

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ritemvia 100 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de rituximab.

Cada ml de concentrado contém 10 mg de rituximab.

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Líquido límpido e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ritemvia é indicado para adultos nas seguintes indicações:

Linfoma não-Hodgkin (LNH)

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

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

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

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

Granulomatose com poliangite e poliangite microscópica

Ritemvia, em associação com glucocorticoides, é indicado na indução da remissão da granulomatose com poliangite (de Wegener) (GPA) e da poliangite microscópica (PAM) ativas e graves em doentes adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

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

Em doentes com granulomatose com poliangite (de Wegener) ou poliangite microscópica, recomenda-se a administração intravenosa de 1.000 mg por dia de metilprednisolona, durante 1 a 3 dias, antes da primeira perfusão de Ritemvia (a última dose de metilprednisolona pode ser administrada no mesmo dia que a primeira perfusão de Ritemvia). Isto deve ser seguido por 1 mg/kg/dia de prednisona por via oral (não excedendo 80 mg/dia e devendo a dose ser diminuída o mais rapidamente, tanto quanto possível, com base na necessidade clínica) durante e após o tratamento com Ritemvia.

Posologia

Linfoma não-Hodgkin

Linfoma não-Hodgkin folicular

Associação terapêutica

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

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

Terapêutica de manutenção

- *Linfoma folicular não tratado previamente*

A dose recomendada de Ritemvia, utilizada como tratamento de manutenção em doentes com linfoma folicular não tratado previamente, que tenham respondido ao tratamento de indução, é de: 375 mg/m² de área de superfície corporal, administrado cada 2 meses (com início 2 meses após a última dose da terapêutica de indução), até à progressão da doença ou por um período máximo de dois anos.

- *Linfoma folicular recidivante/refratário*

A dose recomendada de Ritemvia, utilizada como tratamento de manutenção em doentes com linfoma folicular recidivante/refratário, que tenham respondido ao tratamento de indução, é de: 375 mg/m² de área de superfície corporal, administrado cada 3 meses (com início 3 meses após a última dose da terapêutica de indução), até à progressão da doença ou por um período máximo de dois anos.

Monoterapia

- *Linfoma folicular recidivante/refratário*

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

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

Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B

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

Ajustes de dose durante o tratamento

Não se recomenda a redução da dose de Ritemvia. Quando Ritemvia é administrado em associação com quimioterapia, devem aplicar-se as reduções de dose habituais para os medicamentos do regime de quimioterapia (ver secção 4.8).

Granulomatose com poliangite e poliangite microscópica

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

A dose recomendada de Ritemvia para a indução da terapêutica de remissão da granulomatose com poliangite e da poliangite microscópica é de 375 mg/m² de área de superfície corporal, administrada como uma perfusão intravenosa uma vez por semana, durante 4 semanas (total de 4 perfusões).

Recomenda-se a profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) nos doentes com granulomatose com poliangite ou poliangite microscópica durante e após o tratamento com Ritemvia, como considerado apropriado.

Populações especiais

Idosos

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de Ritemvia em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

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

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente ao desenvolvimento da síndrome de libertação de citoquinas (ver secção 4.4). Os doentes que desenvolvam evidência de reações graves, especialmente dispneia grave, broncospasma ou hipoxia devem, de imediato, interromper a perfusão. Os doentes com linfoma não-Hodgkin devem então ser avaliados para deteção da síndrome de lise tumoral através de análises laboratoriais apropriadas e radiografia do tórax para deteção de infiltrado pulmonar. Em todos os doentes, a perfusão não deverá ser reiniciada até resolução completa de todos os sintomas e normalização dos valores laboratoriais e dos resultados do exame radiológico. Nesta altura, a perfusão pode ser recomeçada com uma velocidade não superior a metade da velocidade anterior. Se, pela 2^a vez, tornarem a ocorrer as mesmas reações adversas graves, a decisão de parar o tratamento deverá ser seriamente considerada caso a caso.

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

Primeira perfusão

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

Perfusões subsequentes

Todas as indicações

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

4.3 Contraindicações

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

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

Infeções ativas, graves (ver secção 4.4).

Doentes gravemente imunocomprometidos.

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

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

Infeções ativas, graves (ver secção 4.4). Doentes gravemente imunocomprometidos.

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registados (ou mencionados) no processo do doente.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

A todos os doentes tratados com rituximab para a artrite reumatoide, granulomatose com poliangite e poliangite microscópica deve ser dado o cartão de alerta do doente em cada perfusão. O cartão de alerta contém informação de segurança importante para os doentes sobre o potencial risco aumentado de infeções, incluindo LMP.

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

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

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

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

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

Linfoma não-Hodgkin e leucemia linfocítica crónica

Reações relacionadas com a perfusão

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

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

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

A síndrome de libertação de citoquinas grave caracteriza-se por dispneia grave, muitas vezes acompanhada de broncospasma e hipóxia, além de febre, arrepios, calafrios, urticária e angioedema.

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

Os doentes com grande carga tumoral ou com um número elevado ($\geq 25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes, tais como os doentes com LLC, que podem estar em maior risco de desenvolverem síndrome de libertação de citoquinas grave, só deverão ser tratados com extremo cuidado. Estes doentes devem ser rigorosamente monitorizados durante a primeira perfusão e deverá considerar-se a diminuição da velocidade de perfusão na primeira perfusão, ou a divisão da dose total em dois dias

durante o primeiro ciclo e em qualquer dos ciclos subsequentes, caso a contagem dos linfócitos seja ainda $> 25 \times 10^9/l$.

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

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

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

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

Cardiopatias

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

Toxicidade hematológica

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

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

Infeções

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

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

Em doentes a receber rituximab, foram notificados casos de reativação da hepatite B, incluindo hepatite fulminante com desfecho fatal. A maioria destes doentes também esteve exposta a quimioterapia citotóxica. Informação limitada de um estudo em doentes com LLC recidivante/refratária sugere que o tratamento com rituximab pode também agravar a consequência da infeção primária pelo vírus da hepatite B. O rastreio do vírus da hepatite B (VHB) deve ser realizado

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

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

Imunização

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

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

Reações cutâneas

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

Artrite reumatoide, granulomatose com poliangite e poliangite microscópica

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

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

Reações relacionadas com a perfusão

rituximab está associado a reações relacionadas com a perfusão (RRP), que poderão estar relacionadas com a libertação de citocinas e/ou outros mediadores químicos. A pré-medicação com um analgésico/antipirético e um anti-histamínico deve ser sempre administrada antes de cada perfusão de rituximab. Na artrite reumatoide, a pré-medicação com glucocorticoides deve ser também administrada antes de cada perfusão de rituximab, de modo a reduzir a frequência e a gravidade das RRP (ver secções 4.2 e 4.8).

Foram notificadas RRP graves com desfecho fatal nos doentes com artrite reumatoide no período pós-comercialização. Na artrite reumatoide, a maioria dos acontecimentos relacionados com a perfusão notificados nos ensaios clínicos foram de gravidade ligeira a moderada. Os sintomas mais frequentes foram reações alérgicas como cefaleia, prurido, irritação da garganta, afrontamento, erupção cutânea, urticária, hipertensão e pirexia. Em geral, a proporção de doentes que desenvolveu uma qualquer reação à perfusão foi superior após a primeira perfusão do que após a segunda perfusão de qualquer ciclo de tratamento. A incidência de RRP diminuiu com os ciclos subsequentes (ver secção 4.8). As

reações notificadas foram habitualmente reversíveis com a diminuição da velocidade de perfusão de rituximab ou a sua interrupção e a administração de um anti-irritante, um anti-histamínico e, ocasionalmente, oxigénio, uma solução salina intravenosa ou broncodilatadores e glucocorticoides, se necessário. Os doentes com patologia cardíaca pré-existente e os que desenvolveram anteriormente reações adversas cardiopulmonares devem ser cuidadosamente monitorizados. Dependendo da gravidade das RRP e das intervenções necessárias, rituximab deve ser interrompido temporariamente ou permanentemente. Na maioria dos casos, a perfusão pode ser reiniciada, reduzindo a velocidade em 50 % (e.x. de 100 mg/h para 50 mg/h), após a resolução completa dos sintomas.

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

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

As RRP nos doentes com granulomatose com poliangite e poliangite microscópica foram semelhantes às observadas nos doentes com artrite reumatoide nos ensaios clínicos (*ver secção 4.8*).

Cardiopatias

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

Infeções

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

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

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

Infeções por hepatite B

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

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

Neutropenia tardia

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

Reações cutâneas

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

Imunização

Os médicos devem rever o estado de vacinação do doente e seguir as normas orientadoras atuais de imunização, antes da terapêutica com rituximab. A vacinação deverá ser completada pelo menos 4 semanas antes da primeira administração de rituximab.

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

Doentes tratados com rituximab podem receber vacinas sem agentes virais vivos. No entanto, com vacinas sem agentes virais vivos as taxas de resposta podem ser reduzidas. Num ensaio clínico aleatorizado, doentes com artrite reumatoide tratados com rituximab e metotrexato tiveram taxas de resposta ao antigénio de anulação do tétano (39 % vs. 42 %), taxas reduzidas à vacina pneumocócica polissacárida (43 % vs 82 % a pelo menos 2 serotipos de anticorpo pneumocócico), e ao neoantigénio KLH (47 % vs. 93 %), quando administrados 6 meses após rituximab, comparáveis a doentes que apenas receberam metotrexato. Se for necessária vacinação sem agentes virais vivos durante o tratamento com rituximab, esta deve ser completada pelo menos 4 semanas antes do início do ciclo seguinte de rituximab.

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

Utilização concomitante/sequencial de outros DMARDs na artrite reumatoide

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

Os dados dos ensaios clínicos são limitados para uma avaliação completa da segurança do uso sequencial de outros DMARDs (incluindo inibidores do TNF e outros biológicos), após a terapêutica com rituximab (ver secção 4.5). Os dados disponíveis indicam que a taxa de infeção clinicamente relevante permanece inalterada quando estas terapêuticas são utilizadas em doentes previamente tratados com rituximab, no entanto, se forem usados agentes biológicos e/ou DMARDs após a terapêutica com rituximab, os doentes devem ser cuidadosamente observados em relação ao aparecimento de sinais de infeção.

Neoplasia maligna

Os medicamentos imunomoduladores podem aumentar o risco de neoplasia maligna. Tendo em conta a experiência limitada da utilização de rituximab nos doentes com artrite reumatoide (ver secção 4.8), os dados atuais não parecem sugerir um risco aumentado de neoplasia maligna. No entanto, o risco

potencial de desenvolvimento de tumores sólidos não pode ser excluído neste momento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

Os doentes com títulos de anticorpos humanos antirratinho ou anticorpos humanos antiquméricos (HAMA/HACA) podem apresentar reações alérgicas ou de hipersensibilidade quando tratados com outros anticorpos monoclonais, de diagnóstico ou terapêuticos.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção nos doentes do sexo feminino e masculino

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

Gravidez

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

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

Amamentação

Não se sabe se o rituximab é ou não excretado no leite humano. No entanto, uma vez que as IgG maternas são excretadas no leite humano e o rituximab foi detetado no leite do macaco, as mulheres não devem amamentar durante o tratamento com rituximab e nos 12 meses após o tratamento com rituximab.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança (linfoma não-Hodgkin e leucemia linfocítica crónica)

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

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

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

As reações adversas medicamentosas graves mais frequentemente notificadas ou observadas foram:

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

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

Lista tabulada das reações adversas

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

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

Tabela 1 RAMs notificadas em ensaios clínicos ou em experiência pós-comercialização em doentes com LNH e LLC tratados com rituximab em monoterapia/manutenção ou em associação com quimioterapia

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras	Desconhecida
Infeções e infestações	infeções bacterianas, infeções virais, +bronquite	sépsis, +pneumonia, + infeção febril, +herpes zoster, + infeção do trato respiratório, infeções fúngicas, infeções de etiologia desconhecida, +bronquite aguda, +sinusite, hepatite B ¹		infeção viral grave ² <i>Pneumocystis jiroveci</i>	LMP	

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras	Desconhecida
Doenças do sangue e do sistema linfático	neutropenia, leucopenia, +neutropenia febril, +trombocitopenia	anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	alterações da coagulação, anemia aplástica, anemia hemolítica, linfadenopatia		aumento transitório dos níveis séricos de IgM ³	Neutropenia tardia ³
Doenças do sistema imunitário	reações relacionadas com a perfusão, angioedema	hipersensibilidade		anafilaxia	síndrome de lise tumoral, síndrome de libertação de citoquinas ⁴ , doença do soro,	trombocitopenia aguda reversível relacionada com a perfusão ⁴
Doenças do metabolismo e da nutrição		hiperglicemia, perda de peso, edema periférico, edema da face, LDH aumentada, hipocalcemia				
Perturbações do foro psiquiátrico			depressão, nervosismo			
Doenças do sistema nervoso		parestesia, hipoestesia, agitação, insónia, vasodilatação, tonturas, ansiedade	disgeusia		neuropatia periférica, paralisia do nervo facial ⁵	neuropatia craniana, perda de outros sentidos ⁵
Afeções oculares		alterações da lacrimação, conjuntivite			perda de visão grave ⁵	
Afeções do ouvido e do labirinto		tínido, otalgia				perda de audição ⁵
Cardiopatias		+ enfarte do miocárdio ^{4 e 6} , arritmia, +fibrilhação auricular, taquicardia, +alteração cardíaca	+insuficiência ventricular esquerda, + taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquémia do miocárdio, bradicardia	afeções cardíacas graves ^{4 e 6}	insuficiência cardíaca ^{4 e 6}	
Vasculopatias		hipertensão, hipotensão ortostática, hipotensão			vasculite (predominantemente cutânea), vasculite leucocitoclastica	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		broncospasmo ⁴ , doença respiratória, dor torácica, dispneia, intensificação da tosse, rinite	asma, bronquiolite obliterante, alteração pulmonar, hipoxia	doença pulmonar intersticial ⁷	insuficiência respiratória ⁴	infiltração pulmonar
Doenças gastrointestinais	náuseas	vômitos, diarreia, dor abdominal, disfagia, estomatite, obstipação, dispepsia, anorexia, irritação da garganta	aumento abdominal		perfuração gastrointestinal ⁷	

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras	Desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	prurido, erupção cutânea, +alopecia	urticária, sudorese, suores noturnos, +afeção cutânea			reações cutâneas bolhosas graves, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) ⁷	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		hipertonia, mialgia, artralgia, lombalgia, dor no pescoço, dor				
Doenças renais e urinárias					insuficiência renal ⁴	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	febre, arrepios, astenia, cefaleia	dor no local do tumor, rubor, mal-estar, síndrome gripal, +fadiga, +arrepios, +insuficiência multiorgânica ⁴	dor no local da perfusão			
Exames complementares de diagnóstico	diminuição dos níveis de IgG					

Para cada termo, a determinação da frequência foi baseada em reações de todos os graus (de ligeiro a grave), exceto para os termos assinalados com "+", em que a determinação da frequência se baseou apenas em reações graves (\geq grau 3 da escala dos critérios de toxicidade comuns do NCI). Apenas é notificada a maior frequência observada nos ensaios.

¹ inclui infeções primárias e reativação; a frequência é baseada no regime R-FC na LLC na LLC recidivante/ refratária

² ver também a secção da infeção abaixo

³ ver também a secção das reações adversas do foro hematológico abaixo

⁴ ver também a secção das reações relacionadas com a perfusão abaixo. Casos fatais raramente notificados

⁵ sinais e sintomas de neuropatia craniana. Ocorridos várias vezes até vários meses após o final da terapêutica com rituximab

⁶ observado principalmente em doentes com condição cardíaca prévia e/ou quimioterapia cardiotoxica e foram

maioritariamente associados a reações relacionadas com a perfusão

⁷ inclui casos fatais

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Foram notificados sinais e sintomas sugestivos de reações relacionadas com a perfusão em mais de 50 % dos doentes em ensaios clínicos, e foram observados predominantemente durante a primeira perfusão, geralmente na primeira ou segunda hora. Estes sintomas incluíram principalmente febre, arrepios e calafrios. Outros sintomas incluíram rubor, angioedema, broncospasmo, vómitos, náusea, urticária/erupção cutânea, fadiga, cefaleia, irritação da garganta, rinite, prurido, dor, taquicardia, hipertensão, hipotensão, dispneia, dispepsia, astenia e características de síndrome de lise tumoral. Reações graves relacionadas com a perfusão (tais como broncospasmo, hipotensão) ocorreram em até 12 % dos casos. Reações adicionais notificadas em alguns casos foram enfarte do miocárdio, fibrilhação auricular, edema pulmonar e trombocitopenia aguda reversível. Exacerbações de condições cardíacas pré-existentes, tais como angina pectoris ou insuficiência cardíaca congestiva ou afeções cardíacas graves (insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, fibrilhação auricular), edema pulmonar, falência multi-orgânica, síndrome de lise tumoral, síndrome de libertação de citoquinas, insuficiência renal e insuficiência respiratória foram notificadas com uma frequência menor ou desconhecida. A incidência de reações relacionadas com a perfusão diminuiu substancialmente com perfusões

subsequentes e ≤ 1 % dos doentes no oitavo ciclo de tratamento contendo rituximab.

Infeções

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

Infeções localizadas por *Candida*, bem como por *Herpes zoster*, foram notificadas com uma incidência maior nos braços dos ensaios aleatorizados contendo rituximab. Foram notificadas infeções graves em cerca de 4 % dos doentes tratados com rituximab em monoterapia. Frequências maiores de infeções globais, incluindo infeções de grau 3 ou 4, foram observadas durante a terapêutica de manutenção com rituximab até 2 anos quando comparada com a fase de observação. Em termos de infeções notificadas durante um período de tratamento de 2 anos, não houve toxicidade cumulativa. Adicionalmente, outras infeções virais graves, quer novas, reativadas ou exacerbadas, algumas das quais fatais, foram notificadas durante o tratamento com rituximab. A maioria dos doentes tinha recebido rituximab em associação com quimioterapia como parte do transplante de células estaminais hematopoiéticas. São exemplos destas infeções virais graves as infeções causadas por vírus herpes (Cítomegalovírus, Vírus Varicela Zoster e Vírus Herpes Simplex), vírus JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)) e vírus da hepatite C. Foram também notificados nos ensaios clínicos casos fatais de LMP que ocorreram após a progressão da doença e repetição do tratamento. Foram notificados casos de reativação da hepatite B, a maioria dos quais em doentes a receber rituximab em associação com quimioterapia citotóxica. Em doentes com LLC recidivante/refratária, a incidência da infeção por hepatite B grau 3/4 (infeção primária e reativação) foi de 2 % no R-FC vs 0 % no FC. Foi observada progressão do sarcoma de Kaposi em doentes expostos a rituximab com sarcoma de Kaposi pré-existente. Estes casos ocorreram em indicações não aprovadas e a maioria dos doentes era VIH positivo.

Reações adversas do foro hematológico

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

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

Reações adversas cardiovasculares

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

Sistema respiratório

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

Afeções neurológicas

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

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

Alterações gastrointestinais

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

Níveis de IgG

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

Foi observado um número reduzido de casos espontâneos e de literatura de hipogamaglobulinemia em

doentes pediátricos tratados com rituximab que, em alguns casos, são graves e requerem a manutenção da terapêutica de substituição com imunoglobulina. As consequências da depleção prolongada das células B nos doentes pediátricos são desconhecidas.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

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

Sub-populações de doentes -rituximab em monoterapia

Doentes idosos (≥ 65 anos):

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

Doença volumosa

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

Repetição do tratamento

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

Sub-populações de doentes -rituximab em terapêutica de associação

Doentes idosos (≥ 65 anos):

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

Sumário do perfil de segurança (artrite reumatoide)

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

O perfil de segurança de rituximab em doentes com artrite reumatoide (AR) moderada a grave está resumido nas secções abaixo. Nos ensaios clínicos, mais de 3.100 doentes receberam pelo menos um ciclo de tratamento e foram seguidos por períodos variáveis entre 6 meses a 5 anos; aproximadamente 2.400 doentes receberam dois ou mais ciclos de tratamento, em que mais de 1.000 doentes receberam 5 ou mais ciclos. A informação de segurança recolhida durante a experiência pós comercialização reflete o perfil de reações adversas esperado observado nos ensaios clínicos com rituximab (ver secção 4.4).

Os doentes receberam 2 x 1.000 mg de rituximab, separados por um intervalo de duas semanas; em associação com o metotrexato (10-25 mg/semana). As perfusões de rituximab foram administradas após uma perfusão intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; os doentes receberam também tratamento oral com prednisolona durante 15 dias.

Lista tabulada das reações adversas

As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($> 1/1.000$ a $\leq 1/100$), e muito raras ($\leq 1/10.000$). Dentro de cada classe de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

As reações adversas mais frequentes devido à administração de rituximab foram as RRP. A incidência global de RRP nos ensaios clínicos foi de 23 % com a primeira perfusão e diminuiu com as perfusões subsequentes. As RRP graves foram pouco frequentes (0,5 % dos doentes) e foram

predominantemente observadas durante o ciclo inicial. Em adição às reações adversas observadas nos ensaios clínicos da AR com rituximab, a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) (ver secção 4.4) e a reação tipo doença do soro foram notificadas durante a experiência pós-comercialização.

Tabela 2 **Resumo das reações adversas medicamentosas notificadas nos ensaios clínicos ou durante a vigilância pós-comercialização ocorridas em doentes com artrite reumatoide a receber rituximab**

Classes de sistemas de órgãos	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras
Infeções e infestações	infecção do trato respiratório superior, infeções do trato urinário	bronquite, sinusite, gastroenterite, tinea do pé			LMP, reativação da hepatite B
Doenças do sangue e do sistema linfático		neutropenia ¹		neutropenia tardia ²	reação tipo doença do soro
Doenças do sistema imunitário	³ reações relacionadas com a perfusão (hipertensão, náuseas, erupção cutânea, pirexia, prurido, urticária, irritação da garganta, afrontamentos, hipotensão, rinite, arrepios, taquicardia, fadiga, dor orofaríngea, edema periférico, eritema)		³ reações relacionadas com a perfusão (edema generalizado, broncoespasmo, sibilos, edema da laringe, edema angioneurótico, prurido generalizado, anafilaxia, reação anafilactóide)		
Perturbações gerais e alterações no local de administração					
Doenças do metabolismo e da nutrição		hipercolesterolemia			
Perturbações do foro psiquiátrico		depressão, ansiedade			
Doenças do sistema nervoso	cefaleia	parestesia, enxaqueca, tonturas, ciática			
Cardiopatias				angina de peito, fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio	flutter auricular
Doenças gastrointestinais		dispepsia, diarreia, refluxo gastroesofágico, ulceração da boca, dor abdominal superior			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		alopecia			necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson ⁵

Classes de sistemas de órgãos	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras
Afeções musculoesqueléticas		artralgia / dor musculoesquelética, osteoartrite, bursite			
Exames complementares de diagnóstico	diminuição dos níveis de IgM ⁴	diminuição dos níveis de IgG ⁴			

¹ Categoria de frequência derivada de valores laboratoriais recolhidos no âmbito da monitorização laboratorial de rotina nos ensaios clínicos.

² Categoria de frequência derivada de dados pós-comercialização.

³ Reações que ocorrem durante ou no período de 24 horas após a perfusão. Ver também reações relacionadas com a perfusão abaixo. As RRP podem ocorrer como resultado de hipersensibilidade e/ou do mecanismo de ação.

⁴ Inclui observações recolhidas no âmbito da monitorização laboratorial de rotina.

⁵ Inclui casos fatais.

Descrição de reações adversas selecionadas

Ciclos múltiplos

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

Reações relacionadas com a perfusão

As RAMs mais frequentes após a administração de rituximab nos estudos clínicos foram as RRP. Dos 3.189 doentes tratados com rituximab, 1.135 (36 %) desenvolveram pelo menos uma RRP com 733/3.189 (23 %) dos doentes a desenvolver uma RRP após a primeira perfusão da primeira exposição a rituximab. A incidência das RRP diminuiu nas perfusões subsequentes. Nos ensaios clínicos, menos de 1 % (17/3.189) dos doentes desenvolveram uma RRP grave. Não ocorreram RRP de grau 4 CTC e mortes devido a RRP nos ensaios clínicos. A proporção de acontecimentos de grau 3 CTC e de RRP que levaram à descontinuação, diminuiu por ciclo e foram raras a partir do ciclo 3. A pre-medicação com glucocorticoide por via intravenosa reduziu significativamente a incidência e a gravidade das RRP (ver secções 4.2 e 4.4). Foram notificadas RRP graves com desfecho fatal no período pós-comercialização.

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

Infeções

Nos doentes tratados com rituximab a taxa de infeções global foi de aproximadamente 94 por 100 doentes-ano. As infeções foram predominantemente ligeiras a moderadas e consistiram na sua maioria em infeções das vias respiratórias superiores e infeções das vias urinárias. A incidência de infeções graves ou requerendo antibióticos por via IV foi de aproximadamente 4 por 100 doentes-ano. A taxa de infeções graves não mostrou qualquer aumento significativo após ciclos múltiplos de rituximab.

Foram notificadas infeções do trato respiratório inferior (incluindo pneumonia) durante os ensaios clínicos com uma incidência semelhante nos braços do rituximab relativamente aos braços do controlo.

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

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

Reações adversas cardiovasculares

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

Eventos neurológicos

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

Neutropenia

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

Nos períodos controlados com placebo dos ensaios clínicos, 0,94 % (13/1.382) dos doentes tratados com rituximab e 0,27 % (2/731) dos doentes tratados com placebo desenvolveram neutropenia grave.

Têm sido raramente notificados episódios neutropénicos no período pós-comercialização, incluindo o início tardio grave e neutropenia persistente, alguns dos quais associados com infeções fatais.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

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

Anomalias laboratoriais

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

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

Resumo do perfil de segurança (granulomatose com poliangite e poliangite microscópica)

No ensaio clínico na granulomatose com poliangite e poliangite microscópica, 99 doentes foram tratados com rituximab (375 mg/m², uma vez por semana, durante 4 semanas) e glucocorticoides (ver secção 5.1).

Lista tabulada das reações adversas

As RAMs descritas na Tabela 3 incluem todos os acontecimentos adversos que ocorreram com uma incidência ≥ 5 % no grupo rituximab.

Tabela 3 **Reações adversas medicamentosas que ocorreram em ≥ 5 % dos doentes tratados com rituximab e com uma frequência superior ao grupo comparador, no ensaio**

clínico principal aos 6 meses

Sistema corporal	Rituximab (n = 99)
Reação adversa	
Infeções e infestações	
Infeção do trato urinário	7 %
Bronquite	5 %
<i>Herpes zoster</i>	5 %
Nasofaringite	5 %
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Trombocitopenia	7 %
Doenças do sistema imunitário	
Síndrome de libertação de citoquinas	5 %
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Hipercaliemia	5 %
Perturbações do foro psiquiátrico	
Insónia	14 %
Doenças do sistema nervoso	
Tonturas	10 %
Tremor	10 %
Vasculopatias	
Hipertensão	12 %
Afrontamento	5 %
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Tosse	12 %
Dispneia	11 %
Epistaxe	11 %
Congestão nasal	6 %
Doenças gastrointestinais	
Diarreia	18 %
Dispepsia	6 %
Obstipação	5 %
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Acne	7 %
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Espasmos musculares	18 %
Artralgia	15 %
Dorsalgia	10 %
Fraqueza muscular	5 %
Dor musculoesquelética	5 %
Dor nas extremidades	5 %
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Edema periférico	16 %
Exames complementares de diagnóstico	
Hemoglobina diminuída	6 %

Reações adversas medicamentosas selecionadas

Reações relacionadas com a perfusão

As RRP no ensaio clínico na GPA e PAM foram definidas como qualquer acontecimento adverso que ocorresse até 24 horas após a perfusão e considerado relacionado com a perfusão pelos investigadores na população de segurança. Noventa e nove doentes foram tratados com rituximab e 12 % desenvolveram, pelo menos, uma RRP. Todas as RRP foram de grau CTC 1 ou 2. As RRP mais frequentes incluíram o síndrome de libertação de citoquinas, afrontamento, irritação da garganta e tremor. O rituximab foi administrado em associação com glucocorticoides por via intravenosa, o que

pode reduzir a incidência e gravidade destes acontecimentos.

Infeções

Nos 99 doentes tratados com rituximab, a taxa de infeções global foi de aproximadamente 237 por 100 doentes-ano (IC 95 %: 197-285) no objetivo primário aos 6 meses. As infeções foram predominantemente ligeiras a moderadas e consistiram na sua maioria em infeções do trato respiratório superior, herpes zoster e infeções do trato urinário. A taxa de infeções graves foi de aproximadamente 25 por 100 doentes-ano. A infeção grave mais frequentemente notificada no grupo rituximab foi a pneumonia com uma frequência de 4 %.

Neoplasias malignas

A incidência de neoplasias nos doentes tratados com rituximab no estudo clínico na granulomatose com poliangite e poliangite microscópica foi de 2,00 por 100 doentes-ano na data comum de fecho do estudo (quando o último doente completou o período de seguimento). Tendo em conta as taxas de incidência padronizadas, a incidência de neoplasias aparenta ser semelhante ao previamente notificado nos doentes com vasculite associada a ANCA.

Reações adversas cardiovasculares

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

Eventos neurológicos

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

Reativação da hepatite B

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

Hipogamaglobulinemia

Tem sido observada hipogamaglobulinemia (IgA, IgG ou IgM abaixo do limite inferior do normal) nos doentes com granulomatose com poliangite e poliangite microscópica tratados com rituximab. Aos 6 meses, no ensaio clínico de não inferioridade, multicêntrico, em dupla ocultação, aleatorizado e controlado, 27 %, 58 % e 51 % dos doentes do grupo do rituximab com níveis normais de imunoglobulinas na linha basal, apresentaram níveis baixos de IgA, IgG e IgM, respetivamente, em comparação a 25 %, 50 % e 46 % do grupo da ciclofosfamida. Não se verificou o aumento da taxa global de infeções ou das infeções graves nos doentes com níveis baixos de IgA, IgG ou IgM.

Neutropenia

No ensaio clínico de não inferioridade, multicêntrico, em dupla ocultação, aleatorizado e controlado do rituximab na granulomatose com poliangite e poliangite microscópica, 24 % dos doentes do grupo do rituximab (ciclo único) e 23 % dos doentes do grupo da ciclofosfamida desenvolveram neutropenia grau CTC 3 ou superior. A neutropenia não foi associada a um aumento verificado das infeções graves nos doentes tratados com rituximab. O efeito de múltiplos ciclos de rituximab no desenvolvimento da neutropenia nos doentes com granulomatose com poliangite e poliangite microscópica não foi estudado nos ensaios clínicos.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Está disponível experiência limitada com doses superiores à dose aprovada da formulação intravenosa de rituximab dos ensaios clínicos nos seres humanos. A dose intravenosa mais elevada de rituximab testada até à data nos seres humanos é de 5.000 mg (2.250 mg/m²), estudada num estudo de escalonamento de dose em doentes com leucemia linfocítica crónica. Não foram identificados sinais de segurança adicionais.

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes anti-neoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01XC02

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

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

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

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

A contagem das células B periféricas diminuiu para valores inferiores aos normais após a primeira dose de rituximab. Nos doentes tratados devido a tumores hematológicos, a recuperação das células B iniciou-se 6 meses após o tratamento e geralmente atingiu o valor normal dentro de 12 meses após a conclusão do tratamento, embora alguns doentes possa demorar mais (até um tempo de recuperação mediano de 23 meses após a terapia de indução). Nos doentes com granulomatose com poliangite ou poliangite microscópica, o número das células B sanguíneas periféricas diminuiu para < 10 células/μl

após duas perfusões semanais de 375 mg/m² de rituximab e permaneceu a esse nível na maioria dos doentes até aos 6 meses. A maioria dos doentes (81 %) mostrou sinais de recuperação das células B, com contagens > 10 células/μl ao 12º mês, aumentando para 87 % dos doentes ao 18º mês.

Experiência clínica no linfoma não-Hodgkin

Linfoma folicular

Monoterapia

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

No estudo clínico fundamental, 166 doentes com LNH das células B folicular ou de baixo grau, recidivante ou resistente à quimioterapia, receberam 375 mg/m² de rituximab, sob a forma de perfusão intravenosa, uma vez por semana, durante quatro semanas. A taxa de resposta global (TRG) na população “intent to treat” (ITT) foi de 48 % (IC₉₅ % 41 % - 56 %), sendo a taxa de resposta completa (RC) de 6 % e a taxa de resposta parcial (RP) de 42 %. O valor mediano do tempo decorrido até progressão (TDP), projetado, nos doentes que apresentaram resposta favorável foi de 13,0 meses. Numa análise dos subgrupos, a TRG foi superior em doentes com sub-tipos histológicos B, C e D da *International Working Formulation* (IWF) relativamente aos doentes com sub-tipo A de IWF (58 % vs 12 %), superior em doentes cuja lesão mais extensa apresentava diâmetro máximo < 5 cm vs > 7 cm (53 % vs 38 %) e superior em doentes em recidiva sensíveis à quimioterapia relativamente aos doentes em recidiva resistentes (definida como uma duração da resposta < 3 meses) à quimioterapia (50 % vs 22 %). A TRG em doentes com transplante autólogo da medula óssea (TAMO), anteriormente tratados foi de 78 % versus 43 % nos doentes sem TAMO. A idade, o sexo, o grau do linfoma, o diagnóstico inicial, a presença ou ausência da doença volumosa, LDH normal ou elevado e a presença de doença extranodal não tiveram efeito estatisticamente significativo (teste exato de Fisher) na resposta a rituximab. Foi verificada uma correlação estatisticamente significativa entre a taxa de resposta e o envolvimento da medula óssea. 40 % dos doentes com envolvimento da medula óssea responderam, em comparação com 59 % dos doentes sem envolvimento da medula óssea (p = 0,0186). Esta observação não foi suportada pela análise de regressão logística faseada na qual os seguintes fatores foram identificados como fatores de prognóstico: tipo histológico, bcl-2 positivo inicial, resistência à última quimioterapia e doença volumosa.

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

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

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

Nos dados agrupados de três ensaios clínicos, 39 doentes com LNH das células B folicular ou de baixo grau, com doença volumosa (lesões individuais de diâmetro ≥ 10 cm), recidivante ou resistente à quimioterapia, receberam quatro vezes 375 mg/m² de rituximab por perfusão intravenosa, uma vez por semana. A TRG foi de 36 % (IC₉₅ % 2 % - 51 %; RC 3 %, RP 33 %), com um valor mediano de TDP, projetado, nos doentes que apresentaram resposta favorável, de 9,6 meses (intervalo de 4,5 a 26,8 meses).

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

Num ensaio clínico multicêntrico, de braço único, 58 doentes com LNH das células B folicular ou de baixo grau, recidivante ou resistente à quimioterapia, que obtiveram uma resposta clínica objetiva a um ciclo de tratamento anterior com rituximab, foram tratados, novamente, 4 vezes com 375 mg/m² de rituximab por perfusão intravenosa, uma vez por semana. Três dos doentes haviam recebido, previamente ao seu envolvimento no ensaio, 2 ciclos de tratamento com rituximab, pelo que fizeram o terceiro ciclo de tratamento no estudo. Dois doentes receberam dois ciclos de tratamento durante o ensaio. Nas 60 repetições de tratamento do ensaio clínico, a TRG foi de 38 % (IC₉₅ % 26 % - 51 %; RC 10 %, RP 28 %), com um valor de TDP mediano, projetado, nos doentes que apresentaram resposta

favorável, de 17,8 meses (intervalo de 5,4-26,6). Relativamente ao TDP, estes resultados são melhores do que os obtidos após o primeiro ciclo de tratamento com rituximab (12,4 meses).

Em associação com quimioterapia, tratamento inicial

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

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

Os resultados de três outros estudos aleatorizados utilizando rituximab em associação com um regime de quimioterapia diferente do CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferão- α) também demonstraram melhorias significativas nas taxas de resposta, nos parâmetros dependentes do tempo, bem como na sobrevivência global. Os resultados dos quatro estudos são sumarizados na tabela 4.

Tabela 4 **Resumo dos resultados relevantes de quatro estudos de fase III, aleatorizados, para avaliação do benefício de rituximab com diferentes regimes de quimioterapia no linfoma folicular**

Estudo	Tratamento, n	Tempo mediano de acompanhamento, meses	ORR, %	CR, %	TTF/PFS/ EFS mediano, meses	Taxas de OS, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	TTP mediano: 14,7 33,6 $p < 0,0001$	53-meses 71,1 80,9 $p = 0,029$
GLSG'00	CHOP, 205 R- CHOP, 223	18	90 96	17 20	TTF mediano: 2,6 anos Não atingido $p < 0,001$	18-meses 90 95 $p = 0,016$
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	PFS mediano: 28,8 Não atingido $p < 0,0001$	48-meses 74 87 $p = 0,0096$
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP- IFN, 175	42	85 94	49 76	EFS mediano: 36 Não atingido $p < 0,0001$	42-meses 84 91 $p = 0,029$

EFS – Sobrevivência livre de eventos

TTP – Tempo até à progressão da doença ou morte PFS – Sobrevivência livre de progressão

TTF – Tempo até falência do tratamento

Taxas de OS – Taxas de sobrevivência no momento da análise

Terapêutica de manutenção

Linfoma folicular não tratado previamente

Num ensaio clínico de fase III, prospectivo, aberto, multicêntrico e internacional, 1.193 doentes com linfoma folicular avançado, não tratado previamente, receberam terapêutica de indução com R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) ou R-FCM (n = 44), de acordo com a escolha do investigador. Um total de 1.078 doentes responderam à terapêutica de indução, dos quais 1.018 foram aleatorizados para terapêutica de manutenção com rituximab (n = 505) ou observação (n = 513). Os dois grupos de tratamento estavam bem equilibrados relativamente às características basais e estadios da doença. O tratamento de manutenção com rituximab consistiu numa perfusão única de rituximab de 375 mg/m² de área de superfície corporal, administrada cada 2 meses, até à progressão da doença ou por um período máximo de dois anos.

Após um período mediano de observação de 25 meses desde a aleatorização, a terapêutica de manutenção com rituximab originou uma melhoria clinicamente relevante e estatisticamente significativa da sobrevivência livre de progressão (PFS), objetivo principal da avaliação do investigador, em comparação com a observação, em doentes com linfoma folicular não tratados previamente (Tabela 5).

Com o tratamento de manutenção com rituximab, também foram observados benefícios significativos dos objetivos secundários sobrevivência livre de evento (EFS), tempo até novo tratamento antilinfoma (TNLT), tempo até nova quimioterapia (TNCT) e taxa de resposta global (ORR) (Tabela 5). Os resultados da análise primária foram confirmados com um maior tempo de seguimento (tempo de observação mediano: 48 meses e 73 meses), e os resultados atualizados foram adicionados à Tabela 5 para mostrar a comparação entre os períodos de seguimento de 25, 48 e 73 meses.

Tabela 5 Fase de manutenção: resumo dos resultados de eficácia de rituximab vs. observação após 73 meses de tempo de observação mediano (comparando com resultados da análise primária baseada no tempo de observação mediano de 25 meses, e a análise atualizada baseada no tempo de observação mediano de 48 meses)

	Observação n = 513	Rituximab n = 505	Valor de p log-rank	Redução do risco
Eficácia primária				
PFS (mediana)	48,5 meses <i>[48,4 meses]</i> (NE)	NE <i>[NE]</i> (NE)	< 0,0001 <i>[<0,0001]</i> (< 0,0001)	42 % <i>[45 %]</i> (50 %)
Eficácia secundária				
EFS (mediana)	48,4 meses <i>[47,6 meses]</i> (37,8 meses)	NE <i>[NE]</i> (NE)	< 0,0001 <i>[< 0,0001]</i> (< 0,0001)	39 % <i>[42 %]</i> (46 %)
OS (mediana)	NE <i>[NE]</i> (NE)	NE <i>[NE]</i> (NE)	< 0,8959 <i>[0,9298]</i> (0,7246)	-2 % <i>[-2 %]</i> (11 %)
TNLT (mediana)	71,0 meses <i>[60,2 meses]</i> (NE)	NE <i>[NE]</i> (NE)	< 0,0001 <i>[<0,0001]</i> (0,0003)	37 % <i>[39 %]</i> (39 %)
TNCT (mediana)	85,1 meses <i>[NE]</i> (NE)	NE <i>[NE]</i> (NE)	0,0006 <i>[0,0006]</i> (0,0011)	30 % <i>[34 %]</i> (40 %)
ORR*	60,7 % <i>[60,7 %]</i> (55,0 %)	79,0 % <i>[79,0 %]</i> (74,0 %)	< 0,0001# <i>[< 0,0001#]</i> (< 0,0001#)	RP = 2,43 <i>[RP = 2,43]</i> (RP = 2,33)
Taxa de resposta completa (CR/CRu)*	52,7 % <i>[52,7 %]</i> (47,7 %)	66,8 % <i>[72,2 %]</i> (66,8 %)	< 0,0001 <i>[< 0,0001#]</i> (< 0,0001#)	RP = 2,34 <i>[RP = 2,34]</i> (RP = 2,21)

*No final da manutenção/observação; # valor de p do teste do qui-quadrado.

Os valores principais correspondem ao tempo de observação mediano de 73 meses, os valores em itálico e parênteses correspondem ao tempo de observação mediano de 48 meses, e os valores em parênteses correspondem ao tempo de observação mediano de 25 meses (análise primária).

PFS: sobrevivência livre de progressão; EFS: sobrevivência livre de eventos; OS: sobrevivência global; TNLT: tempo até novo tratamento antilinfoma; TNCT: tempo até nova quimioterapia; ORR: taxa de resposta global; NE: Não possível de estimar no momento do cut-off clínico; RP: razão de probabilidade.

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

Linfoma folicular refratário/recidivante

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

A análise final da eficácia incluiu todos os doentes aleatorizados para as duas fases do ensaio. Após o tempo mediano de observação de 31 meses, dos doentes aleatorizados na fase de indução, R-CHOP melhorou significativamente os resultados nos doentes com linfoma folicular refratário/recidivante em comparação com CHOP (ver a Tabela 6).

Tabela 6 Fase de indução: resumo dos resultados de eficácia de CHOP vs R-CHOP (mediana do tempo de observação de 31 meses)

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

¹⁾ As estimativas foram calculadas pela probabilidade de risco

²⁾ Última resposta tumoral de acordo com a avaliação do investigador. O teste estatístico “primário” para “resposta” foi o teste de tendência para a CR versus PR versus não-resposta (p < 0,0001) Abreviaturas: NA: não disponível; ORR: taxa de resposta global; CR: resposta completa; PR: resposta parcial

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

Tabela 7 Fase de manutenção: resumo dos resultados de eficácia de rituximab vs. observação (mediana do tempo de observação de 28 meses)

Objetivo de eficácia	Estimativa Kaplan-Meier da mediana do tempo até um acontecimento (meses)	Redução do risco
----------------------	--	------------------

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

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

O benefício do tratamento de manutenção com rituximab foi confirmado em todos os subgrupos analisados, independentemente do regime de indução (CHOP ou R-CHOP) ou da qualidade da resposta ao tratamento de indução (CR ou PR) (tabela 7). O tratamento de manutenção com rituximab prolongou significativamente a mediana da PFS nos doentes que responderam à terapêutica de indução com CHOP (PFS mediana de 37,5 meses vs 11,6 meses, $p < 0,0001$) assim como nos doentes que responderam à indução com R-CHOP (PFS mediana de 51,9 meses vs 22,1 meses, $p = 0,0071$). Apesar dos subgrupos serem pequenos, o tratamento de manutenção com rituximab originou um benefício significativo na sobrevivência global dos doentes que responderam a CHOP e nos que responderam a R-CHOP, embora seja necessário um acompanhamento mais prolongado para confirmar esta observação.

Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B

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

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

A análise de todos os parâmetros secundários (taxa de resposta, sobrevivência sem progressão da

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

Resultados clínicos laboratoriais

Nos 67 doentes estudados para presença de anticorpos humanos anti-rato (HAMA) não se observou resposta de anticorpos. Dos 356 doentes estudados em relação ao HACA, 1,1 % foi positivo (4 doentes).

Experiência clínica na granulomatose com poliangite (de Wegener) e poliangite microscópica

Um total de 197 doentes com 15 ou mais anos de idade e com granulomatose com poliangite ativa e grave (75 %) e poliangite microscópica (24 %) foram recrutados e tratados num ensaio clínico de não inferioridade, multicêntrico, em dupla ocultação, aleatorizado e controlado com comparador ativo.

Os doentes foram aleatorizados num rácio 1:1 para receber ciclofosfamida diariamente por via oral (2 mg/kg/dia) durante 3-6 meses ou rituximab (375 mg/m²) uma vez por semana, durante 4 semanas. Todos os doentes no braço da ciclofosfamida receberam terapia de manutenção com azatioprina durante o seguimento. Os doentes em ambos os braços receberam 1.000 mg de metilprednisolona por via intravenosa intermitente (ou outra dose equivalente de glucocorticoide) por dia durante 1 a 3 dias, seguido de prednisona por via oral (1 mg/kg/dia, não excedendo 80 mg/dia). A diminuição da prednisona devia ser concluída por volta dos 6 meses após o início do tratamento do ensaio clínico.

A principal medida de eficácia foi o atingimento da remissão completa aos 6 meses, definida como um Índice de Atividade da Vasculite de Birmingham para a granulomatose de Wegener (BVAS/WG) de 0, e sem terapêutica com glucocorticoide. O limite de não inferioridade pré-especificado para a diferença no tratamento foi de 20 %. O ensaio clínico demonstrou a não inferioridade de rituximab comparativamente à ciclofosfamida para a remissão completa aos 6 meses (Tabela 8).

A eficácia foi observada para os doentes com doença recentemente diagnosticada e para os doentes com doença recidivante (Tabela 9).

Tabela 8: Percentagem de doentes que atingiram a remissão completa aos 6 meses (População intenção-de-tratar*)

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

- IC = Intervalo de confiança.

- * Imputação por pior cenário

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

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

Tabela 9 Remissão completa aos 6 meses por status da doença

	Rituximab	Ciclofosfamida	Diferença (IC 95 %)
Todos os doentes	n = 99	n = 98	
Recentemente diagnosticados	n = 48	n = 48	

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

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

Remissão completa aos 12 e 18 meses

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

Repetição do tratamento com rituximab

Com base na decisão do investigador, 15 doentes receberam um segundo ciclo de terapêutica com rituximab para o tratamento de recidiva da atividade da doença entre os 6 e os 18 meses após o primeiro ciclo de rituximab. Os dados limitados deste ensaio clínico impedem qualquer conclusão sobre a eficácia de ciclos subsequentes de rituximab em doentes com granulomatose com poliangite e poliangite microscópica.

A terapêutica imunossupressora continuada pode ser especialmente apropriada nos doentes com risco de recaídas (isto é, com história de recaídas precoces e granulomatose com poliangite, ou doentes com reconstituição dos linfócitos B em adição a ANCA-PR3 na monitorização). Quando a remissão com rituximab tiver sido atingida, pode ser considerada terapêutica imunossupressora continuada, de modo a prevenir a recaída. A eficácia e segurança de rituximab na terapêutica de manutenção não foram estabelecidas.

Avaliações laboratoriais

Um total de 23/99 (23 %) dos doentes tratados com rituximab no ensaio clínico apresentaram título positivo para HACA aos 18 meses. Nenhum dos 99 doentes tratados com rituximab eram positivos para HACA no rastreio. A relevância clínica da formação de HACA nos doentes tratados com rituximab não é clara.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Linfoma não-Hodgkin

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

o sexo, a raça e o *performance status* de acordo com a OMS não tiveram efeito na farmacocinética de rituximab. Esta análise sugere que o ajuste de dose de rituximab com qualquer uma das co-variáveis testadas não deverá resultar na redução significativa da sua variabilidade farmacocinética.

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

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

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

Leucemia linfocítica crónica

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

Artrite reumatoide

Após duas perfusões intravenosas de 1.000 mg de rituximab, com um intervalo de duas semanas, o tempo de semivida terminal foi de 20,8 dias (8,58-35,9 dias), a depuração sistémica média foi de 0,23 l/dia (0,091-0,67 l/dia), e o volume de distribuição médio no estado de equilíbrio foi de 4,6 l (1,7-7,51 l). A análise farmacocinética da população para os mesmos dados, originou valores de depuração sistémica e de tempo de semivida médios semelhantes: 0,26 l/dia e 20,4 dias, respetivamente. A análise farmacocinética da população revelou que a área de superfície corporal e o sexo foram as covariáveis mais significativas para explicar a variabilidade interindividual nos parâmetros farmacocinéticos. Após o ajustamento para a área de superfície corporal, os homens apresentaram um volume de distribuição superior e uma depuração mais rápida do que as mulheres. As diferenças na farmacocinética relacionadas com o sexo, não foram consideradas clinicamente relevantes, pelo que não são requeridos ajustes da dose. Não estão disponíveis dados farmacocinéticos de doentes com insuficiência hepática e renal.

A farmacocinética do rituximab foi avaliada após 2 doses intravenosas de 500 mg e 1.000 mg nos dias 1 e 15 em 4 ensaios clínicos. Em todos estes ensaios clínicos, a farmacocinética do rituximab foi proporcional à dose ao longo do intervalo de dose limitado estudado. A C_{max} média do rituximab sérico após a primeira perfusão variou entre 157 a 171 µg/ml para uma dose de 2 x 500 mg e variou entre 298 a 341 µg/ml para a dose de 2 x 1.000 mg. Após a segunda perfusão, a C_{max} média variou entre 183 a 198 µg/ml para a dose de 2 x 500 mg e variou entre 355 a 404 µg/ml para a dose de 2 x 1.000 mg. A semivida de eliminação terminal média variou entre 15 a 16 dias para o grupo da dose de 2 x 500 mg e 17 a 21 dias para o grupo da dose de 2 x 1.000 mg. A C_{max} média foi 16 a 19 % superior após a segunda perfusão comparativamente à primeira perfusão, para ambas as doses.

A farmacocinética do rituximab foi avaliada após 2 doses IV de 500 mg e 1.000 mg após a repetição do tratamento no segundo ciclo. A C_{max} média do rituximab sérico após a primeira perfusão foi de 170 a 175 µg/ml para a dose de 2 x 500 mg e 317 a 370 µg/ml para a dose de 2 x 1.000 mg. A C_{max} após a segunda perfusão foi de 207 µg/ml para a dose de 2 x 500 mg e variou entre 377 a 386 µg/ml para a dose de 2 x 1.000 mg. A semivida de eliminação terminal média após a segunda perfusão, após o segundo ciclo, foi de 19 dias para a dose de 2 x 500 mg e variou entre 21 a 22 dias para a dose de 2 x

1.000 mg. Os parâmetros farmacocinéticos (PK) do rituximab foram comparáveis ao longo dos dois ciclos de tratamento.

Os parâmetros farmacocinéticos (PK) na população com resposta inadequada aos anti-TNF, na sequência do mesmo regime de dose (2 x 1.000 mg, IV, com um intervalo de 2 semanas), foram semelhantes, sendo a concentração sérica máxima média de 369 µg/ml e o tempo de semivida terminal médio de 19,2 dias.

Granulomatose com poliangite e poliangite microscópica

Com base na análise farmacocinética populacional dos dados de 97 doentes com granulomatose com poliangite e poliangite microscópica que receberam 375 mg/m² de rituximab uma vez por semana num total de 4 doses, a mediana de semivida de eliminação terminal estimada foi de 23 dias (intervalo: 9 a 49 dias). A depuração média do rituximab e o volume de distribuição foram 0,313 l/dia (intervalo: 0,116 a 0,726 l/dia) e 4,50 l (intervalo: 2,25 a 7,39 l), respetivamente. Os parâmetros farmacocinéticos do rituximab nestes doentes aparentam ser similares aos observados nos doentes com artrite reumatoide.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

Não foram realizados estudos específicos para determinar os efeitos de rituximab ou de rHuPH20 sobre a fertilidade. Não foram observados efeitos deletérios nos órgãos reprodutores de machos ou fêmeas de macacos *Cynomolgus* em estudos de toxicidade geral.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Citrato trissódico di-hidratado
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos

Produto diluído

A solução de rituximab preparada para perfusão é fisicamente e quimicamente estável durante 24 horas a 2 °C - 8 °C e subsequentemente 12 horas à temperatura ambiente (não superior a 30°C).

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

6.4 Precauções especiais de conservação

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis, de vidro tipo I, transparente, com rolha de borracha butílica contendo 100 mg de rituximab em 10 ml. Embalagens com 2 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

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

EU/1/17/1207/002

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

Data da primeira autorização: 13 de julho de 2017
Date da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ritemvia 500 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de rituximab.

Cada ml de concentrado contém 10 mg de rituximab.

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Líquido límpido e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ritemvia é indicado para adultos nas seguintes indicações:

Linfoma não-Hodgkin (LNH)

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

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

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

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

Granulomatose com poliangite e poliangite microscópica

Ritemvia, em associação com glucocorticoides, é indicado na indução da remissão da granulomatose com poliangite (de Wegener) (GPA) e da poliangite microscópica (PAM) ativas e graves em doentes adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

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

Em doentes com granulomatose com poliangite (de Wegener) ou poliangite microscópica, recomenda-se a administração intravenosa de 1.000 mg por dia de metilprednisolona, durante 1 a 3 dias, antes da primeira perfusão de Ritemvia (a última dose de metilprednisolona pode ser administrada no mesmo dia que a primeira perfusão de Ritemvia). Isto deve ser seguido por 1 mg/kg/dia de prednisona por via oral (não excedendo 80 mg/dia e devendo a dose ser diminuída o mais rapidamente, tanto quanto possível, com base na necessidade clínica) durante e após o tratamento com Ritemvia.

Posologia

Linfoma não-Hodgkin

Linfoma não-Hodgkin folicular

Associação terapêutica

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

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

Terapêutica de manutenção

- *Linfoma folicular não tratado previamente*

A dose recomendada de Ritemvia, utilizada como tratamento de manutenção em doentes com linfoma folicular não tratado previamente, que tenham respondido ao tratamento de indução, é de: 375 mg/m² de área de superfície corporal, administrado cada 2 meses (com início 2 meses após a última dose da terapêutica de indução), até à progressão da doença ou por um período máximo de dois anos.

- *Linfoma folicular recidivante/refratário*

A dose recomendada de Ritemvia, utilizada como tratamento de manutenção em doentes com linfoma folicular recidivante/refratário, que tenham respondido ao tratamento de indução, é de: 375 mg/m² de área de superfície corporal, administrado cada 3 meses (com início 3 meses após a última dose da terapêutica de indução), até à progressão da doença ou por um período máximo de dois anos.

Monoterapia

- *Linfoma folicular recidivante/refratário*

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

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

Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B

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

Ajustes de dose durante o tratamento

Não se recomenda a redução da dose de Ritemvia. Quando Ritemvia é administrado em associação com quimioterapia, devem aplicar-se as reduções de dose habituais para os medicamentos do regime de quimioterapia (ver secção 4.8).

Granulomatose com poliangite e poliangite microscópica

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

A dose recomendada de Ritemvia para a indução da terapêutica de remissão da granulomatose com poliangite e da poliangite microscópica é de 375 mg/m² de área de superfície corporal, administrada como uma perfusão intravenosa uma vez por semana, durante 4 semanas (total de 4 perfusões).

Recomenda-se a profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) nos doentes com granulomatose com poliangite ou poliangite microscópica durante e após o tratamento com Ritemvia, como considerado apropriado.

Populações especiais

Idosos

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de Ritemvia em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

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

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente ao desenvolvimento da síndrome de libertação de citoquinas (ver secção 4.4). Os doentes que desenvolvam evidência de reações graves, especialmente dispneia grave, broncospasmo ou hipoxia devem, de imediato, interromper a perfusão. Os doentes com linfoma não-Hodgkin devem então ser avaliados para deteção da síndrome de lise tumoral através de análises laboratoriais apropriadas e radiografia do tórax para deteção de infiltrado pulmonar. Em todos os doentes, a perfusão não deverá ser reiniciada até resolução completa de todos os sintomas e normalização dos valores laboratoriais e dos resultados do exame radiológico. Nesta altura, a perfusão pode ser recomeçada com uma velocidade não superior a metade da velocidade anterior. Se, pela 2^a vez, tornarem a ocorrer as mesmas reações adversas graves, a decisão de parar o tratamento deverá ser seriamente considerada caso a caso.

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

Primeira perfusão

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

Perfusões subsequentes

Todas as indicações

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

4.3 Contraindicações

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

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

Infeções ativas, graves (ver secção 4.4).

Doentes gravemente imunocomprometidos.

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

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

Infeções ativas, graves (ver secção 4.4). Doentes gravemente imunocomprometidos.

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registados (ou mencionados) no processo do doente.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

A todos os doentes tratados com rituximab para a artrite reumatoide, granulomatose com poliangite e poliangite microscópica deve ser dado o cartão de alerta do doente em cada perfusão. O cartão de alerta contém informação de segurança importante para os doentes sobre o potencial risco aumentado de infeções, incluindo LMP.

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

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

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

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

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

Linfoma não-Hodgkin e leucemia linfocítica crónica

Reações relacionadas com a perfusão

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

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

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

A síndrome de libertação de citoquinas grave caracteriza-se por dispneia grave, muitas vezes acompanhada de broncospasma e hipóxia, além de febre, arrepios, calafrios, urticária e angioedema.

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

Os doentes com grande carga tumoral ou com um número elevado ($\geq 25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes, tais como os doentes com LLC, que podem estar em maior risco de desenvolverem síndