignități hematologice, recuperarea celulelor B a început în decursul a 6 luni de tratament și în general a revenit la limite normale în decurs de 12 luni după terminarea tratamentului, deși la unii pacienți aceasta poate dura mai mult timp (până la un timp mediu de recuperare de 23 luni după tratamentul de inducție). La pacienții cu poliartrită reumatoidă, depleția imediată a celulelor B în sângele periferic a fost observată după două perfuzii a 1000 mg rituximab, administrate la un interval de 14 zile. Numărul celulelor B din sângele periferic începe să crească din săptămâna 24, iar repopularea cu celule B a fost observată la majoritatea pacienților din săptămâna 40, indiferent dacă rituximab a fost administrat ca monoterapie sau în combinație cu metotrexat. Un procent mic de pacienți a prezentat depleție de celule B periferice prelungită o perioadă de 2 ani sau mai mult, de la ultima lor doză de rituximab. La pacienții cu GPA sau MPA, numărul de celule B periferice din sânge a scăzut la < 10 celule/μl după administrarea a două perfuzii săptămânale de rituximab 375 mg/m² și au rămas la acest nivel în cazul celor mai mulți pacienți până la sfârșitul perioadei de 6 luni. Majoritatea pacienților (81%) a prezentat semne de revenire la normal a celulelor B, cu un număr > 10 celule/μl în luna 12, crescând la 87% dintre pacienți în luna 18.

Experiența clinică în limfomul non-Hodgkin și leucemia limfocitară cronică

Limfom folicular

Monoterapie

Terapia inițială, săptămânală, pentru 4 doze

Într-un studiu clinic pivot, 166 pacienți cu limfom non-Hodgkin cu celule B, de grad mic sau folicular, recidivat sau chimiorezistent, au primit 375 mg/m² rituximab administrat în perfuzie intravenoasă o dată pe săptămână, timp de patru săptămâni. Rata de răspuns globală (RRG) la populația cu intenție de

tratament (ITT) a fost de 48% (Î₉₅% 41%-56%) cu un procent de răspuns complet (RC) de 6% și rata de răspuns parțială (RP) de 42%. Timpul până la progresia bolii (TPP), median proiectat, pentru pacienții care au răspuns la tratament a fost de 13 luni. Într-o analiză a unui subgrup, RRG a fost mai mare la pacienții cu IWF subtipurile histologice B, C și D comparativ cu IWF subtipul A (58% vs. 12%) și mai mare la pacienții la care cea mai mare leziune a fost < 5 cm față de > 7 cm în cel mai mare diametru (53% vs. 38%) și mai mare la pacienții care au recidivă chimiosensibilă față de pacienții cu recidivă chimiorezistentă (definită ca durată a răspunsului < 3 luni) (50% vs. 22%). RRG la pacienții tratați anterior cu transplant autolog de măduvă osoasă (ABMT) a fost de 78% față de 43% la pacienții fără transplant autolog. Vârsta, sexul pacienților, gradul limfomului, diagnosticul inițial, prezența sau absența unei mase tumorale mari, LDH normală sau crescută, prezența sau nu a bolii extraganglionare nu au efect semnificativ statistic (testul Fisher) asupra răspunsului la rituximab. O corelație semnificativă statistic a fost observată între ratele de răspuns și afectarea măduvei osoase. 40% din pacienții cu afectare a măduvei osoase au răspuns la tratament față de 59% din pacienții care nu au prezentat afectarea măduvei osoase (p=0,0186). Aceste observații nu au fost susținute de analiza logistică regresivă în care următorii factori au fost identificați ca factori de prognostic: tipul histologic, pozitivitatea bcl-2 la inițierea terapiei, rezistența la ultima chimioterapie și masa tumorală mare.

Tratamentul inițial, săptămânal pentru 8 doze

Într-un studiu clinic multicentric, cu braț unic, 37 pacienți cu limfom de grad mic sau folicular non-Hodgkin, cu celule B, recidivat sau chimiorezistent, au primit 375 mg/m² rituximab în perfuzie intravenoasă, administrată săptămânal, în 8 doze. RRG a fost de 57% (95% Interval de Încredere (ÎI); 41% - 73%; răspuns complet 14% și parțial 43%) cu un TPP median proiectat pentru pacienții care răspund la tratament de 19,4 luni (în intervalul de 5,3 până la 38,9 luni).

Tratamentul inițial, pacienți cu masă tumorală mare, săptămânal pentru 4 doze

În datele rezultate din trei studii clinice, 39 pacienți cu recidivă sau chimiorezistență, cu masă tumorală mare (o singură leziune ≥ 10 cm în diametru), cu limfom folicular non-Hodgkin cu celule B de grad mic, au primit 375 mg/m² rituximab în perfuzie intravenoasă, săptămânal în 4 doze. RRG a fost de 36% (ÎI₉₅% 21% - 51%; răspuns complet 3% și parțial 33%) cu un TPP median pentru pacienții care au răspuns la terapie de 9,6 luni (în intervalul 4,5 la 26,8 luni).

Reluarea tratamentului, săptămânal pentru 4 doze

Într-un studiu clinic multicentric, cu braț unic, 58 pacienți cu limfom de grad mic sau folicular non-Hodgkin cu celule B, recidivat sau chimiorezistent, care au obținut răspuns clinic obiectiv într-o primă fază cu terapie cu rituximab, au fost retratați cu 375 mg/m² rituximab în perfuzie intravenoasă, administrată săptămânal în 4 doze. Trei dintre pacienți au primit 2 cure de tratament cu rituximab înainte de includerea în studiu și o a treia cură în timpul studiului. Doi pacienți au fost retratați de 2 ori în cadrul acestui studiu. Pentru 60 reluări de tratament, RRG a fost de 38% (ÎI₉₅% 26% - 51%; răspuns complet 10% și parțial 28%) cu un TPP median proiectat pentru pacienții care răspund terapiei de 17,8 luni (în interval de 5,4 până la 26,6 luni). Acesta este comparabil în mod favorabil cu TPP obținut după prima cură de tratament cu rituximab (12,4 luni).

Terapie inițială, în asociere cu chimioterapie

Într-un studiu clinic deschis randomizat, un număr total de 322 pacienți netratați anterior, cu limfom folicular au fost randomizați să primească fie chimioterapie cu CVP (ciclofosamidă 750 mg/m², vincristină 1,4 mg/m² până la un maximum de 2 mg în ziua 1 și prednisolon 40 mg/m²/zi în zilele 1-5) la fiecare 3 săptămâni pentru 8 cicluri sau rituximab 375 mg/m² în asociere cu CVP (R-CVP). Rituximab a fost administrat în prima zi a fiecărui ciclu de tratament. Un număr total de 321 pacienți (162 R-CVP, 159 CVP) au primit terapie și au fost analizați pentru eficacitatea terapiei. Timpul median de monitorizare a fost de 53 luni. R-CVP a dus la un beneficiu semnificativ față de CVP pentru obiectivul primar al studiului, timpul până la eșecul terapiei (27 luni vs. 6,6 luni, p < 0,0001, testul log-rank). Proporția pacienților cu răspuns tumoral (RC, RCu, RP) a fost semnificativ mai mare (p < 0,0001 testul Chi-Square) în grupul R-CVP (80,9%) decât în grupul CVP (57,2%). Tratamentul cu R-CVP a prelungit semnificativ timpul până la progresia bolii sau deces comparativ cu CVP, 33,6 luni și respectiv 14,7 luni (p < 0,0001, testul log-rank). Durata mediană de răspuns a fost 37,7 luni în grupul R-CVP și de 13,5 luni în grupul CVP (p < 0,0001, testul log-rank).

Diferența dintre grupurile de tratament cu privire la supraviețuirea globală a arătat o diferență semnificativă clinic ($p=0,029$, testul log-rank stratificat pe centru): ratele de supraviețuire la 53 de luni au fost de 80,9% pentru pacienții din grupul R-CVP comparativ cu 71,1% pentru pacienții din grupul CVP.

Rezultatele din alte trei studii clinice randomizate care au folosit rituximab în asociere cu alt regim chimioterapic în afară de CVP (CHOP, MCP, CHVP/ α -Interferon), au arătat de asemenea îmbunătățiri semnificative în ratele de răspuns, parametrii dependenți de timp ca și în supraviețuirea globală. Rezultatele cheie din toate cele patru studii sunt rezumate în Tabelul 8.

Tabel 8 Rezumatul rezultatelor cheie din patru studii randomizate de fază III care evaluează beneficiul rituximab cu diferite scheme de chimioterapie în limfomul folicular

| Studiu | Tratament, n | FU Median, luni | RRG, % | RC, % | Valoare mediană a TPE/SFP/ SFE, Luni | Rate SG, % |
|----------------|----------------------------------|-----------------|----------|----------|--|--------------------------------------|
| M39021 | CVP, 159 R-CVP, 162 | 53 | 57 81 | 10 41 | Valoare mediană a TPP: 14,7 33,6 $p < 0,0001$ | 53-luni 71,1 80,9 $p=0,029$ |
| GLSG'00 | CHOP, 205 R-CHOP, 223 | 18 | 90 96 | 17 20 | Valoare mediană a TPE: 2,6 ani Neatins $p < 0,001$ | 18-luni 90 95 $p = 0,016$ |
| OSHO-39 | MCP, 96 R-MCP, 105 | 47 | 75 92 | 25 50 | Valoare mediană a SFP: 28,8 Neatins $p < 0,0001$ | 48-luni 74 87 $p = 0,0096$ |
| FL2000 | CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175 | 42 | 85 94 | 49 76 | Valoare mediană a SFE: 36 Neatins $p < 0,0001$ | 42-luni 84 91 $p = 0,029$ |

SFE - Supraviețuire fără evenimente

TPP – Timp până la progresie sau deces

SFP – Supraviețuirea fără progresie

TPE – Timp până la eșecul tratamentului

Rate SG – rate de supraviețuire globală la momentul analizei

Terapia de întreținere

Limfom folicular netratat anterior

Într-un studiu prospectiv, deschis, internațional, multicentric, de fază III, 1193 pacienți cu limfom folicular avansat, netratat anterior au primit terapie de inducție cu R-CHOP ($n=881$), R-CVP ($n=268$) sau R-FCM ($n=44$), în funcție de alegerea investigatorului. În total, 1078 pacienți au răspuns la terapia de inducție, dintre care 1018 au fost randomizați pentru terapia de întreținere cu rituximab ($n=505$) sau observație ($n=513$). Cele două grupuri de tratament au fost bine echilibrate în ceea ce privește caracteristicile inițiale și statusul bolii. Tratamentul de întreținere cu rituximab constă în administrarea unei perfuzii de rituximab, 375 mg/m² suprafață corporală la fiecare 2 luni, până la progresia bolii sau pentru o perioadă de maximum doi ani.

Analiza primară pre-specificată a fost realizată la un timp median de observație de 25 de luni de la

randomizare, tratamentul de întreținere cu rituximab a dus la obținerea unei îmbunătățiri semnificative statistic și relevante clinic a obiectivului primar al studiului, supraviețuirea fără progresie (SFP), evaluat de investigator, în comparație cu observația la pacienții cu limfom folicular netratat anterior (Tabel 9).

În analiza primară, a fost observat, de asemenea, un beneficiu semnificativ al tratamentului de întreținere cu rituximab pentru obiectivele secundare ale studiului, supraviețuirea fără evenimente (SFE), timpul până la următorul tratament anti-limfom (TNLT), timpul până la următoarea cură de chimioterapie (TNCT) și rata de răspuns globală (RRG) (Tabel 9).

Datele din monitorizarea extinsă a pacienților din cadrul studiului (timpul median de observație de 9 ani) au confirmat avantajele pe termen lung ale terapiei de întreținere cu rituximab în ceea ce privește SFP, SFE, TNLT și TNCT (Tabel 9).

Tabel 9 Profilul eficacității, rezultate pentru rituximab întreținere față de observație la analiza primară stabilită în protocol și după durata mediană de monitorizare de 9 ani (analiza finală)

| | Analiza primară (durata mediană de FU: 25 luni) | | Analiza finală (durata mediană de FU: 9 ani) | |
|---|---|--------------------|--|--------------------|
| | Observație N=513 | Rituximab N=505 | Observație N=513 | Rituximab N=505 |
| Eficacitate Primară | | | | |
| Supraviețuirea fără progresie (valoare mediană) | NR | NR | 4,06 ani | 10,49 ani |
| Valoarea p (testul log-rank) | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Raport de risc (ÎI 95%) | 0,50 (0,39, 0,64) | | 0,61 (0,52, 0,73) | |
| Reducerea riscului | 50% | | 39% | |
| Eficacitate Secundară | | | | |
| Supraviețuirea globală (valoare mediană) | NR | NR | NR | NR |
| Valoarea p (testul log-rank) | 0,7246 | | 0,7948 | |
| Raport de risc (ÎI 95%) | 0,89 (0,45, 1,74) | | 1,04 (0,77, 1,40) | |
| Reducerea riscului | 11% | | -6% | |
| Supraviețuirea fără evenimente (valoare mediană) | 38 luni | NR | 4,04 ani | 9,25 ani |
| Valoarea p (testul log-rank) | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Raport de risc (ÎI 95%) | 0,54 (0,43, 0,69) | | 0,64 (0,54, 0,76) | |
| Reducerea riscului | 46% | | 36% | |
| TNLT (valoare mediană) | NR | NR | 6,11 ani | NR |
| Valoarea p (testul log-rank) | 0,0003 | | < 0,0001 | |
| Raport de risc (ÎI 95%) | 0,61 (0,46, 0,80) | | 0,66 (0,55, 0,78) | |
| Reducerea riscului | 39% | | 34% | |
| TNCT (valoare mediană) | NR | NR | 9,32 ani | NR |
| Valoarea p (testul log-rank) | 0,0011 | | 0,0004 | |
| Raport de risc (ÎI 95%) | 0,60 (0,44, 0,82) | | 0,71 (0,59, 0,86) | |
| Reducerea riscului | 40% | | 39% | |
| Rata de răspuns globală* | 55% | 74% | 61% | 79% |
| Valorile p din testul Chi-pătrat | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Risc relativ estimat (ÎI 95%) | 2,33 (1,73, 3,15) | | 2,43 (1,84, 3,22) | |
| Rata Răspunsului Complet (RC/RCu)* | 48% | 67% | 53% | 67% |
| Valorile p din testul Chi-pătrat | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Risc relativ estimat (ÎI 95%) | 2,21 (1,65, 2,94) | | 2,34 (1,80, 3,03) | |

* la sfârșitul tratamentului de întreținere/observație; rezultatele analizei finale pe baza timpului median de observație de 73 de luni.

FU: monitorizare; NR: nu a putut fi atins la momentul opririi studiului clinic; TNCT: timpul până la următoarea cură de chimioterapie; TNLT: timpul până la următorul tratament anti-limfom.

Tratamentul de întreținere cu rituximab a adus beneficii considerabile tuturor subgrupurilor predefinite testate: sex (bărbat, femeie), vârstă (< 60 ani, ≥ 60 ani), scorul indexului internațional de prognostic al limfomului folicular, FLIPI (≤ 1, 2 sau ≥ 3), terapia de inducție (R-CHOP, R-CVP sau R-FCM) și indiferent de calitatea răspunsului la tratamentul de inducție (RC, RCu sau RP). Analiza exploratorie a beneficiului tratamentului de întreținere a arătat un efect mai puțin pronunțat la pacienții vârstnici (> 70 ani), dar grupurile de testat au fost mici.

Limfomul folicular refractar/recidivat

Într-un studiu prospectiv, deschis, internațional, multicentric, de fază III, 465 pacienți cu limfom folicular recidivat/refractar au fost randomizați, într-o primă etapă, pentru terapia de inducție cu CHOP (ciclofosfamidă, doxorubicin, vincristina, prednison; n=231) sau rituximab plus CHOP (R-CHOP, n=234). Cele două grupuri de tratament au fost bine echilibrate cu privire la caracteristicile inițiale și statusul bolii. Un total de 334 pacienți care au prezentat remisiune completă sau parțială după terapia de inducție au fost randomizați, în a doua etapă, pentru terapia de întreținere (n=167) sau observație (n=167). Tratamentul de întreținere cu rituximab constă în administrarea unei perfuzii de rituximab, 375 mg/m² suprafață corporală la fiecare 3 luni, pentru o perioadă de maximum doi ani sau până la progresia bolii.

Analiza finală a eficacității a inclus toți pacienții randomizați în ambele etape ale studiului. După o perioadă de observație de 31 luni pentru pacienții randomizați în etapa de inducție, rezultatele pentru brațul R-CHOP au fost semnificativ îmbunătățite comparativ cu brațul CHOP, la pacienții cu limfom folicular recidivat/refractar (vezi Tabel 10).

Tabel 10 Etapa de inducție: profilul eficacității, rezultate pentru CHOP față de R-CHOP (timp median de observație 31 luni)

| | CHOP | R-CHOP | Valoarea p | Reducerea Riscului ¹⁾ |
|----------------------------|------|--------|------------|----------------------------------|
| Eficacitate primară | | | | |
| RRG ²⁾ | 74% | 87% | 0,0003 | na |
| RC ²⁾ | 16% | 29% | 0,0005 | na |
| RP ²⁾ | 58% | 58% | 0,9449 | na |

¹⁾ Estimările au fost calculate pe baza rapoartelor de risc

²⁾ Ultimul răspuns tumoral evaluat de investigator. Testul statistic "primar" pentru "răspuns" a fost testul trend pentru RC versus RP versus non-responsivi (p < 0,0001)

Abrevieri: NA, nu este disponibil; RRG: rata de răspuns globală; RC: răspuns complet; RP: răspuns parțial

Pentru pacienții randomizați în etapa de întreținere a studiului, timpul median de observație a fost de 28 luni. Tratamentul de întreținere cu rituximab duce la o îmbunătățire semnificativă statistic și relevantă clinic a obiectivului primar al studiului, SFP, (timpul de la randomizare în etapa de întreținere până la recădere, progresia bolii sau deces) comparativ cu brațul observațional (p < 0,0001 testul log-rank). Valoarea mediană a SFP a fost de 42,2 luni în brațul cu rituximab ca tratament de întreținere comparativ cu 14,3 luni în brațul observațional. Folosind analiza de regresie cox, riscul de boală progresivă sau deces a fost redus cu 61% în brațul cu rituximab ca tratament de întreținere comparativ cu brațul observațional (ÎI 95%, 45%-72%). Estimările ratelor fără progresie Kaplan-Meier la 12 luni au fost de 78% în grupul cu rituximab față de 57% în grupul observațional. O analiză a supraviețuirii globale a confirmat beneficiul semnificativ al tratamentului de întreținere cu rituximab comparativ cu grupul observațional (p=0,0039 testul log-rank). Tratamentul de întreținere cu rituximab reduce riscul de deces cu 56% (ÎI 95%; 22%-75%).

Tabel 11 Etapa de întreținere: profilul eficacității, rezultate pentru rituximab față de brațul observațional (timp median de observație 28 luni)

| Parametri de Eficacitate | Timpul median estimat până la eveniment conform Kaplan-Meier (luni) | | | Reducerea Riscului |
|---|---|-------------------|------------------------------|--------------------|
| | Observație (N=167) | Rituximab (N=167) | Valoarea p (testul log-rank) | |
| Supraviețuirea fără progresie (SFP) | 14,3 | 42,2 | < 0,0001 | 61% |
| Supraviețuirea globală | NR | NR | 0,0039 | 56% |
| Timpul până la un nou tratament pentru limfom | 20,1 | 38,8 | < 0,0001 | 50% |
| Supraviețuirea fără semne de boală ^a | 16,5 | 53,7 | 0,0003 | 67% |
| Subgrup de analiză SFP | | | | |
| CHOP | 11,6 | 37,5 | < 0,0001 | 71% |
| R-CHOP | 22,1 | 51,9 | 0,0071 | 46% |
| RC | 14,3 | 52,8 | 0,0008 | 64% |
| RP | 14,3 | 37,8 | < 0,0001 | 54% |
| SG | | | | |
| CHOP | NR | NR | 0,0348 | 55% |
| R-CHOP | NR | NR | 0,0482 | 56% |

NR: neatins; ^a: aplicabil numai la pacienții care au prezentat RC

Beneficiul tratamentului de întreținere cu rituximab a fost confirmat în toate subgrupurile analizate, indiferent de schema terapeutică de inducție (CHOP sau R-CHOP) sau de calitatea răspunsului la tratamentul de inducție (RC sau RP) (Tabel 11). Tratamentul de întreținere cu rituximab a prelungit semnificativ valoarea mediană a SFP la pacienții care au răspuns la terapia de inducție cu CHOP (valoarea mediană a SFP de 37,5 luni față de 11,6 luni, $p < 0,0001$), precum și la cei care au răspuns la terapia de inducție cu R-CHOP (valoarea mediană a SFP 51,9 luni față de 22,1 luni, $p < 0,0071$). Tratamentul de întreținere cu rituximab aduce un beneficiu semnificativ în termeni de supraviețuire globală, atât pentru pacienții care au răspuns la CHOP, cât și pentru cei care au răspuns la R-CHOP, deși subgrupurile au fost mici și este necesară o monitorizare mai lungă pentru confirmarea acestei observații.

Limfom non-Hodgkin difuz cu celulă mare B, la pacienții adulți

Într-un studiu randomizat deschis, un total de 399 pacienți vârstnici (cu vârste între 60 și 80 ani) netratați anterior, cu limfom non-Hodgkin difuz cu celulă mare B, au primit chimioterapia standard CHOP (ciclofosamidă 750 mg/m², doxorubicină 50 mg/m², vincristină 1,4 mg/m² până la maximum 2 mg în ziua 1 și prednisolon 40 mg/m² și zi în zilele 1-5) la fiecare 3 săptămâni timp de 8 cicluri de tratament sau rituximab 375 mg/m² plus CHOP (R-CHOP). Rituximab a fost administrat în prima zi a ciclului de tratament.

Analiza finală a eficacității a inclus toți pacienții randomizați (197 CHOP, 202 R-CHOP), cu un timp median de monitorizare de aproximativ 31 luni. Cele două grupuri de tratament au fost bine echilibrate în ceea ce privește caracteristicile inițiale și statusul bolii. Analiza finală confirmă că tratamentul cu R-CHOP a fost asociat cu o îmbunătățire relevantă clinic și semnificativă statistic a duratei de supraviețuire fără evenimente (parametrii eficacității primare; în cazurile în care evenimentele au fost decesul, recăderea sau progresia limfomului sau instituirea unui nou tratament anti-linfom)

($p=0,0001$). Estimările Kaplan-Meier ale timpului median de supraviețuire fără evenimente au fost de 35 luni în brațul R-CHOP comparativ cu 13 luni în brațul CHOP, reprezentând o reducere a riscului de 41%. La 24 luni, estimările pentru supraviețuirea globală au fost de 68,2% în brațul R-CHOP comparativ cu 57% în brațul CHOP. O analiză subsecventă a supraviețuirii globale, efectuată într-o perioadă mediană de monitorizare de 60 luni, a confirmat beneficiile tratamentului cu R-CHOP față de tratamentul cu CHOP ($p=0,0071$), reprezentând o reducere a riscului de 32%.

Analiza tuturor parametrilor secundari (ratele de răspuns, supraviețuirea fără progresia bolii, supraviețuirea fără semne de boală, durata răspunsului) demonstrează efectele tratamentului cu R-CHOP comparativ cu tratamentul cu CHOP. Rata răspunsului complet după 8 cicluri de tratament a fost de 76,2% în grupul R-CHOP și de 62,4% în grupul CHOP ($p=0,0028$). Riscul de progresie a bolii a fost redus cu 46% iar riscul de recădere cu 51%.

În toate subgrupurile de pacienți (sex, vârstă, IPI ajustat în funcție de vârstă, stadiul Ann Arbor, ECOG, β_2 -microglobulina, LDH, albumina, simptomele B, masa tumorală mare, localizările extraganglionare, afectarea măduvei osoase), ratele de risc pentru supraviețuirea fără evenimente și supraviețuirea globală (R-CHOP comparativ cu CHOP) au fost mai mici de 0,83 respectiv 0,95. R-CHOP a fost asociat cu îmbunătățirea rezultatelor atât a pacienților cu risc mare cât și a celor cu risc mic, în concordanță cu IPI ajustat în funcție de vârstă.

Rezultate ale testelor clinice de laborator

La 67 pacienți testați pentru anticorpi umani antișoarece (HAMA), nu s-a observat niciun răspuns. Din 356 pacienți testați pentru anticorpi anti-medicament (ADA), 1,1% (4 pacienți) au fost pozitivi.

Leucemia limfocitară cronică

În două studii deschise, randomizate, un număr total de 817 pacienți netratați anterior și 552 pacienți cu LLC cu recăderi/refractoră au fost randomizați să primească fie chimioterapie FC (fludarabină 25 mg/m², ciclofosamidă 250 mg/m², în zilele 1-3) la fiecare 4 săptămâni pentru 6 cicluri, fie rituximab în asocieră cu FC (R-FC). Rituximab a fost administrat în doză de 375 mg/m² în timpul primului ciclu, cu o zi înainte de chimioterapie și în doză de 500 mg/m² în ziua 1 a fiecărui ciclu ulterior de tratament. Pacienții au fost excluși din studiu, în LLC cu recăderi/refractoră, dacă au fost tratați anterior cu anticorpi monoclonali sau dacă au fost refractari (definit ca eșec de a obține o remisiune parțială pentru cel puțin 6 luni) la fludarabină sau orice analog nucleozidic. Un număr total de 810 pacienți (403 R-FC, 407 FC) din studiul de primă linie (Tabel 12a și Tabel 12b) și 552 pacienți (276 R-FC, 276 FC) din studiul în LLC cu recăderi/refractoră (Tabel 13) au fost analizați pentru eficacitate.

În studiul de primă linie, după un timp median de observație de 48,1 luni, valoarea mediană a SFP a fost de 55 luni în grupul R-FC și de 33 luni în grupul FC ($p < 0,0001$, testul log-rank). Analiza supraviețuirii globale a arătat un beneficiu semnificativ al tratamentului R-FC față de chimioterapia FC singură ($p = 0,0319$, testul log-rank) (Tabel 12a). Beneficiul în termenii SFP a fost observat în majoritatea subgrupurilor de pacienți analizate conform cu riscul de boală la momentul inițial (de exemplu stadii A-C Binet) (Tabel 12b).

Tabel 12a Tratamentul de primă linie al leucemiei limfocitare cronice
Privire generală asupra rezultatelor eficacității pentru rituximab plus FC vs.
monoterapia FC - timp median de observație 48,1 luni

| Parametri de Eficacitate | Timp median estimat până la eveniment conform Kaplan-Meier (luni) | | | Reducerea Riscului |
|--|---|--------------|------------------------------|--------------------|
| | FC (N=409) | R-FC (N=408) | Valoarea p (testul log-rank) | |
| Supraviețuirea fără progresie (SFP) | 32,8 | 55,3 | < 0,0001 | 45% |
| Supraviețuirea globală | NR | NR | 0,0319 | 27% |
| Supraviețuirea fără evenimente | 31,3 | 51,8 | < 0,0001 | 44% |
| Rata de răspuns (RC, nRP, sau RP) | 72,6% | 85,8% | < 0,0001 | n.a. |
| Ratele RC | 16,9% | 36,0% | < 0,0001 | n.a. |
| Durata răspunsului* | 36,2 | 57,3 | < 0,0001 | 44% |
| Supraviețuirea fără semne de boală (DFS)** | 48,9 | 60,3 | 0,0520 | 31% |
| Timpul până la un nou tratament | 47,2 | 69,7 | < 0,0001 | 42% |

Rata de răspuns și ratele RC au fost analizate folosind Testul Chi-pătrat. NR: neatins; n.a. nu este disponibil

*: aplicabil numai la pacienții care au prezentat un RC, nRP, RP

** : aplicabil numai la pacienții care au prezentat un RC

Tabel 12b Tratamentul de primă linie al leucemiei limfocitare cronice
Rapoartele de risc ale supraviețuirii fără progresie conform stadiului Binet (ITT) –
timp median de observație 48,1 luni

| Supraviețuirea fără progresie (SFP) | Număr de pacienți | | Raport de risc (ÎI 95%) | valoare p (test Wald, neajustat) |
|-------------------------------------|-------------------|------|-------------------------|----------------------------------|
| | FC | R-FC | | |
| Stadiu A Binet | 22 | 18 | 0,39 (0,15; 0,98) | 0,0442 |
| Stadiu B Binet | 259 | 263 | 0,52 (0,41; 0,66) | < 0,0001 |
| Stadiu C Binet | 126 | 126 | 0,68 (0,49; 0,95) | 0,0224 |

ÎI: Interval de încredere

În studiul în LLC cu recăderi/refractară, valoarea mediană a supraviețuirii fără progresie (obiectivul primar) a fost de 30,6 luni în grupul R-FC și de 20,6 luni în grupul FC (p=0,0002, testul log-rank). Beneficiul în termenii SFP a fost observat la aproape toate subgrupurile de pacienți analizate conform riscului de boală la momentul inițial. A fost raportată o ușoară dar nesemnificativă îmbunătățire în supraviețuirea globală în brațul R-FC comparativ cu brațul FC.

Tabel 13 Tratamentul leucemiei limfocitare cronice cu recăderi/refractoră – Privire generală asupra rezultatelor eficacității pentru rituximab plus FC vs. monoterapia FC (timp median de observație 25,3 luni)

| Parametri de Eficacitate | Timp median estimat până la eveniment conform Kaplan-Meier (luni) | | | Reducerea Riscului |
|--|---|--------------|------------------------------|--------------------|
| | FC (N=276) | R-FC (N=276) | Valoarea p (testul log-rank) | |
| Supraviețuirea fără progresie (SFP) | 20,6 | 30,6 | 0,0002 | 35% |
| Supraviețuirea globală | 51,9 | NR | 0,2874 | 17% |
| Supraviețuirea fără evenimente | 19,3 | 28,7 | 0,0002 | 36% |
| Rata de răspuns (RC, nRP, sau RP) | 58,0% | 69,9% | 0,0034 | n.a. |
| Ratele RC | 13,0% | 24,3% | 0,0007 | n.a. |
| Durata răspunsului* | 27,6 | 39,6 | 0,0252 | 31% |
| Supraviețuirea fără semne de boală (DFS)** | 42,2 | 39,6 | 0,8842 | -6% |
| Timpul până la un nou tratament pentru LLC | 34,2 | NR | 0,0024 | 35% |

Rata de răspuns și ratele RC au fost analizate folosind Testul Chi-pătrat.

*: aplicabil numai la pacienții care au prezentat un RC, nRP, RP; NR: neatins n.a. nu este disponibil

** : aplicabil numai la pacienții care au prezentat un RC;

Rezultatele din alte studii de suport care folosesc rituximab în asociere cu alte scheme de chimioterapie (inclusiv CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustină și cladribină) pentru tratamentul pacienților cu LLC netratată anterior și/sau cu recăderi/refractoră au demonstrat, de asemenea, rate de răspuns global cu beneficiu în termenii ratelor SFP, deși cu o toxicitate ușor mai crescută (în special mielotoxicitate). Aceste studii susțin utilizarea de rituximab fără nicio chimioterapie.

Date de la aproximativ 180 pacienți tratați anterior cu rituximab au demonstrat beneficiu clinic (inclusiv RC) și susțin repetarea tratamentului cu rituximab.

Copii și adolescenți

S-a efectuat un studiu randomizat, multi-centric, deschis de chimioterapia destinată limfomului Malin B (LMB) (corticosteroizi, vincristină, ciclofosfamidă, metotrexat în doze mari, citarabină, doxorubicină, etoposid și terapie intratecală cu trei medicamente [metotrexat/citarabină/corticosteroid]) singură sau în asociere cu rituximab la pacienții copii și adolescenți cu DLBCL/BL/BAL/BLL, cu marker CD20 pozitiv, în stadiu avansat, netratat anterior. Stadiul avansat este definit ca Stadiul III cu nivel ridicat de LDH („B ridicate”), [LDH > dublul limitei superioare a valorilor normale ale unui pacient adult (> Nx2)] sau orice stadiu IV sau BAL. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie chimioterapie LMB, fie șase perfuzii intravenoase cu rituximab la o doză de 375 mg/m² suprafață corporală în asociere cu chimioterapia LMB (două în timpul fiecăreia din cele două cicluri de tratament de inducție și una în timpul fiecăreia din cele două cicluri de tratament de consolidare) conform schemei destinate LMB. În analiza de eficacitate s-a inclus un număr total de 328 pacienți randomizați, dintre care un pacient cu vârsta sub 3 ani a primit rituximab în asociere cu chimioterapie LMB.

Cele două brațe de tratament, LMB (chimioterapia LMB) și R-LMB (chimioterapia LMB cu rituximab) au fost bine echilibrate în ceea ce privește caracteristicile de referință. Pacienții au avut o vârstă medie cuprinsă între 7 și 8 ani în brațul LMB și respectiv brațul R-LMB. Aproximativ jumătate dintre pacienți erau în Grupul B (50,6% în brațul LMB și 49,4% în brațul R-LMB), 39,6% în Grupul C1 în ambele brațe și 9,8% și 11,0% erau în Grupul C3 în brațele LMB și respectiv R-LMB. Pe baza

stadializării Murphy, majoritatea pacienților sufereau fie de BL în stadiul III (45,7% în brațul LMB și 43,3% în brațul R-LMB), fie de BAL, SNC negativ (21,3% în brațul LMB și 24,4% în brațul R-LMB). Mai puțin de jumătate dintre pacienți (45,1% în ambele brațe) prezentau o afectare a măduvei osoase, iar majoritatea pacienților (72,6% în brațul LMB și 73,2% în brațul R-LMB) nu au prezentat o afectare a SNC. Obiectivul principal al eficacității a fost EFS, unde un eveniment a fost definit ca apariția unei boli progresive, recidivă, a doua malignitate, deces din orice cauză sau lipsa răspunsului, după cum se evidențiază prin detectarea celulelor viabile în reziduuri după cel de-al doilea ciclu de tratament CYVE, indiferent care apare primul. Obiectivele secundare ale eficacității au fost OS și remisiunea completă.

La analiza intermediară pre-specificată, cu aproximativ un an de monitorizare mediană, s-a observat o îmbunătățire relevantă din punct de vedere clinic a obiectivului principal al EFS, cu estimări ale ratei la un an de 94,2% (ÎI 95%, 88,5% - 97,2%) în brațul R-LMB comparativ cu 81,5% (ÎI 95%, 73,0% - 87,8%) în brațul LMB și Cox RR ajustat 0,33 (ÎI 95%, 0,14 - 0,79). La recomandarea IDMC (comitetul independent de monitorizare a datelor) pe baza acestui rezultat, randomizarea a fost oprită, iar pacienților din brațul LMB li s-a permis să treacă pe rituximab.

Analizele de eficacitate primară au fost efectuate la 328 de pacienți randomizați cu o monitorizare mediană de 3,1 ani. Rezultatele sunt descrise în Tabelul 14.

Tabel 14: Prezentarea generală a rezultatelor de eficacitate primară (populația ITT)

| Analiza | LMB (N = 164) | R-LMB (N=164) |
|--|--|---------------------------------|
| SFE | 28 evenimente | 10 evenimente |
| | Valoarea p a testului log-rank unilateral 0,0006 | |
| | Cox RR ajustat 0,32 (ÎI 90%: 0,17, 0,58) | |
| Ratele SFE pe o perioadă de 3 ani | 82,3% (ÎI 95%: 75,7%, 87,5%) | 93,9% (ÎI 95%: 89,1%, 96,7%) |
| Supraviețuire globală | 20 decese | 8 decese |
| | Valoarea p a testului log-rank unilateral 0,0061 | |
| | Cox HR ajustat 0,36 (ÎI 95%: 0,16; 0,81) | |
| Ratele SFE pe o perioadă de 3 ani | 87,3% (ÎI 95%: 81,2%, 91,6%) | 95,1% (ÎI 95%: 90,5%, 97,5%) |
| Rata RC | 93,6% (ÎI 95%: 88,2%; 97,0%) | 94,0% (ÎI 95%: 88,8%, 97,2%) |

Abrevieri: SFE: supraviețuire fără evenimente; SG: supraviețuire globală; R: remisiune completă

Analiza de eficacitate primară a indicat un beneficiu SFE al rituximab în plus față de chimioterapia LMB peste chimioterapia LMB administrată individual, cu o SFE RR 0,32 (ÎI 90% 0,17 - 0,58) dintr-o analiză de regresie Cox care se adaptează la grupul național, histologie și grup terapeutic. Deși nu au fost observate diferențe majore între cele două grupuri de tratament privind numărul de pacienți care au prezentat remisiune completă, beneficiul adăugării rituximab la chimioterapia LMB a fost, de asemenea, indicat în obiectivul secundar al SG, cu SG RR de 0,36 (ÎI 95%, 0,16 - 0,81).

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu rituximab la toate subgrupele de copii și adolescenți cu limfom folicular și LLC și la populația de copii și adolescenți de la naștere și până la < 6 luni în limfomul difuz cu celulă mare B, cu marker CD20 pozitiv. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

Experiența clinică în poliartrita reumatoidă

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu rituximab în remiterea semnelor și simptomelor poliartritei reumatoide la pacienții cu un răspuns inadecvat la inhibitori TNF au fost demonstrate într-un studiu clinic pivot, multicentric, randomizat, controlat, dublu-orb (Studiul clinic 1).

Studiul clinic 1 a evaluat 517 pacienți care au prezentat un răspuns inadecvat sau intoleranță la una sau mai multe terapii cu inhibitori TNF. Pacienții eligibili au fost diagnosticați cu poliartrită reumatoidă activă, conform criteriilor Colegiului American de Reumatologie (ACR). Rituximab a fost administrat în două perfuzii i.v. la interval de 15 zile. Pacienții au primit 2 x 1000 mg perfuzii intravenoase de rituximab sau placebo în asociere cu MTX. Toți pacienții au primit concomitent 60 mg prednison oral, în zilele 2-7 și 30 mg în zilele 8-14, după prima perfuzie. Obiectivul primar a fost proporția de pacienți care realizează un răspuns ACR20 în săptămâna 24. Pentru obiectivele pe termen lung, pacienții au fost monitorizați și după săptămâna 24, inclusiv evaluarea radiografică la 56 săptămâni și la 104 săptămâni. Ca urmare a extensiei protocolului ca studiu deschis, 81% dintre pacienți, din grupul placebo stabilit inițial, au primit rituximab în intervalul dintre săptămâna 24 și 56.

Studiile clinice cu rituximab la pacienții cu poliartrită în stadiu incipient (pacienți care nu au fost tratați anterior cu metotrexat și pacienți care au avut un răspuns inadecvat la metotrexat, dar care nu au fost încă tratați cu inhibitori TNF-alfa) și-au atins obiectivul primar. Rituximab nu este indicat acestor pacienți, deoarece datele de siguranță ale tratamentului pe termen lung cu rituximab sunt insuficiente, mai ales în ceea ce privește riscul dezvoltării malignităților și LMP.

Rezultatele activității bolii

Rituximab în asociere cu metotrexat a crescut semnificativ proporția pacienților care au prezentat o îmbunătățire cu cel puțin 20% a scorului ACR comparativ cu pacienții tratați cu metotrexat în monoterapie (Tabel 15). În toate studiile de dezvoltare, beneficiul tratamentului pentru pacienți a fost similar, independent de vârstă, sex, suprafață corporală, rasă, numărul tratamentelor anterioare și statusul bolii.

O îmbunătățire semnificativă clinic și statistic a fost, de asemenea, observată în toate componentele individuale ale răspunsului ACR (numărul articulațiilor inflamate și sensibile, evaluarea globală a pacientului și medicului, index scor de dizabilitate (HAQ), evaluarea durerii și Proteina C Reactivă (mg/dl)).

Tabel 15 Rezultatele răspunsului clinic privind obiectivul primar în Studiul clinic 1 (Populație ITT)

| | Rezultat† | Placebo+MTX | Rituximab +MTX (2 x 1000 mg) |
|------------------|--------------------------------|-------------|---------------------------------|
| Studiul clinic 1 | | N=201 | N=298 |
| | ACR20 | 36 (18%) | 153 (51%)*** |
| | ACR50 | 11 (5%) | 80 (27%)*** |
| | ACR70 | 3 (1%) | 37 (12%)*** |
| | Răspuns EULAR (Bun/Moderat) | 44 (22%) | 193 (65%)*** |
| | Media modificării DAS | -0,34 | -1,83*** |

† Rezultat la 24 săptămâni

Diferență semnificativă față de placebo + MTX la momentul principal de evaluare: ***p ≤ 0,0001

Pacienții tratați cu rituximab în asociere cu metotrexat au prezentat o reducere semnificativ mai mare a scorului activității bolii (DAS28) comparativ cu pacienții tratați cu metotrexat în monoterapie (Tabel 15). Similar, un număr semnificativ mai mare de pacienți tratați cu rituximab și metotrexat au prezentat un răspuns European League Against Rheumatism (EULAR) bun până la moderat, comparativ cu pacienții tratați cu metotrexat în monoterapie (Tabel 15).

Răspuns radiografic

Afectarea structurală a articulației a fost evaluată radiografic și exprimată prin modificare în Scorul Sharp Total modificat (mTSS) și a componentelor sale, scorul eroziunii articulare și scorul îngustării spațiului articular.

În Studiul clinic 1, la pacienții tratați cu rituximab în asociere cu metotrexat care au prezentat un răspuns inadecvat sau intoleranță la una sau mai multe terapii cu inhibitori TNF, s-a demonstrat la examenul radiografic, după 56 săptămâni, o progresie semnificativ mai redusă comparativ cu pacienții care au primit inițial metotrexat în monoterapie. La 81% dintre pacienții care au primit inițial metotrexat în monoterapie, s-a administrat rituximab fie ca terapie de salvare în intervalul dintre săptămânile 16-24, fie ca urmare a extensiei studiului înainte de săptămâna 56. De asemenea, o proporție mai mare de pacienți cărora li s-a administrat inițial rituximab/MTX nu a prezentat progresie erozivă în intervalul de 56 săptămâni (Tabel 16).

Tabel 16 Rezultate radiografice la 1 an (populația mITT)

| | Placebo+MTX | Rituximab+MTX 2 × 1000 mg |
|--|-------------|------------------------------|
| Studiul clinic 1 | (n=184) | (n=273) |
| Modificarea medie de la momentul inițial: | | |
| Scor Sharp total modificat | 2,30 | 1,01* |
| Scorul eroziunii articulare | 1,32 | 0,60* |
| Scorul îngustării spațiului articular | 0,98 | 0,41** |
| Proporția de pacienți fără modificări radiografice | 46% | 53%, NS |
| Proporția de pacienți fără modificare erozivă | 52% | 60%, NS |

150 pacienți randomizați inițial cu placebo + MTX în Studiul clinic 1 au primit cel puțin o serie de tratament de RTX+MTX pe o perioadă de un an

* p < 0,05, ** p < 0,001. Abreviere: NS, ne semnificativ

De asemenea, a fost observată pe termen lung inhibarea ratei afectării articulare progresive. Analiza radiografică la 2 ani în Studiul clinic 1 a demonstrat reducerea semnificativă a progresiei afectării structurii articulare la pacienții care au primit rituximab în asociere cu metotrexat, comparativ cu cei cu metotrexat în monoterapie, precum și o proporție semnificativ mai mare de pacienți fără progresia afectării articulare pe o perioadă de 2 ani.

Rezultate privind funcția fizică și calitatea vieții

La pacienții tratați cu rituximab s-a observat o reducere semnificativă a indexului de dizabilitate (HAQ-DI) și a scorului fatigabilității (FACIT-Fatigabilitate), comparativ cu pacienții tratați cu metotrexat în monoterapie. Proporția pacienților tratați cu rituximab arată o diferență importantă clinic minimă (MCID) a HAQ-DI (definit ca reducere a scorului total individual > 0,22) și a fost de asemenea mai mare decât în rândul pacienților tratați cu metotrexat în monoterapie (Tabel 17).

Îmbunătățirea semnificativă a stării de sănătate raportată la calitatea vieții a fost de asemenea observată cu îmbunătățirea semnificativă a scorului de sănătate fizică (PHS) și a scorului de sănătate mentală (MHS) a SF-36. Ulterior, o proporție semnificativ mai mare de pacienți a atins MCID pentru aceste scoruri (Tabel 17).

Tabel 17 Rezultatele privind funcția fizică și calitatea vieții la săptămâna 24 în Studiul clinic 1

| Rezultat† | Placebo+MTX | Rituximab+MTX (2 x 1000 mg) |
|-----------------------------|-------------|--------------------------------|
| | n=201 | n=298 |
| Modificarea medie a HAQ-DI | 0,1 | -0,4*** |
| % HAQ-DI MCID | 20% | 51% |
| Modificarea medie a FACIT-T | -0,5 | -9,1*** |
| | n=197 | n=294 |
| Modificarea medie a SF-36 | | |
| PHS | 0,9 | 5,8*** |
| % SF-36 PHS MCID | 13% | 48%*** |
| Modificarea medie a SF-36 | 1,3 | 4,7** |
| MHS | | |
| % SF-36 MHS MCID | 20% | 38%* |

† Rezultat la săptămâna 24

Diferența semnificativă față de placebo la momentul principal de evaluare: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ *** $p \leq 0,0001$
MCID HAQ-DI $\geq 0,22$, MCID SF-36 PHS $> 5,42$, MCID SF-36 MHS $> 6,33$

Eficacitatea la pacienți seropozitivi la autoanticorpi (RF și/sau anti-CCP)

Pacienții seropozitivi la Factorul Reumatoid (RF) și/sau anticorpii îndreptați împotriva peptidelor citrulinate ciclic (anti-CCP) care au fost tratați cu rituximab în asociere cu metotrexat au arătat un răspuns crescut comparativ cu pacienții negativi la ambele.

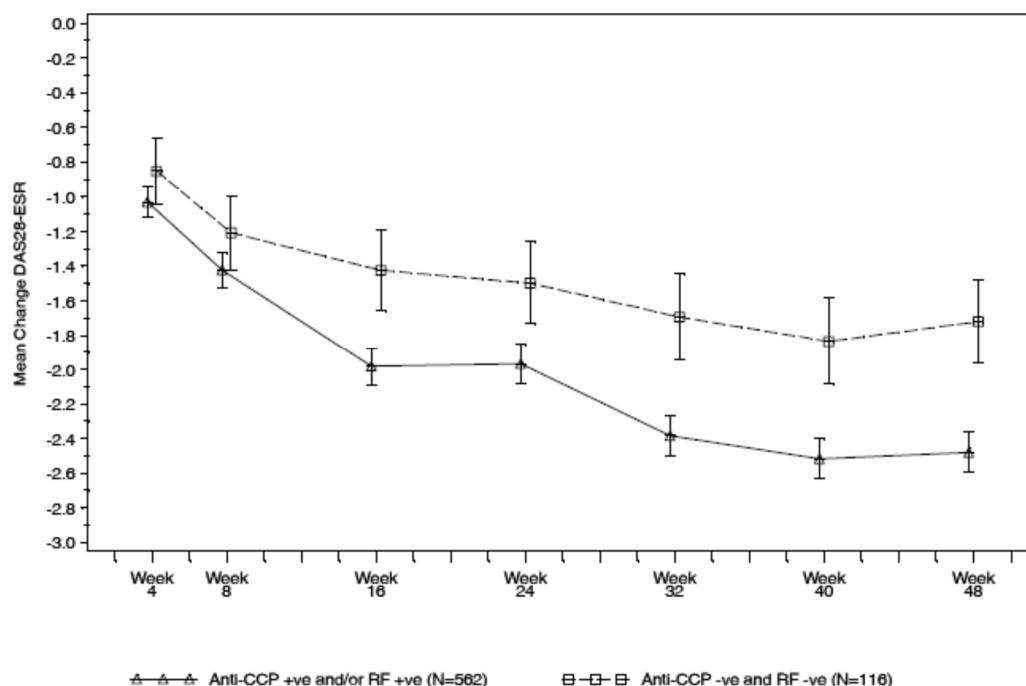
Rezultatele eficacității la pacienții tratați cu rituximab au fost analizate pe baza statusului autoanticorpilor înainte de începerea tratamentului. La săptămâna 24, pacienții care au fost seropozitivi la RF și/sau anti-CCP la momentul inițial au avut o probabilitate semnificativ crescută de realizare a răspunsurilor ACR20 și 50 comparativ cu pacienții seronegativi ($p=0,0312$ și $p=0,0096$) (Tabel 18). Aceste constatări au fost repetate la săptămâna 48, când autoanticorpii seropozitivi au crescut de asemenea semnificativ probabilitatea realizării ACR70. La săptămâna 48 pacienții seropozitivi au putut atinge răspunsuri ACR de 2-3 ori mai mult comparativ cu pacienții seronegativi. Pacienții seropozitivi au prezentat o scădere semnificativ mai mare în DAS28-ESR comparativ cu pacienții seronegativi (Figura 1).

Tabel 18 Rezumatul eficacității statusului autoanticorpilor la momentul inițial

| | Săptămâna 24 | | Săptămâna 48 | |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | Seropozitivi (n=514) | Seronegativi (n=106) | Seropozitivi (n=506) | Seronegativi (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 |
| Răspuns EULAR (%) | 74,8* | 62,9 | 84,3* | 72,3 |
| Media modificării DAS28-ESR | -1,97** | -1,50 | -2,48*** | -1,72 |

Nivelurile semnificative au fost definite ca * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$.

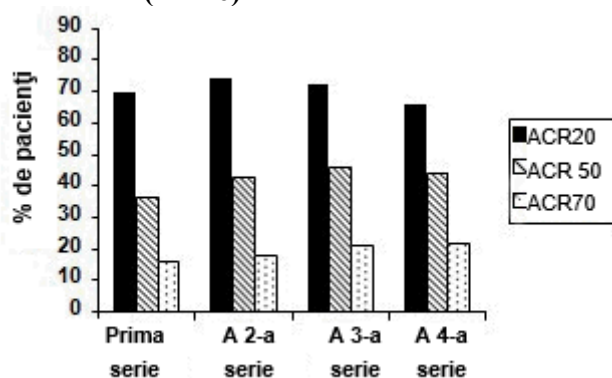
Figura 1: Modificare față de momentul inițial a DAS28-ESR prin statusul autoanticorpilor la momentul inițial



Eficacitatea pe termen lung în curele multiple de tratament

Tratamentul cu rituximab în asociere cu metotrexat pe parcursul curelor multiple de tratament a condus la îmbunătățiri susținute ale semnelor și simptomelor clinice ale PR, așa cum este evidențiat prin răspunsurile ACR, DAS28-ESR și EULAR care au fost evidente în toate populațiile de pacienți studiate (Figura 2). A fost observată îmbunătățirea funcției fizice, așa cum este indicat în scorul HAQ-DI și proporția de pacienți care au realizat MCID pentru HAQ-DI.

Figura 2: Răspunsurile ACR pentru 4 serii de tratament (24 săptămâni după fiecare serie (între pacienți, între vizite)) la pacienți cu un răspuns inadecvat la inhibitori TNF (n=146)



Evaluări clinice de laborator

Un total de 392/3095 (12,7%) pacienți cu poliartrită reumatoidă au fost ADA pozitivi, în studiile clinice, după terapia cu rituximab. La majoritatea pacienților, apariția ADA nu a fost asociată cu deteriorare clinică sau cu un risc crescut de reacții la perfuziile ulterioare. Prezența ADA poate fi asociată cu agravarea reacțiilor alergice sau cauzate de perfuzie după a doua perfuzie a seriilor ulterioare de tratament.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu rituximab la toate subgrupele de copii și adolescenți cu artrită autoimună. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

Experiența clinică în granulomatoză cu poliangeită (GPA) și poliangeită microscopică (MPA)

Inducția remisiunii la adulți

În Studiul 1 privind GPA/MPA, un număr total de 197 pacienți cu vârsta de 15 ani sau mai mare, cu GPA, severă (75%) și MPA (24%) au fost înrolați și tratați într-un studiu clinic de non-inferioritate, multicentric, controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat, cu comparator activ.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru li se administra fie ciclofosfamidă pe cale orală zilnic (2 mg/kg/zi) timp de 3-6 luni, fie rituximab (375 mg/m²) o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni. Toți pacienții din brațul cu ciclofosfamidă au utilizat tratament de întreținere cu azatioprină în perioada de monitorizare. Pacienților din ambele brațe li s-au administrat 1000 mg de metilprednisonol (sau alt corticosteroid în doză echivalentă) pe zi, intravenos (IV) în puls terapie, timp de 1 până la 3 zile, urmat de prednison pe cale orală (1 mg/kg/zi, fără a depăși 80 mg/zi). Scăderea treptată a dozei de prednison s-a realizat astfel încât tratamentul să se desfășoare pe durata a 6 luni de la începerea studiului clinic.

Criteriul final primar a fost obținerea remisiunii complete la 6 luni, definită după scorul Birmingham al gradului de activitate al vasculitelor pentru granulomatoza Wegener (BVAS/WG) ca 0, și întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi. Limita de non-inferioritate predefinită pentru diferența între tratamente a fost de 20%. Studiul a demonstrat non-inferioritatea tratamentului cu rituximab față de ciclofosfamidă pentru remisiunea completă la 6 luni (Tabel 19).

Eficacitatea a fost observată atât pentru pacienții nou diagnosticați cât și pentru pacienții cu recădere (Tabel 20).

Tabel 19 Procentul de pacienți adulți care au obținut remisiune completă la 6 luni (populația cu intenție de tratament*)

| | Rituximab (n = 99) | Ciclofosfamidă (n = 98) | Diferența între tratamente (Rituximab- Ciclofosfamidă) |
|---|-------------------------------|------------------------------------|---|
| Rata | 63,6% | 53,1% | 10,6% 95,1% ^b Î -3,2%, 24,3% ^a |
| <p>- Î = interval de încredere. - * Situația cea mai nefavorabilă ^a Non-inferioritatea a fost demonstrată deoarece cea mai scăzută valoare (-3.2%) a fost mai mare decât limita de non-inferioritate predeterminată (20%). ^b Indicele de încredere 95,1% reflectă o creștere de 0,001 alpha la calculul pentru o analiză interimară a eficacității.</p> | | | |

Tabel 20 Remisiunea completă la 6 luni definită prin statusul bolii

| | Rituximab | Ciclofosfamidă | Diferența (ÎI 95%) |
|----------------------------------|-----------|----------------|-----------------------|
| Numărul total de pacienți | n=99 | n=98 | |
| Nou diagnosticați | n=48 | n=48 | |
| Cu recădere | n=51 | n=50 | |
| Remisiune completă | | | |
| Numărul total de pacienți | 63,6 | 53,1% | 10,6% (-3,2; 24,3) |
| Nou diagnosticați | 60,4 | 64,6% | - 4,2% (- 23,6; 15,3) |
| Cu recădere | 66,7 | 42,0% | 24,7% (5,8; 43,6) |

Situația cea mai nefavorabilă se aplică pentru pacienții cu date lipsă

Remisiune completă la 12 luni și 18 luni

În grupul tratat cu rituximab, 48% dintre pacienți au obținut remisiune completă la 12 luni și 39% dintre pacienți au obținut remisiune completă la 18 luni. În cazul pacienților tratați cu ciclofosfamidă (urmată de azatioprină pentru întreținerea remisiunii complete), 39% dintre pacienți au obținut remisiune completă la 12 luni, iar 33% dintre pacienți au obținut remisiune completă la 18 luni. De la luna a 12-a la luna a 18-a, au fost observate în grupul tratat cu rituximab 8 cazuri de recăderi comparativ cu patru în grupul tratat cu ciclofosfamidă.

Evaluări de laborator

Un total de 23/99 (23%) de pacienți tratați cu rituximab din cadrul studiului clinic privind inducerea remisiunii au fost ADA pozitivi la 18 luni. Niciunul dintre cei 99 pacienți tratați cu rituximab nu au fost ADA pozitivi la screening. Nu a existat nicio tendință vizibilă sau un efect negativ aparent al prezenței ADA asupra profilului de siguranță și eficacitate în cadrul studiului de inducere a remisiunii.

Tratamentul de întreținere la adulți

Într-un studiu prospectiv, multicentric, controlat, deschis, au fost randomizați în total 117 de pacienți (88 cu GPA, 24 cu MPA și 5 cu vasculită asociată cu ANCA și implicare exclusiv renală) cu remisiune a bolii pentru a primi azatioprină (59 pacienți) sau rituximab (58 pacienți). Pacienții incluși au avut vârste cuprinse între 21 și 75 de ani și boală nou diagnosticată sau recurentă aflată în remisiune completă după tratamentul combinat cu glucocorticoizi și ciclofosfamidă administrată în pulsterapie. Majoritatea pacienților au fost ANCA pozitivi la stabilirea diagnosticului sau în decursul evoluției bolii; au prezentat vasculită necrotizantă a vaselor mici, confirmată histologic, cu fenotip clinic de GPA sau MPA sau vasculită asociată cu ANCA și implicare exclusiv renală sau ambele tipuri de vasculită.

Terapia de inducție a remisiunii a constat din prednison i.v., conform unei scheme de administrare la decizia medicului, precedat la unii pacienți de pulsterapie cu metilprednisolon, în asociere cu ciclofosfamidă în pulsuri până la obținerea remisiunii după 4-6 luni de tratament. La momentul respectiv și în interval de maximum 1 lună de la ultima doză de ciclofosfamidă, pacienții au fost randomizați pentru a primi fie rituximab (două perfuzii intravenoase de 500 mg la interval de două săptămâni una de cealaltă [în ziua 1 și ziua 15], urmate de o doză de 500 mg intravenos administrată la intervale de 6 luni timp de 18 luni), fie azatioprină (administrată pe cale orală în doză de 2 mg/kg/zi timp de 12 luni, apoi în doză de 1,5 mg/kg/zi timp de 6 luni și ulterior în doză de 1 mg/kg/zi timp de 4 luni [tratamentul a fost întrerupt după această perioadă de 22 luni]). Tratamentul cu prednison a fost administrat în doze reduse progresiv și apoi menținut în doză redusă (de aproximativ 5 mg pe zi) timp de cel puțin 18 luni după randomizare. Alegerea schemei de reducere a dozelor de prednison și decizia de oprire a tratamentului cu prednison după 18 luni au revenit medicului investigator.

Toți pacienții au fost urmăriți până în luna 28 (10 sau, respectiv, 6 luni după administrarea ultimei perfuzii de rituximab sau a ultimei doze de azatioprină). Profilaxia pentru pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* a fost obligatorie la toți pacienții cu număr al limfocitelor T CD4+ sub pragul de 250 celule pe milimetru cub.

Parametrul principal de evaluare a rezultatelor a fost rata episoadelor de recurență majoră la luna 28.

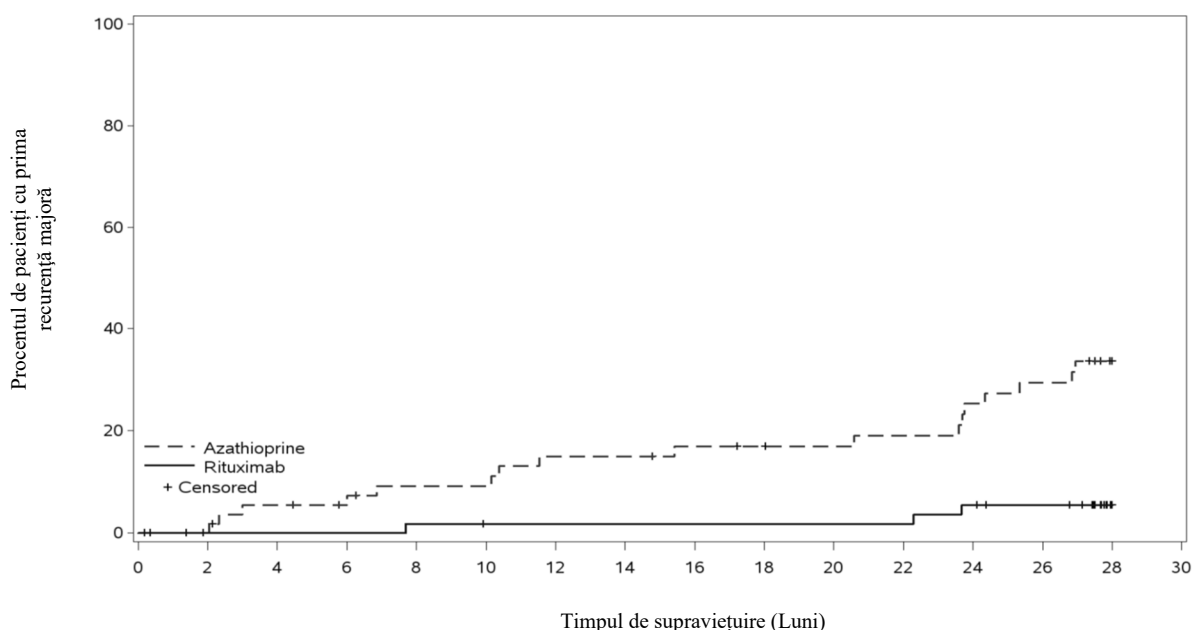
Rezultate

La luna 28, au fost înregistrate cazuri de recurență majoră (definită prin reapariția semnelor clinice și/sau valorilor testelor de laborator indicând vasculită activă ($[BVAS] > 0$) care poate cauza leziuni la nivelul organelor sau insuficiență de organ sau poate pune viața în pericol) la 3 pacienți (5%) din grupul tratat cu rituximab și la 17 pacienți (29%) din grupul tratat cu azatioprină ($p=0,0007$).

Recurențe minore (care nu pun viața în pericol sau nu implică leziuni majore la nivelul organelor) au fost înregistrate la șapte pacienți din grupul tratat cu rituximab (12%) și la opt pacienți din grupul tratat cu azatioprină (14%).

Curbele pentru rata de incidență cumulată au indicat faptul că intervalul de timp până la apariția primei recurențe majore a fost mai lung la pacienții tratați cu rituximab, începând din luna a 2-a și menținându-se până în luna 28 (Figura 3).

Figura 3: Incidența cumulată în timp a apariției primei recurențe majore



| Procentul de pacienți cu recurență majoră | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Azatioprină | 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 |
| Număr de pacienți aflați la risc | | | | | | | | | | | | | | | |
| Azatioprină | 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 | 52 | 50 | 0 |

Notă: Pacienții au fost cenzurați la 28 de luni dacă nu au avut niciun eveniment

Evaluări de laborator

În total, 6 din 34 pacienți (18%) tratați cu rituximab în cadrul studiului clinic cu terapie de întreținere au dezvoltat anticorpi anti-medicament (ADA). Nu a existat nicio tendință sau un efect negativ aparent al prezenței ADA asupra profilului de siguranță și eficacitate în cadrul studiului clinic cu terapie de întreținere.

Copii și adolescenți

Granulomatoză cu poliangeită (GPA) și poliangeită microscopică (MPA)

Studiul WA25615 (PePRS) a fost un studiu multicentric, deschis, cu un singur braț, fără braț de control, realizat la 25 de pacienți copii și adolescenți (≥ 2 ani până la < 18 ani) cu GPA sau MPA activă, severă. Vârsta mediană a pacienților din studiu a fost de: 14 ani (limite: 6-17 ani), iar majoritatea pacienților (20/25 [80%]) au fost de sex feminin. În total, 19 pacienți (76%) aveau GPA iar 6 pacienți (24%) aveau MPA la includerea în studiu. Optsprezece pacienți (72%) aveau boală nou diagnosticată la includerea în studiu (13 pacienți cu GPA și 5 pacienți cu MPA), iar 7 pacienți aveau boală recidivantă (6 pacienți cu GPA și 1 pacient cu MPA).

Designul studiului a constat dintr-o perioadă inițială de 6 luni de inducție a remisiunii, cu o perioadă de monitorizare de minimum 18 luni, până la maximum 54 de luni (4,5 ani), în total. Pacienții trebuiau să primească minimum 3 doze de metilprednisolon administrat intravenos (30 mg/kg/zi, fără a depăși 1 g/zi) înainte de prima perfuzie de rituximab. Dacă din punct de vedere clinic era indicat, s-au putut administra doze zilnice suplimentare (maximum trei) de metilprednisolon intravenos. Regimul terapeutic de inducție a remisiunii a constat din patru perfuzii intravenoase săptămânale de rituximab în doză de 375 mg/m² SC, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale studiului în combinație cu prednisolon sau prednison, administrate oral în doză de 1 mg/kg/zi (max 60 mg/zi), doză scăzută treptat la minimum 0,2 mg/kg/zi (max 10 mg/zi) până în Luna 6. După faza de inducție a remisiunii, conform deciziei investigatorului, pacienții au putut primi alte perfuzii de rituximab în sau după Luna 6, pentru a menține remisiunea PVAS și a controla activitatea bolii (inclusiv boala progresivă sau activare) sau de a obține prima remisiune.

Toți cei 25 de pacienți au primit toate cele patru perfuzii intravenoase săptămânale în faza de 6 luni de inducție a remisiunii. În total, 24 din 25 pacienți au finalizat minimum 18 luni de monitorizare.

Obiectivele acestui studiu au fost evaluarea siguranței, a parametrilor PK și eficacității rituximab la pacienții copii și adolescenți cu GPA și MPA (≥ 2 până la < 18 ani). Obiectivele de eficacitate ale studiului au fost exploratorii, fiind evaluate în principal cu ajutorul scorului PVAS (Pediatric Vasculitis Activity Score) (Tabelul 21).

Doza cumulativă de glucocorticoizi (administrați intravenos și oral) până în luna 6

Douăzeci și patru din 25 de pacienți (96%) din Studiul WA25615 au obținut o reducere a glucocorticoizilor administrați pe cale orală la 0,2 mg/kg/zi (sau mai puțin, ori egală cu 10 mg/zi, indiferent care a fost mai mică) la sau până în Luna 6 în timpul reducerii steroizilor administrați pe cale orală definiți în protocol.

A fost observată o scădere a mediane ratei totale de utilizare a glucocorticoizilor orali din săptămâna 1 (mediana = 45 mg doză echivalentă de prednison [IQR: 35 – 60]) până la Luna 6 (mediana = 7,5 mg [IQR: 4-10]), care s-a menținut ulterior la Luna 12 (mediana = 5 mg [IQR: 2-10]) și la Luna 18 (mediana = 5 mg [IQR: 1-5]).

Tratamentul în faza de monitorizare

În timpul perioadei totale a studiului, pacienților li s-au administrat între 4 și 28 perfuzii de rituximab (până la 4,5 ani [53,8 luni]). Pacienților li s-a administrat până la 375 mg/m² x 4 rituximab, aproximativ la fiecare 6 luni conform deciziei investigatorului. În total, un tratament suplimentar cu rituximab s-a administrat unui număr de 17 din 25 pacienți (68%) în sau după Luna 6 până la data închiderii comune, iar unui număr de 14 din acești 17 pacienți li s-au administrat un tratament suplimentar cu rituximab între Luna 6 și Luna 18.

Tabel 21 Studiul WA25615 (PePRS) – Remisiunea PVAS până în Lunile 1, 2, 4, 6, 12 și 18

| Vizita de studiu | Numărul de respondenți cu remisiunea PVAS* (rata de răspuns [%]) n=25 | ÎI 95% ^a |
|------------------|--|---------------------|
| Luna 1 | 0 | 0,0%, 13,7% |
| Luna 2 | 1 (4,0%) | 0,1%, 20,4% |
| Luna 4 | 5 (20,0%) | 6,8%, 40,7% |
| Luna 6 | 13 (52,0%) | 31,3%, 72,2% |
| Luna 12 | 18 (72,0%) | 50,6%, 87,9% |
| Luna 18 | 18 (72,0%) | 50,6%, 87,9% |

*Remisiunea PVAS este definită printr-un PVAS de 0 și doza de glucocorticoid scăzută treptat la 0,2 mg/kg/zi (sau 10 mg/zi, oricare e mai mică), la momentul evaluării.
^arezultatele de eficacitate sunt exploratorii și nu s-au realizat analize statistice formale pentru aceste obiective
 Tratamentul cu rituximab (375 mg/m² x 4 perfuzii) până în Luna 6 a fost identic pentru toți pacienții. Tratamentul de monitorizare după Luna 6 a fost la latitudinea investigatorului.

Evaluările de laborator

În total, 4/25 pacienți (16%) au prezentat ADA în decursul perioadei totale de studiu. Date limitate arată că nu a existat nicio tendință observată a reacțiilor adverse raportate la pacienții cu ADA pozitivi.

Nu a existat nicio tendință vizibilă sau un impact negativ al prezenței ADA asupra siguranței sau eficacității în studiile clinice cu pacienți copii și adolescenți cu GPA și MPA.

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat obligativitatea de a transmite rezultatele studiilor cu rituximab la pacienții copii cu vârsta < 2 ani și GPA sau MPA severă, activă. Vezi pct. 4.2 pentru informații cu privire la modul de utilizare la copii și adolescenți.

Experiența clinică în pemfigusul vulgar

Studiul 1 PV (studiul ML22196)

Eficacitatea și siguranța rituximab în asociere cu terapia pe termen scurt cu glucocorticoizi (prednison) în doză redusă a fost evaluată la pacienți nou diagnosticați cu pemfigus moderat până la sever (74 cu pemfigus vulgar [PV] și 16 cu pemfigus foliaceu [PF] în cadrul acestui studiu clinic randomizat, deschis, controlat, multicentric. Pacienții aveau vârste cuprinse între 19 și 79 de ani și nu primiseră anterior niciun tratament pentru pemfigus. La nivelul populației cu PV, 5 pacienți (13%) din grupul tratat cu rituximab și 3 pacienți (8%) din grupul tratat cu prednison în doze standard au prezentat boală moderată și 33 pacienți (87%) din grupul cu rituximab și 33 pacienți (92%) din grupul cu prednison în doze standard au prezentat boală severă în conformitate cu criteriile de evaluare a severității bolii definite de Harman.

Pacienții au fost stratificați în funcție de severitatea bolii la înrolare (moderată sau severă) și randomizați în raport de 1:1 pentru a primi fie rituximab și prednison în doză redusă, fie prednison în doză standard. La pacienții randomizați în grupul de tratament cu rituximab s-a administrat o perfuzie intravenoasă inițială de 1000 mg de rituximab în ziua de studiu 1 în asociere cu prednison pe cale orală, în doză de 0,5 mg/kg/zi redusă progresiv pe parcursul a 3 luni dacă aceștia prezentau boală moderată sau în doză de 1 mg/kg/zi redusă progresiv pe parcursul a 6 luni dacă prezentau boală severă; o a doua perfuzie intravenoasă de 1000 mg a fost administrată în ziua de studiu 15. Dozele de întreținere de 500 mg rituximab au fost administrate în lunile 12 și 18. Pacienții randomizați la grupul cu prednison în doză standard au primit o doză inițială de prednison pe cale orală de 1 mg/kg/zi,

redușă progresiv pe parcursul a 12 luni dacă prezentau boală moderată sau de 1,5 mg/kg/zi redusă progresiv pe parcursul a 18 luni dacă prezentau boală severă. Pacienții din grupul cu rituximab care manifestau recurența bolii puteau primi o perfuzie suplimentară de 1000 mg de rituximab în asociere cu reluarea dozelor sau creșterea dozelor de prednison. Perfuziile de întreținere sau în caz de recurență a bolii au fost administrate la interval de minimum 16 săptămâni după perfuzia anterioară.

Obiectivul primar al studiului a fost remisiunea completă (epitelializare completă și absența leziunilor noi și/sau deja stabilite) la luna 24 în absența tratamentului cu prednison timp de două luni sau mai mult (fără tratament cu corticosteroizi [CR] timp de ≥ 2 luni).

Rezultatele Studiului 1 PV

Studiul a generat rezultate semnificative din punct de vedere statistic și superioare pentru rituximab și prednison în doză redusă față de prednison în doză standard în atingerea obiectivului de neutilizare a CR ≥ 2 luni la luna 24 la pacienții cu PV (vezi Tabel 22).

Tabel 22 Proportia pacienților cu PV care au obținut remisiunea completă fără a utiliza tratament cu corticosteroizi timp de două luni sau mai mult la luna 24 (populația cu intenție de tratament - PV)

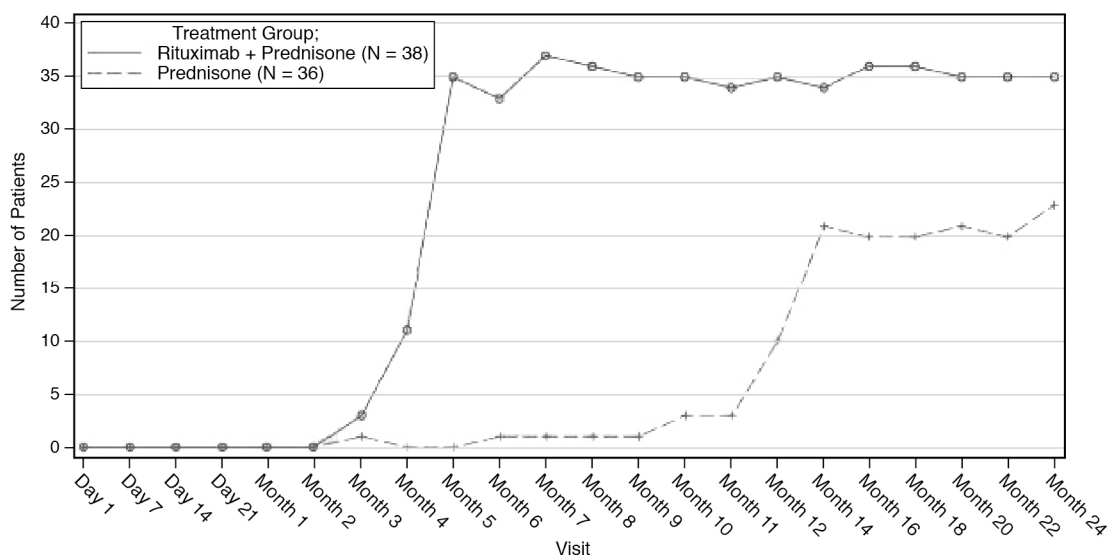
| | Rituximab+Prednison N=38 | Prednison N=36 | Valoare p ^a | ÎI 95% ^b |
|--|-----------------------------|-------------------|------------------------|---------------------|
| Numărul pacienților cu răspuns (rata de răspuns [%]) | 34 (89,5%) | 10 (27,8%) | < 0,0001 | 61,7% (38,4, 76,5) |

^a valoarea p a fost generată prin testul exact Fisher cu o corecție mid-p

^b intervalul de încredere 95% este intervalul Newcombe corectat

Numărul pacienților care au primit rituximab plus o doză redusă de prednison în cazul neutilizării tratamentului cu prednison sau o doză minimă (doza de prednison de 10 mg sau mai puțin pe zi) comparativ cu doza standard de prednison la pacienți o perioadă de tratament peste 24 de luni, a arătat un efect al rituximab care permite evitarea corticoterapiei (Figura 4).

Figura 4: Numărul de pacienți care nu au folosit terapie cu corticosteroizi sau o doză minimă de corticosteroizi (≤ 10 mg/zi) în timp



Evaluarea post-hoc a rezultatelor retrospective ale analizelor de laborator

La 18 luni, un total de 19/34 de pacienți (56%) cu PV care au fost tratați cu rituximab au avut rezultate pozitive la testul pentru depistarea anticorpilor ADA. Relevanța clinică a formării ADA la pacienții cu PV tratați cu rituximab nu este clară.

Studiul 2 PV (studiul WA29330)

În cadrul unui studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, dublu-dummy, controlat cu comparator activ, au fost evaluate eficacitatea și siguranța rituximab comparativ cu ale micofenolatului mofetil (MMF) la pacienții cu PV moderat până la sever care primesc la intrarea în studiu 60-120 mg/zi prednison administrat oral sau echivalent (1,0-1,5 mg/kg/zi) și scăzut treptat pentru a ajunge la o doză de 60 sau 80 mg/zi până în ziua 1. Pacienții au avut un diagnostic confirmat cu PV în ultimele 24 de luni și dovezi de boală moderată până la severă (definită printr-un indice de activitate a bolii pemphigus, (Pemphigus Disease Area Index), PDAI, cu un scor de activitate ≥ 15)).

Un număr de 135 de pacienți au fost randomizați la tratament cu rituximab în doză de 1000 mg, administrat în ziua 1, ziua 15, săptămâna 24 și săptămâna 26 sau la tratament pe cale orală cu MMF 2 g/zi, timp de 52 săptămâni, în combinație cu doze orale de 60 mg sau 80 mg de prednison, planificate a fi scăzute progresiv la 0 mg/zi până în săptămâna 24.

Obiectivul de eficacitate principal pentru acest studiu a fost evaluarea la săptămâna 52 a eficacității rituximab comparativ cu MMF în obținerea remisiunii complete susținute, definite prin vindecarea leziunilor și absența leziunilor noi (mai precis, scor de activitate PDAI de 0) în contextul reducerii dozelor de prednison sau echivalent la 0 mg/zi și menținerea acestui răspuns timp de minimum 16 săptămâni consecutive, pe parcursul perioadei de tratament de 52 de săptămâni.

Rezultatele Studiului 2 PV

Studiul a demonstrat superioritatea tratamentului cu rituximab față de MMF în asociere cu corticoterapia orală în doze scăzute progresiv, în atingerea RC de neutilizare a corticosteroizilor timp de ≥ 16 săptămâni, la săptămâna 52, în rândul pacienților cu PV (Tabelul 23). Majoritatea pacienților din populația mITT erau recent diagnosticați (74%) și 26% dintre pacienți aveau boală stabilită (durată a bolii ≥ 6 luni și tratament anterior pentru PV).

Tabel 23 Proportia pacienților cu PV care au obținut remisiunea completă susținută constând în neutilizarea corticosteroizilor timp de 16 săptămâni sau mai mult la săptămâna 52 (populația cu intenție de tratament modificată)

| | Rituximab (N=62) | MMF (N=63) | Diferență (ÎI 95%) | Valoare p |
|---|---------------------|---------------|-------------------------|-----------|
| Număr de respondenți (rată de răspuns [%]) | 25 (40,3%) | 6 (9,5%) | 30,80% (14,70%, 45,15%) | < 0,0001 |
| Pacienți recent diagnosticați | 19 (39,6%) | 4 (9,1%) | | |
| Pacienți cu boală stabilită | 6 (42,9%) | 2 (10,5%) | | |

MMF = micofenolat mofetil; ÎI = interval de încredere.
Pacienți recent diagnosticați = durată a bolii < 6 luni sau niciun tratament anterior pentru PV.
Pacienți cu boală stabilită = durată a bolii ≥ 6 luni și tratament anterior pentru PV.
Pentru calcularea valorii p s-a utilizat testul Cochran-Mantel-Haenszel.

Analiza tuturor parametrilor secundari (inclusiv doza orală cumulată de corticosteroizi, numărul total de exacerbări ale bolii și modificarea calității vieții în relație cu starea de sănătate, măsurată prin Indicele Dermatologic de Calitate a Vieții) a confirmat rezultatele statistice semnificative pentru rituximab comparativ cu MMF. Testarea obiectivelor secundare a fost controlată pentru multiplicitate.

Expunerea la glucocorticoizi

Doza orală cumulată de corticosteroizi a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu rituximab. Doza cumulată mediană (min, max) de prednison la săptămâna 52 a fost de 2775 mg (450, 22180) în grupul de tratament cu rituximab, comparativ cu 4005 mg (900, 19920) în grupul tratat cu MMF ($p=0,0005$).

Exacerbările bolii

Numărul total al exacerbărilor bolii a fost semnificativ mai mic la pacienții tratați cu rituximab, comparativ cu MMF (6 față de 44, $p<0,0001$) și proporția pacienților cu cel puțin un episod de exacerbare a fost mai mică (8,1% comparativ cu 41,3%).

Evaluări de laborator

Până în săptămâna 52, un număr total de 20 din 63 (31,7%) pacienți cu PV tratați cu rituximab au prezentat rezultate pozitive la testul pentru ADA (19 cu ADA induși de tratament, 1 cu titru ADA amplificat de tratament). Nu a fost observat niciun impact negativ al prezenței ADA asupra siguranței sau eficacității în Studiul 2 privind PV.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Limfom non-Hodgkin, la pacienții adulți

Pe baza analizei farmacocineticii unei populații de 298 pacienți cu LNH care au primit o singură perfuzie sau mai multe perfuzii de rituximab, în monoterapie sau în combinație cu terapie CHOP (dozele de rituximab administrate variază de la 100 la 500 mg/m²), la populația caracteristică se estimează un clearance nespecific (Cl₁) și clearance specific (Cl₂), cel mai probabil în colaborare cu celulele B sau încărcătura tumorală și compartimentul central al volumului de distribuție (V₁), care au fost de 0,14 l/zi, 0,59 l/zi, respectiv 2,7 l. Timpul median de înjumătățire prin eliminare estimat pentru rituximab a fost de 22 zile (interval de la 6,1 la 52 zile). Numărul inițial al celulelor CD19-pozitive și mărimea leziunilor tumorale măsurabile contribuie la o parte a variabilității Cl₂ al rituximab în datele de la 161 pacienți care au primit 375 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă pentru 4 doze săptămânale. Pacienții cu număr mai mare de celule CD19-pozitive sau leziuni tumorale au avut un Cl₂ mai mare. Totuși, o mare componentă a variabilității individuale rămâne pentru Cl₂ după corecția pentru numărul celulelor CD19-pozitive sau mărimea leziunii tumorale. V₁ variază prin aria suprafeței corporale (BSA) și terapia CHOP. La această variabilitate a V₁ (27,1% și 19,0%) a contribuit media BSA (1,53 până la 2,32 m²), respectiv terapia CHOP concurrentă, care au fost relativ scăzute. Vârsta, sexul și statusul de performanță OMS nu au avut efect asupra farmacocineticii rituximab. Această analiză sugerează că ajustarea dozei de rituximab cu oricare dintre co-variabilele testate se așteaptă să nu determine reduceri semnificative în variabilitatea farmacocineticii sale.

Rituximab, administrat ca o perfuzie intravenoasă la o doză de 375 mg/m² la intervale săptămânale pentru 4 doze la 203 pacienți cu LNH netratați anterior cu rituximab, a adus un beneficiu al C_{max} medii după a patra perfuzie de 486 μg/ml (interval între 77,5 și 996,6 μg/ml). Rituximab a fost detectabil în serul pacienților timp de 3 – 6 luni după terminarea ultimului tratament.

După administrarea de rituximab în doză de 375 mg/m² ca perfuzie intravenoasă la intervale săptămânale pentru 8 doze, la 37 pacienți cu LNH, valoarea medie a C_{max} a crescut cu fiecare perfuzie succesivă, situându-se de la o medie de 243 μg/ml (interval 16 – 582 μg/ml) după prima perfuzie, până la 550 μg/ml (interval 171 – 1177 μg/ml) după a opta perfuzie.

Profilul farmacocinetic al rituximab când este administrat în 6 perfuzii de câte 375 mg/m² în combinație cu 6 cicluri de chimioterapie CHOP a fost similar cu cel observat în cazul administrării rituximab în monoterapie.

DLBCL/BL/BAL/BLL la pacienții copii și adolescenți

În studiul clinic care studiază DLBCL/BL/BAL/BLL pediatric, PK a fost studiat pe un subgrup de 35 de pacienți cu vârsta de peste 3 ani. PK a fost comparabil între cele grupe de vârstă (≥ 3 ani până la

< 12 ani comparativ cu ≥ 12 ani până la < 18 ani). După două perfuzii intravenoase cu rituximab de 375 mg/m^2 în fiecare din cele două cicluri de tratament de inducție (ciclul 1 și 2) urmate de o perfuzie intravenoasă cu rituximab de 375 mg/m^2 în fiecare din ciclurile de tratament de consolidare (ciclul 3 și 4), concentrația maximă a fost cea mai ridicată după cea de-a patra perfuzie (ciclul 2) cu o medie geometrică de $347 \text{ } \mu\text{g/ml}$, urmată de concentrațiile maxime cu medie geometrică mică (Ciclul 4: $247 \text{ } \mu\text{g/ml}$). Cu acest regim de dozare, s-au menținut concentrațiile minime (medii geometrice: $41,8 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (pre-doză Ciclul 2; după 1 ciclu), $67,7 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (pre-doză Ciclul 3, după 2 cicluri) și $58,5 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (pre-doză Ciclul 4, după 3 cicluri)). Timpul de înjumătățire prin eliminare la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de peste 3 ani a fost de 26 de zile.

Caracteristicile PK ale rituximab la pacienții copii și adolescenți cu DLBCL/BL/BAL/BLL au fost similare cu cele observate la pacienții adulți cu LNH.

Cu toate că nu sunt disponibile date PK la grupul de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 3 ani, predicția PK a populației susține expunerea sistemică comparabilă (ASC, C_{\min}) la acest grup de vârstă cu grupul de pacienți cu vârsta ≥ 3 ani (Tabelul 24). Cu toate că o dimensiune mai mică a tumorii la momentul inițial are legătură cu o expunere ridicată datorată unui clearance dependent de timp mai mic, expunerile sistemice impactate de diferite dimensiuni ale tumorii rămân în intervalul de expunere care a fost eficient și a avut un profil de siguranță acceptabil.

Tabel 24: Parametrii estimați PK după administrarea schemei terapeutice de Rituximab la pacienții copii și adolescenți cu DLBCL/BL/BAL/BLL

| Grup de vârstă | ≥ 6 luni până la < 3 ani | ≥ 3 până la < 12 ani | ≥ 12 până la < 18 ani |
|--|-------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| C_{\min} ($\mu\text{g/ml}$) | 47,5 (0,01-179) | 51,4 (0,00-182) | 44,1 (0,00-149) |
| ASC ₁₋₄ cicluri ($\mu\text{g}^*\text{zi/ml}$) | 13501 (278-31070) | 11609 (135-31157) | 11467 (110-27066) |

Rezultatele sunt prezentate ca medii (min – max); C_{\min} este pre-doză Ciclul 4.

Leucemia limfocitară cronică

Rituximab a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă la o doză a primului ciclu de 375 mg/m^2 crescută la 500 mg/m^2 la fiecare ciclu pentru 5 doze, în asociere cu fludarabina și ciclofosfamida la pacienții cu LLC. C_{\max} medie (N=15) a fost de $408 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (interval 97 – $764 \text{ } \mu\text{g/ml}$) după a cincea perfuzie de 500 mg/m^2 iar media timpului de înjumătățire terminal a fost de 32 zile (interval 14 – 62 zile).

Poliartrita reumatoidă

După două perfuzii intravenoase cu rituximab 1000 mg , la diferență de două săptămâni, timpul de înjumătățire mediu terminal a fost de 20,8 zile (interval de la 8,58 la 35,9 zile), clearance-ul sistemic mediu a fost de $0,23 \text{ l/zi}$ (interval de la 0,091 la $0,67 \text{ l/zi}$) și volumul de distribuție mediu la starea de echilibru a fost de $4,6 \text{ l}$ (interval de la 1,7 la $7,51 \text{ l}$). În urma analizei farmacocinetice a populației pentru aceiași parametri, s-au obținut aceleași valori medii ale clearance-ului sistemic și timpului de înjumătățire, $0,26 \text{ l/zi}$ și respectiv, 20,4 zile. Analiza farmacocinetică a populației a arătat că BSA și sexul sunt cele mai importante co-variabile, ce explică variabilitatea individuală a parametrilor farmacocinetici. După ajustarea BSA, subiecții de sex masculin au avut un volum mai mare de distribuție și un clearance mai rapid comparativ cu subiecții de sex feminin. Diferențele farmacocinetice datorate sexului nu sunt considerate clinic relevante și nu este necesară ajustarea dozei. Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

Farmacocinetica rituximab a fost evaluată după administrarea intravenoasă (i.v.) a două doze de 500 mg și 1000 mg în zilele 1 și 15 din patru studii clinice. În toate aceste studii, farmacocinetica rituximab a fost proporțională cu doza în intervalul de doze limită studiat. C_{\max} medie pentru rituximab

seric după prima perfuzie a fost cuprinsă între 157 până la 171 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 2 x 500 mg și între 298 până la 341 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 2 x 1000 mg. După a doua perfuzie, C_{max} medie variază între 183 până la 198 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 2 x 500 mg și între 355 până și 404 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 2 x 1000 mg. Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare este cuprins între 15 și 16 zile pentru grupul cu doza de 2 x 500 mg și între 17 și 21 zile pentru grupul cu doza de 2 x 1000 mg. C_{max} medie a fost pentru ambele doze cu 16 până la 19% mai mare după a doua perfuzie, comparativ cu prima perfuzie.

Farmacocinetica rituximab a fost evaluată după administrarea i.v. a două doze de 500 mg și 1000 mg după reluarea tratamentului în a doua serie. C_{max} medie pentru rituximab seric după prima perfuzie este cuprinsă între 170 până la 175 $\mu\text{g/ml}$ pentru o doză de 2 x 500 mg și între 317 până la 370 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 2 x 1000 mg. După a doua perfuzie, C_{max} a fost de 207 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 2 x 500 mg și cuprinsă între 377 până la 386 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 2 x 1000 mg. Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare după a doua perfuzie, la a doua serie de tratament, a fost de 19 zile pentru doza de 2 x 500 mg și cuprinsă între 21 și 22 zile pentru doza de 2 x 1000 mg. Parametrii farmacocinetici pentru rituximab au fost comparabili pe parcursul celor două serii de tratament.

Pentru populația cu răspuns inadecvat la anti-TNF, parametrii farmacocinetici (PK), după schema terapeutică cu aceeași doză (2 x 1000 mg, IV, la interval de două săptămâni), au fost similari, cu o concentrație plasmatică medie maximă de 369 $\mu\text{g/ml}$ și un timp de înjumătățire terminal mediu de 19,2 zile.

Granulomatoză cu poliangeită (GPA) și poliangeită microscopică (MPA)

Populația adultă

Pe baza analizelor datelor de farmacocinetică a populației provenind de la 97 pacienți cu granulomatoză cu poliangeită și poliangeită microscopică cărora li s-a administrat 375 mg/m^2 rituximab o dată pe săptămână timp de patru administrări, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare estimat a fost de 23 zile (interval, de la 9 la 49 zile). Clearance-ul mediu al rituximab și volumul de distribuție au fost de 0,313 l/zi (interval, de la 0,116 la 0,726 l/zi) și respectiv 4,50 l (interval de la 2,25 la 7,39 l). Concentrația maximă în primele 180 de zile (C_{max}), concentrația minimă în Ziua a 180-a (C_{180}) și aria cumulativă de sub curbă după cele 180 zile (ASC180) au fost de ([intervalul] mediu) 372,6 (252,3-533,5) $\mu\text{g/ml}$, 2,1 (0-29,3) $\mu\text{g/ml}$ și, respectiv 10302 (3653-21874) $\mu\text{g/ml}\cdot\text{zile}$. Parametrii farmacocinetici ai rituximab la pacienții adulți cu GPA și MPA par similari cu cei observați la pacienți cu poliartrită reumatoidă.

Copii și adolescenți

Pe baza analizelor de farmacocinetică a populației provenind de la 25 de copii (6-17 ani) cu GPA și MPA cărora li s-a administrat 375 mg/m^2 de rituximab o dată pe săptămână timp de patru administrări, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare estimat a fost de 22 de zile (interval, de la 11 la 42 zile). Clearance-ul mediu al rituximab și volumul de distribuție au fost de 0,221 l/zi (interval, de la 0,0996 la 0,381 l/zi) și, respectiv 2,27 l (interval, de la 1,43 la 3,17 l). Concentrația maximă în primele 180 de zile (C_{max}), concentrația minimă în Ziua a 180-a (C_{180}) și aria cumulativă de sub curbă după cele 180 zile (ASC180) au fost de ([intervalul] mediu) 382,8 (270,6-513,6) $\mu\text{g/ml}$, 0,9 (0-17,7) $\mu\text{g/ml}$ și, respectiv 9787 (4838-20446) $\mu\text{g/ml}\cdot\text{zi}$. Parametrii PK ai rituximab au fost similari cu cei de la adulții cu GPA sau MPA, după ajustarea în funcție de efectul SC asupra clearance-ului și a volumului de distribuție.

Pemfigus vulgar

Parametrii farmacocinetici la pacienții cu PV adulți cărora li s-a administrat rituximab în doză de 1000 mg în zilele 1, 15, 168 și 182 sunt rezumați în Tabelul 25.

Tabel 25 Parametrii farmacocinetici la pacienții cu PV adulți din Studiul 2 PV

| Parametru | Ciclul tratamentului în perfuzie | |
|--|---|--|
| | Ciclul 1 de tratament în doză de 1000 mg Ziua 1 și ziua 15 N=67 | Ciclul 2 de tratament în doză de 1000 mg Ziua 168 și ziua 182 N=67 |
| Timp de înjumătățire plasmatică terminală Valoare mediană (interval) | 21,0 (9,3-36,2) | 26,5 (16,4-42,8) |
| Clearance plasmatic (l/zi) Valoare mediană (interval) | 391 (159-1510) | 247 (128-454) |
| Volum de distribuție în compartimentul central (l) Valoare mediană (interval) | 3,52 (2,48-5,22) | 3,52 (2,48-5,22) |

După primele două administrări de rituximab (în ziua 1 și 15, corespunzând ciclului 1), parametrii farmacocinetici la pacienții cu PV au fost similari cu cei ai pacienților cu GPA/MPA și ai pacienților cu PR. După ultimele două administrări (ziua 168 și ziua 182, corespunzând ciclului 2), clearance-ul plasmatic al rituximabului a scăzut, în timp ce volumul de distribuție în compartimentul central a rămas nemodificat.

5.3 Date preclinice de siguranță

Rituximab a demonstrat o specificitate accentuată pentru antigenul CD20 de pe celulele B. Studiile de toxicitate efectuate pe maimuțele cynomolgus nu au arătat alt efect decât depleția farmacologică așteptată a celulelor B în circulația periferică și în țesuturile limfatice.

Studiile de toxicitate, efectuate pe maimuțele cynomolgus, cu doze până la 100 mg/kg rituximab (tratament în zilele de gestație 20-50) au arătat că nu există toxicitate asupra fătului. Totuși, depleția farmacologică a celulelor B dependentă de doză a fost observată în organele limfoide ale fătului, care a persistat în perioada post-natală și a fost asociată cu o scădere a nivelului IgG la nou-născuții afectați. Numărul celulelor B revine la normal la aceste animale, în decurs de 6 luni de la naștere și nu compromise reacția de imunizare.

Nu s-au efectuat teste standard pentru investigarea mutagenzei, deoarece asemenea teste nu sunt relevante pentru această moleculă. Nu s-au efectuat studii pe termen lung la animale pentru a stabili potențialul carcinogen al rituximab.

Nu au fost efectuate studii specifice pentru a determina efectele rituximab asupra fertilității. În studiile de toxicitate generală la maimuțele cynomolgus nu au fost observate efecte negative asupra organelor de reproducere la masculi sau la femele.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Clorhidrat de L-histidină monohidrat
Edetat disodic
Polisorbat 80 (E433)
Sucroză
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu s-au constatat incompatibilități între Ruxience și clorura de polivinil sau pungile de polietilenă sau seturile de perfuzie.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

24 luni

Medicament diluat

- După diluarea aseptică în soluție de clorură de sodiu
Soluția perfuzabilă preparată de Ruxience în soluție de clorură de sodiu 0,9% este stabilă fizic și chimic pentru 35 de zile la 2 °C – 8 °C plus 24 de ore suplimentare la ≤ 30 °C.
- După diluarea aseptică în soluție de D-Glucoză
Soluția perfuzabilă preparată de Ruxience în soluție de D-Glucoză 5 % este stabilă fizic și chimic pentru 24 ore la 2 °C – 8 °C plus 24 de ore suplimentare la ≤ 30 °C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă preparată trebuie administrată imediat. Dacă nu a fost utilizată imediat, condițiile și timpul de depozitare înaintea utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 ore la 2 °C – 8 °C, cu excepția cazurilor în care diluția se face în condiții aseptice validate și controlate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). Păstrați flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ruxience 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacoane din sticlă tip I, cu dop din cauciuc clorbutilic, care conțin 100 mg rituximab în 10 ml. Cutie cu 1 flacon.

Ruxience 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacoane din sticlă tip I, cu dop din cauciuc clorbutilic, care conțin 500 mg rituximab în 50 ml. Cutie cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Ruxience este disponibil în flacoane pentru o doză unică, apirogene, fără conservanți, sterile.

Pentru prepararea Ruxience trebuie să se utilizeze un ac și o seringă, ambele sterile. Se extrage cantitatea necesară de Ruxience în condiții aseptice și se diluează până la o concentrație calculată de rituximab de 1 până la 4 mg/ml, într-o pungă de perfuzie sterilă, apirogenă, cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml, (0,9%) sau D-Glucoză 5% în apă. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a evita formarea de spumă. Se va asigura sterilitatea soluțiilor preparate. Deoarece medicamentul nu conține niciun fel de conservant antimicrobian sau agenți bacteriostatici, va trebui respectată tehnica aseptică. Înaintea administrării, medicamentele administrate parenteral trebuie examinate vizual, pentru a constata prezența unor eventuale modificări de culoare sau particule.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ruxience 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

EU/1/20/1431/001

Ruxience 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

EU/1/20/1431/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 01 aprilie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței biologice active

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
Germania

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin, Dublin 22
Irlanda

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- **la cererea Agenției Europene a Medicamentului;**
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Indicații non-oncologice:

DAPP trebuie să se asigure că toți medicii care urmează să prescrie Ruxience vor primi următoarele informații:

Informații despre medicament

Informații pentru medic

Informații pentru pacient

Cardul de atenționare a pacientului

Informațiile pentru medic despre Ruxience trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Necesitatea unei supravegheri atente în timpul administrării, într-un spațiu în care sunt disponibile imediat facilități complete de resuscitare
- Necesitatea unui control, înainte de începerea tratamentului cu Ruxience, pentru infecții, pentru imunosupresie, pentru medicație anterioară/curentă care afectează sistemul imunitar și pentru vaccinare recentă sau planificată
- Necesitatea de a monitoriza pacienții pentru infecții, în special LMP, în timpul și după tratamentul cu Ruxience
- Informații detaliate privind riscul de apariție a LMP, necesitatea pentru diagnosticarea la timp a LMP și măsurile adecvate pentru a diagnostica LMP
- Necesitatea de a informa pacienții cu privire la riscul de infecții și LMP, inclusiv despre simptomele de care să fie conștienți și necesitatea de a contacta imediat medicul în cazul în care manifestă vreunul
- Necesitatea de a oferi pacienților Cardul de atenționare a pacientului la fiecare administrare a perfuziei

Informațiile pentru pacient despre Ruxience trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Informații detaliate privind riscul de infecții și LMP
- Informații cu privire la semnele și simptomele de infecții, în special LMP, și necesitatea de a contacta imediat medicul lor în cazul în care manifestă vreun simptom
- Importanța transmiterii acestor informații partenerului lui sau persoanei care îl îngrijește
- Informații cu privire la Cardul de atenționare a pacientului

Cardul de atenționare a pacientului pentru Ruxience în indicații non-oncologice trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Necesitatea de a deține cardul în orice moment și de a-l arăta tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății care îi tratează
- Atenționare cu privire la riscul de infecții și LMP, inclusiv simptomele
- Necesitatea ca pacienții să contacteze profesioniștii din domeniul sănătății în cazul în care apar simptome

Indicații oncologice:

DAPP trebuie să se asigure că li s-au furnizat următoarele tuturor medicilor care este de așteptat să prescrie Ruxience:

Informațiile referitoare la medicament

Informațiile pentru medic

Informațiile pentru medic despre Ruxience trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Informații privind faptul că medicamentul trebuie administrat exclusiv pe cale IV pentru a preveni erorile legate de calea de administrare.

Informațiile pentru medic, Informațiile pentru pacient și Cardul de atenționare a pacientului trebuie să fie aprobate de Autoritățile Naționale Competente înainte de a fi distribuite.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ruxience 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

rituximab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

1 flacon conține 10 mg/ml rituximab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, edetat disodic, polisorbit 80, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

100 mg / 10 ml

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă, după diluare

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1431/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Ruxience 100 mg concentrat steril

rituximab

2. MODUL DE ADMINISTRARE

i.v. după diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg / 10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ruxience 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

rituximab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

1 flacon conține 10 mg/ml rituximab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, edetat disodic, polisorbit 80, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

500 mg / 50 ml

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă, după diluare

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1431/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Ruxience 500 mg concentrat steril

rituximab

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă, după diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

500 mg / 50 ml

6. ALTE INFORMAȚII

TEXTUL CARDULUI DE ATENȚIONARE A PACIENTULUI PENTRU INDICAȚII NON-ONCOLOGICE

Cardul de Atenționare Ruxience pentru pacienții cu afecțiuni non-oncologice

Pentru ce mi s-a oferit acest card?

Acest medicament vă poate face mai predispus la infecții. Acest card vă informează despre:

- Ce trebuie să știți înainte de a utiliza Ruxience
- Care sunt semnele clinice ale unei infecții
- Ce trebuie să faceți în cazul în care credeți că ați putea avea o infecție.

Acesta include, de asemenea, numele dvs. iar pe spate numele și numărul de telefon al medicului.

Ce trebuie să fac cu acest card?

- Păstrați tot timpul acest card cu dumneavoastră – de exemplu, în geantă sau portofel
- Arătați acest card oricărui medic, asistentă medicală sau dentist care vă consultă – nu numai medicului specialist care v-a prescris Ruxience.

Păstrați acest card cu dumneavoastră timp de 2 ani după ce vi s-a administrat ultima doză de Ruxience. Aceasta deoarece reacțiile adverse pot să apară la câteva luni după ce ați terminat tratamentul.

Când nu trebuie să fiu tratat cu Ruxience?

Nu trebuie să fiți tratat cu Ruxience dacă aveți o infecție activă sau o problemă serioasă a sistemului imunitar.

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați în prezent sau ați luat recent medicamente care vă pot afecta sistemul imunitar, acestea includ chimioterapicele.

Care sunt semnele de apariție ale unei infecții?

Fiți atenți la următoarele semne posibile ale infecției:

- Febră sau tuse tot timpul
- Pierdere în greutate
- Durere fără a să vă fi rănit
- Senzație generală de rău sau apatie

Ce altceva trebuie să știu?

Rar, Ruxience poate cauza o infecție gravă la nivelul creierului, denumită “ Leucoencefalopatie Multifocală Progresivă” sau LMP. Aceasta poate fi letală.

- Semnele LMP includ:
 - Confuzie, pierdere de memorie, probleme de gândire
 - Pierderea echilibrului sau dificultăți la mers sau vorbire
 - Scăderea puterii sau slăbiciune a unei anumite părți a corpului
 - Vedere încețoșată sau pierderea vederii.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei dacă aveți oricare dintre aceste simptome. De asemenea, trebuie să le spuneți despre tratamentul cu Ruxience.

Unde pot găsi mai multe informații?

Vezi Prospectul Ruxience pentru mai multe informații.

Data începerii tratamentului și detaliile de contact

Data celei mai recente perfuzii: _____

Data primei perfuzii: _____

Nume pacient: _____

Nume medic: _____

Detalii de contact medic: _____

Vă rugăm să vă asigurați că aveți cu dumneavoastră o listă cu toate medicamentele pe care le luați, la orice vizită la un profesionist în domeniul sănătății.

Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta dacă aveți orice întrebări referitoare la informația din acest card.

| | |
|---|--|
| <p>Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei dacă aveți oricare dintre aceste simptome. De asemenea, trebuie să le spuneți despre tratamentul cu Ruxience.</p> | |
|---|--|

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Ruxience 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă Ruxience 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă rituximab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct.4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Ruxience și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ruxience
3. Cum să utilizați Ruxience
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ruxience
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ruxience și pentru ce se utilizează

Ce este Ruxience

Ruxience conține substanța activă „rituximab”. Aceasta este un tip de proteină numită „anticorp monoclonal” care se atașează la suprafața unui anumit tip de celule albe ale sângelui denumite „limfocitele B”. Atunci când rituximab se atașează la suprafața acestor celule, celulele mor.

Pentru ce se utilizează Ruxience

Ruxience poate fi utilizat pentru tratamentul mai multor afecțiuni diferite la pacienții adulți și copii. Medicul dumneavoastră poate prescrie Ruxience pentru:

a) Limfom non-Hodgkin

Acesta este o boală a țesutului limfatic (parte a sistemului imunitar) care afectează un tip de celule albe ale sângelui denumite limfocitele B.

La pacienții adulți, Ruxience poate fi administrat singur sau împreună cu alte medicamente numite „chimioterapie”.

La pacienții adulți la care tratamentul funcționează, Ruxience poate fi utilizat ca tratament de întreținere pentru o perioadă de 2 ani după terminarea tratamentului inițial.

La pacienții copii și adolescenți, Ruxience se administrează în asociere cu „chimioterapia”.

b) Leucemie limfocitară cronică

Leucemia limfocitară cronică (LLC) este cea mai frecventă formă de leucemie la adult. LLC afectează anumite limfocite, celulele B, care iau naștere din măduva osoasă și se dezvoltă în nodulii limfatici.

Pacienții cu LLC au prea multe limfocite anormale, care se acumulează în principal în măduva osoasă și sânge. Proliferarea acestor limfocite B anormale este cauza simptomelor pe care le puteți avea.

Ruxience în asociere cu chimioterapie distruge aceste celule care sunt îndepărtate gradat din corp prin procesele biologice.

c) Poliartrită reumatoidă

Ruxience este utilizat pentru tratamentul poliartritei reumatoide. Poliartrita reumatoidă este o boală a articulațiilor. Limfocitele B sunt implicate în apariția anumitor simptome pe care le aveți. Ruxience se utilizează pentru tratamentul poliartritei reumatoide la pacienții care au încercat deja alte medicamente care fie au încetat să mai fie eficiente, fie nu au fost suficient de eficiente sau au produs reacții adverse. În mod obișnuit, Ruxience se administrează împreună cu un alt medicament numit metotrexat.

Ruxience încetinește afectarea articulațiilor dumneavoastră produsă de poliartrita reumatoidă și vă îmbunătățește capacitatea de a desfășura activitățile zilnice obișnuite.

Cele mai bune răspunsuri la tratamentul cu Ruxience sunt observate la cei care sunt testați pozitiv la factorul reumatoid (RF) și/sau anticorpi îndreptați împotriva peptidelor citrulinate ciclic (anti-CCP). Ambele teste sunt de obicei pozitive în poliartrita reumatoidă și ajută la confirmarea diagnosticului.

d) Granulomatoză cu poliangeită sau poliangeită microscopică

Ruxience, administrat în asociere cu glucocorticoizi, este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți și copii cu vârsta de 2 ani sau mai mare având granulomatoză cu poliangeită (denumită granulomatoza Wegener) sau în poliangeită microscopică.

Granulomatoza cu poliangeită și poliangeita microscopică sunt două forme de inflamație a vaselor de sânge care afectează în principal plămâni și rinichii, dar pot afecta de asemenea și alte organe. Limfocitele B sunt implicate în cauza acestor afecțiuni.

e) Pemfigus vulgar

Ruxience este indicat pentru tratamentul pacienților cu pemfigus vulgar moderat până la sever. Pemfigusul vulgar este o afecțiune autoimună caracterizată prin apariția de vezicule dureroase pe piele și mucoasele cavității bucale, nazale, ale gâtului și organelor genitale.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ruxience

Nu utilizați Ruxience

- dacă sunteți alergic la rituximab, la alte proteine care sunt asemănătoare cu rituximab, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6)
- dacă aveți în prezent o infecție activă severă
- dacă aveți sistemul imunitar slăbit
- dacă aveți insuficiență cardiacă severă sau boală cardiacă necontrolată severă și aveți poliartrită reumatoidă, granulomatoză cu poliangeită, poliangeită microscopică sau pemfigus vulgar.

Nu utilizați Ruxience dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza Ruxience.

Atenționări și precauții

Este important ca dumneavoastră și medicul dumneavoastră să înregistrați numele mărcii și numărul lotului medicamentului dumneavoastră.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza Ruxience dacă:

- dumneavoastră ați avut vreodată sau este posibil să aveți acum hepatită. Aceasta deoarece, în unele cazuri Ruxience poate determina hepatita B să redevină activă care, în cazuri foarte rare, ar putea fi letală. Pacienții care au avut vreodată hepatită B vor fi examinați cu atenție de către medicul lor pentru a identifica semnele acestei infecții
- dacă ați avut vreodată probleme la inimă (de exemplu angină, palpitații sau insuficiență cardiacă) sau probleme respiratorii.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza Ruxience. Ar putea fi necesar ca medicul dumneavoastră să ia măsuri speciale de îngrijire pentru dumneavoastră în timpul tratamentului cu Ruxience.

De asemenea, discutați cu medicul dumneavoastră dacă dumneavoastră credeți că veți avea nevoie de vaccinare în viitorul apropiat, inclusiv vaccinurile necesare pentru călătoria în alte țări. Unele vaccinuri nu trebuie administrate în același timp cu Ruxience sau în lunile de după tratamentul cu Ruxience. Medicul dumneavoastră va verifica dacă trebuie să faceți vreun vaccin înainte de administrarea Ruxience.

De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți poliartrită reumatoidă, granulomatoză cu poliangită, poliangită microscopică sau pemfigus vulgar

- dacă dumneavoastră credeți că ați putea avea o infecție, chiar una ușoară ca o răceală. Celulele afectate de Ruxience ajută în lupta împotriva infecției și trebuie să așteptați până la vindecarea infecției, înainte de administrarea Ruxience. De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă în trecut ați avut multe infecții sau aveți infecții severe.

Copii și adolescenți

Limfom non-Hodgkin

Ruxience poate fi utilizat pentru tratamentul copiilor și adolescenților, având vârsta de 6 luni sau mai mare, cu limfom non-Hodgkin, limfom difuz cu celulă mare B, cu marker CD20 pozitiv, specific (DLBCL), limfom Burkitt (BL)/leucemia Burkitt (leucemia acută cu celule B mature) (BAL) sau limfom asemănător limfomului Burkitt (BLL).

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza acest medicament dacă dumneavoastră aveți, sau copilul dumneavoastră are, vârsta sub 18 ani.

Granulomatoză cu poliangită sau poliangită microscopică

Ruxience poate fi utilizat pentru tratamentul copiilor și adolescenților în vârstă de 2 ani și peste, având granulomatoză cu poliangită (anterior denumită granulomatoză Wegener) sau poliangită microscopică. Nu există multe informații despre utilizarea rituximab la copiii și adolescenții cu alte afecțiuni.

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza acest medicament dacă dumneavoastră aveți, sau copilul dumneavoastră are, vârsta sub 18 ani.

Ruxience împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele obținute fără prescripție medicală și medicamentele din plante. Aceasta deoarece Ruxience poate afecta modul în care acționează alte medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care acționează Ruxience.

În special, spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă luați medicamente pentru tensiune arterială crescută. Vi se poate cere să nu luați aceste medicamente cu 12 ore înainte de a vi se administra Ruxience. Aceasta deoarece la unii pacienți poate apărea o scădere a tensiunii arteriale în timp ce li se administrează Ruxience.
- dacă ați luat vreodată medicamente care afectează sistemul imunitar – cum sunt medicamentele chimioterapice sau medicamentele imunosupresoare.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a vi se administra Ruxience.

Sarcina și alăptarea

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Aceasta deoarece Ruxience poate traversa placenta și poate afecta copilul dumneavoastră.

Dacă dumneavoastră puteți rămâne gravidă, dumneavoastră și partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Ruxience. Dumneavoastră trebuie, de asemenea, să continuați cu acestea timp de 12 luni după ultima administrare de Ruxience.

Ruxience trece în laptele matern în cantități foarte mici. Deoarece efectele pe termen lung asupra sugariilor alăptați nu sunt cunoscute, din motive de precauție, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu Ruxience și o perioadă de 6 luni după tratament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se știe dacă rituximab afectează capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Conținutul de sodiu al Ruxience

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză, adică este practic „fără sodiu”.

3. Cum să utilizați Ruxience

Cum vi se administrează

Ruxience vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală cu experiență în utilizarea acestui tratament. Ei vă vor supraveghea atent în timp ce vi se administrează acest medicament.

Aceasta pentru cazul în care apar reacții adverse.

Vi se va administra întotdeauna Ruxience ca perfuzie (se administrează direct în venă).

Medicamente care se administrează de fiecare dată înainte de Ruxience

Înainte de a vi se administra Ruxience, vi se vor administra alte medicamente (pre-medicație) pentru a preveni sau a reduce reacțiile adverse posibile.

Cât de mult și cât de des vi se va administra tratamentul

a) Dacă sunteți tratat pentru limfom non-Hodgkin

- *Dacă vi se administrează numai Ruxience*
Ruxience vi se va administra o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni. Sunt posibile repetări ale curelor de tratament cu Ruxience.
- *Dacă vi se administrează Ruxience cu chimioterapie*
Ruxience vi se va administra în aceeași zi cu chimioterapia. Aceasta se administrează de obicei la fiecare 3 săptămâni până la de 8 ori.
- Dacă răspundeți bine la tratament, se poate să vi se administreze Ruxience ca tratament de întreținere la fiecare 2 sau 3 luni pentru o perioadă de doi ani. Medicul dumneavoastră poate modifica acest lucru, în funcție de modul în care răspundeți la acest medicament.
- Dacă aveți mai puțin de 18 ani, vi se va administra Ruxience în asociere cu chimioterapia. Vi se va administra Ruxience până la de 6 ori, o perioadă cuprinsă între 3,5 – 5,5 luni.

b) Dacă sunteți tratat pentru leucemie limfocitară cronică

Când sunteți tratat cu Ruxience în asociere cu chimioterapie, perfuziile de Ruxience vi se vor administra în ziua 0 a ciclului 1 și apoi în ziua 1 a fiecărui ciclu, pentru 6 cicluri în total. Fiecare ciclu are o durată de 28 zile. Chimioterapia trebuie administrată după perfuzia de Ruxience. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să vi se administreze în același timp tratament de suport.

c) Dacă sunteți tratat pentru poliartrită reumatoidă

Fiecare cură de tratament este constituită din două perfuzii distincte, administrate la interval de 2 săptămâni. Sunt posibile repetări ale curelor de tratament cu Ruxience. În funcție de semnele și

simptomele bolii, medicul dumneavoastră va decide când mai trebuie să primiți Ruxience. Poate fi vorba de luni de zile.

d) Dacă sunteți tratat pentru granulomatoză cu poliangeită sau poliangeită microscopică

Tratamentul cu Ruxience este constituit din patru perfuzii distincte administrate la intervale de câte o săptămână. Corticoizii vor fi administrați de obicei prin injectare înainte de a începe tratamentul cu Ruxience. Corticoizii administrați pe cale orală pot fi recomandați de către medicul dumneavoastră în orice moment, pentru a trata afecțiunea dumneavoastră.

Dacă aveți vârsta de 18 ani sau mai mare și răspundeți bine la tratament, vi se poate administra Ruxience ca tratament de întreținere. Acesta va fi administrat sub forma a 2 perfuzii separate la interval de 2 săptămâni una de cealaltă, ulterior fiind administrată câte 1 perfuzie la intervale de 6 luni timp de cel puțin 2 ani. Medicul dumneavoastră poate decide să vă trateze cu Ruxience pe o perioadă mai îndelungată (timp de până la 5 ani), în funcție de modul în care răspundeți la medicament.

e) Dacă sunteți tratat pentru pemfigus vulgar

Fiecare cură de tratament constă în două perfuzii separate administrate la interval de 2 săptămâni. Dacă răspundeți bine la tratament, vi se poate administra Ruxience ca tratament de întreținere. Aceasta va fi administrată la interval de 1 an și 18 luni după tratamentul inițial și apoi la fiecare 6 luni, așa cum este necesar sau medicul dumneavoastră poate schimba intervalul de administrare în funcție de modul în care răspundeți la medicament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Marea majoritate a reacțiilor adverse sunt ușoare până la moderate, dar unele pot fi grave și necesită tratament. Rar, câteva dintre aceste reacții s-au finalizat cu deces.

Reacții legate de perfuzie

În timpul perfuziei sau în decurs de 24 ore după, pot apărea febră, frisoane și tremurături. Mai puțin frecvent, unii pacienți pot prezenta durere la locul perfuziei, vezicule, mâncărimi ale pielii, stare de rău (greață), oboseală, durere de cap, dificultăți de respirație, tensiune arterială mare, respirație șuierătoare, disconfort la nivelul gâtului, umflarea limbii și a gâtului, rinoree sau mâncărimi ale nasului, vărsături, înroșirea feței sau palpitații, infarct miocardic sau număr scăzut de trombocite. Dacă aveți o boală cardiacă sau angină pectorală, aceste reacții se pot agrava. **Vă rugăm să spuneți imediat persoanei care vă administrează perfuzia** dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră prezentați oricare dintre aceste simptome, deoarece poate fi necesară reducerea vitezei de perfuzare sau oprirea perfuziei. Puteți avea nevoie de tratament suplimentar, cum ar fi antihistaminice sau paracetamol. Când simptomele dispar sau se ameliorează, se poate continua administrarea perfuziei. Este mai puțin probabil ca aceste reacții să apară după a doua perfuzie. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea tratamentului cu Ruxience dacă aceste reacții sunt grave.

Infecții

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră prezentați semne ale unei infecții care includ:

- febră, tuse, dureri în gât, durere arzătoare la urinare, sau vă simțiți slăbit sau aveți o stare generală de rău
- pierdere de memorie, probleme de gândire, dificultăți la mers sau pierdere de vedere – acestea pot fi cauzate de o infecție gravă la nivelul creierului care, foarte rar, a fost letală (Leucoencefalopatie Multifocală Progresivă sau LMP).

În timpul tratamentului cu Ruxience puteți face infecții mult mai ușor.

Acestea sunt adesea răceli, dar au existat cazuri de pneumonie, infecții urinare și infecții virale grave. Acestea sunt enumerate mai jos sub „Alte reacții adverse”.

Dacă sunteți tratat pentru poliartrită reumatoidă, granulomatoză cu poliangeită, poliangeită microscopică sau pemfigus vulgar, veți găsi de asemenea aceste informații în Cardul de Atenționare a pacientului pe care l-ați primit de la medicul dumneavoastră. Este important ca dumneavoastră să păstrați acest card de atenționare și să îl arătați partenerului sau persoanei care are grijă de dumneavoastră.

Afecțiuni ale pielii

Foarte rar, pot să apară afecțiuni severe pe piele cu formare de vezicule, care pot pune viața în pericol. Roșeața, adeseori asociată cu vezicule, poate apărea pe piele sau pe mucoase, cum sunt interiorul gurii, zonele genitale sau pleoape și poate fi prezentă febra. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste simptome.**

Alte reacții adverse includ:

a) Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți tratat pentru limfom non-Hodgkin sau leucemie limfocitară cronică

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți):

- infecții bacteriene sau virale, bronșite
- scăderea numărului de celule albe din sânge cu sau fără febră sau scăderea numărului de celule din sânge numite „trombocite”
- senzație de rău (greață)
- porțiuni ale scalpului cu alopecie, frisoane, durere de cap
- imunitate mai scăzută – din cauza valorilor scăzute ale anticorpilor din sânge numiți „imunoglobulinele” (IgG), care ajută la protejarea împotriva infecției.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

- infecții ale sângelui (sepsis), pneumonie, Herpes zoster, răceală, infecții ale canalului bronhial, infecții fungice, infecții de origine necunoscută, inflamare a sinusurilor, hepatita B
- număr scăzut al celulelor roșii din sânge (anemie), număr scăzut al tuturor celulelor din sânge
- reacții alergice (hipersensibilitate)
- nivel crescut de zahăr în sânge, pierdere în greutate, umflare a feței și corpului, valori crescute ale enzimei „LDH” din sânge, valori scăzute ale calciului din sânge
- senzații anormale la nivelul pielii – cum sunt amorțeală, furnicături, înțepături, arsuri, o senzație de frison la nivelul pielii, scădere a simțului tactil
- sentiment de neliniște, dificultăți la adormire
- înroșire accentuată a feței și a altor zone ale pielii ca urmare a dilatării vaselor de sânge
- senzație de amețelă sau anxietate
- creștere a producției de lacrimi, afecțiuni la nivelul canalului lacrimal, inflamare a ochiului (conjunctivită)
- sunete în urechi, durere la nivelul urechii
- afecțiuni ale inimii – cum sunt infarct miocardic, ritm neregulat sau rapid al inimii
- tensiune arterială crescută sau scăzută (o scădere a tensiunii arteriale în special în poziția de stat în picioare)
- contractura musculaturii la nivelul căilor respiratorii care provoacă respirație șuierătoare (bronhospasm), inflamație, iritație la nivelul plămânilor, gâtului sau sinusurilor, dificultăți la respirație, nas care curge
- stare de rău (vărsături), diaree, durere de stomac, iritație sau ulcerație la nivelul gâtului și gurii, dificultăți la înghițire, constipație, indigestie
- tulburări de alimentație, alimentație insuficientă care duce la pierdere în greutate
- urticarie, transpirație crescută, transpirații nocturne

- probleme musculare – cum sunt musculatură încordată, dureri articulare sau musculare, dureri de spate și cervicale
- durere la nivelul tumorii
- disconfort general sau stare de neliniște sau de oboseală, tremurături, sindrom gripal
- disfuncție multiplă de organ.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de pacienți):

- probleme de coagulare a sângelui, scădere a producției de celule roșii din sânge și creștere a distrugerii celulelor roșii din sânge (anemie hemolitică aplastică), umflare sau mărire a nodulilor limfatici
- scădere a dispoziției și pierdere a interesului sau plăcerii în activități obișnuite, nervozitate
- modificări ale gustului – cum sunt schimbări în modul în care se simte gustul
- probleme ale inimii – cum sunt ritm al inimii scăzut sau dureri în piept (angină)
- astm, cantitate prea mică de oxigen care ajunge la organele corpului
- umflare la nivelul stomacului.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de pacienți):

- creștere temporară a cantității anumitor tipuri de anticorpi în sânge (numiți imunoglobuline – IgM), tulburări chimice în sânge cauzate de descompunerea celulelor canceroase moarte
- afectare a nervilor de la nivelul brațelor și picioarelor, paralizie a feței
- insuficiență cardiacă
- inflamare a vaselor de sânge, inclusiv cele care determină simptome la nivelul pielii
- insuficiență respiratorie
- deteriorare a peretelui intestinal (perforare)
- afecțiuni severe pe piele cu formare de vezicule care pot pune viața în pericol. Roșeața, adeseori asociată cu vezicule, poate apărea pe piele sau pe mucoase, cum sunt interiorul gurii, zonele genitale sau pleoape și poate fi prezentă febra
- insuficiență renală
- pierdere severă a vederii (semn de leziuni ale nervilor la nivelul creierului).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- o scădere întârziată a numărului celulelor albe din sânge
- număr redus de trombocite doar după perfuzie – acesta poate fi reversibil dar, în cazuri rare, poate fi letal
- pierdere a auzului, pierdere a altor simțuri.

Copii și adolescenți cu limfom non-Hodgkin: În general, reacțiile adverse la copiii și adolescenții cu limfom non-Hodgkin sunt similare cu cele de la adulții cu limfom non-Hodgkin sau leucemie limfocitară cronică. Cele mai frecvente reacții adverse observate au fost febra asociată cu un nivel scăzut al celulelor albe din sânge (neutrofile), inflamație sau ulcerații în mucoasa bucală și reacții alergice (hipersensibilitate).

b) Dacă sunteți tratat pentru poliartrită reumatoidă

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți):

- infecții precum pneumonie (bacteriene)
- durere la urinare (infecție a tractului urinar)
- reacții alergice care apar cel mai probabil în timpul unei perfuzii, dar pot apărea până la 24 ore după perfuzie
- modificări ale tensiunii arteriale, greață, erupție cutanată tranzitorie, febră, mâncărime, rinoree sau nas înfundat și strănut, tremurături, bătăi rapide ale inimii și oboseală
- durere de cap
- modificări ale rezultatelor testelor de laborator efectuate de către medicul dumneavoastră. Acestea includ o scădere a cantității unor proteine specifice din sânge (imunoglobuline) care ajută la protejarea împotriva infecțiilor.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

- infecții precum inflamarea canalului bronhial (bronșită)
- senzație de plenitudine sau o durere care pulsează în spatele nasului, obrazilor și ochilor (sinuzită), durere abdominală, vomă și diaree, probleme de respirație
- infecție fungică la nivelul piciorului (piciorul atletului)
- valori crescute ale colesterolului în sânge
- senzații anormale la nivelul pielii, precum amorțeală, furnicături, înțepături sau arsuri, sciatică, migrenă, amețeală
- căderea părului
- anxietate, depresie
- indigestie, diaree, reflux acid, iritație și/sau ulcerăție ale gâtului și gurii
- durere de burtă, spate, mușchi și/sau articulații

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de pacienți):

- retenție de lichide în exces la nivelul feței și corpului
- inflamație, iritație și/sau senzație de constricție a plămânilor și gâtului, tuse
- reacții la nivelul pielii incluzând urticarie, mâncărime și erupție cutanată tranzitorie
- reacții alergice incluzând respirație șuierătoare sau scurtarea respirației, umflarea feței și limbii, colaps

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de pacienți):

- un complex de simptome care apar în decurs de câteva săptămâni după o perfuzie cu rituximab, incluzând reacții similare alergiei precum erupție cutanată tranzitorie, mâncărime, durere articulară, umflarea glandelor limfatice și febră
- afecțiuni severe pe piele cu formare de vezicule, care pot pune viața în pericol. Roșeața, adeseori asociată cu vezicule, poate apărea pe piele sau pe mucoase, cum sunt interiorul gurii, zonele genitale sau pleoape și poate fi prezentă febra.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Infecție virală gravă

Alte reacții adverse raportate rar cauzate de rituximab includ un număr scăzut al celulelor albe din sânge (neutrofile) care ajută în lupta împotriva infecțiilor. Unele infecții pot fi severe (vă rugăm să vedeți informațiile despre **Infecții** de la acest punct).

c) Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți tratat pentru granulomatoză cu poliangeită sau poliangeită microscopică

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți):

- infecții, cum sunt infecții pulmonare, infecții ale tractului urinar (dureri la urinare), răceli și infecții herpetice
- reacții alergice, care apar cel mai probabil în timpul administrării unei perfuzii, dar pot apărea până la 24 de ore de la administrarea perfuziei
- diaree
- tuse sau dificultăți de respirație
- sângerări din nas
- tensiune arterială mare
- dureri articulare sau de spate
- spasme musculare sau tremurături
- senzație de amețeală
- tremor (tremurături, deseori ale mâinilor)
- tulburări ale somnului (insomnie)
- umflare a mâinilor sau gleznelor

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

- indigestie
- constipație
- erupții trecătoare pe piele, inclusiv acnee sau pete
- înroșire a feței sau roșeață a pielii
- febră
- nas înfundat sau care curge
- mușchi încordați sau dureroși
- dureri musculare sau la nivelul mâinilor sau picioarelor
- număr scăzut de celule roșii în sânge (anemie)
- număr scăzut de trombocite în sânge
- o creștere a cantității de potasiu din sânge
- schimbări în ritmul de bătaie al inimii, sau inima bate mai repede decât în mod normal

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de pacienți):

- afecțiuni severe pe piele cu formare de vezicule, care pot pune viața în pericol. Roșeața, adeseori asociată cu vezicule, poate apărea pe piele sau pe mucoase, cum sunt interiorul gurii, zonele genitale sau pleoape și poate fi prezentă febra.
- reapariția unei infecții anterioare cu hepatita B

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- infecție virală gravă

Copiii și adolescenții cu granulomatoză cu poliangeită sau poliangeită microscopică

În general, efectele secundare la copiii și adolescenții cu granulomatoză cu poliangeită sau poliangeită microscopică au fost similare cu cele observate la adulții cu granulomatoză cu poliangeită sau poliangeită microscopică. Cele mai frecvente efecte secundare observate au fost infecțiile, reacțiile alergice și starea de rău (greață).

d) Dacă sunteți tratat(ă) pentru pemfigus vulgar

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- reacții alergice care pot apărea, cel mai adesea, pe durata perfuziei, dar și în decurs de până la 24 de ore după perfuzie
- durere de cap
- infecții cum sunt infecțiile toracice
- depresie persistentă
- căderea părului

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- infecții cum sunt răceala, infecții cu virus herpetic, infecțiile oculare, afte bucale și infecții ale tractului urinar (dureri la urinare)
- tulburări de dispoziție precum iritabilitate și depresie
- afecțiuni ale pielii precum prurit, urticarie și noduli benigni
- senzație de oboseală sau amețală
- febră
- dureri articulare sau de spate
- durere abdominală
- durere musculară
- ritm mai rapid al bătăilor inimii decât în mod normal

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- infecție virală gravă

Ruxience poate, de asemenea provoca modificări în rezultatele testelor de laborator efectuate de către medicul dumneavoastră.

Dacă vi se administrează Ruxience cu alte medicamente, o parte din reacțiile adverse care apar se pot datora celorlalte medicamente.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ruxience

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). Păstrați flaconul în cutia de carton pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ruxience

- Substanța activă din Ruxience se numește rituximab.
Flaconul de 10 ml conține rituximab 100 mg (10 mg/ml).
Flaconul de 50 ml conține rituximab 500 mg (10 mg/ml).
- Celelalte componente sunt L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, edetat disodic, polisorbit 80, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Ruxience și conținutul ambalajului

Ruxience este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la maroniu-gălbui deschis, disponibilă sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă [concentrat steril].

Flacon de 10 ml - cutie cu 1 flacon.

Flacon de 50 ml - cutie cu 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Κύπρος
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului.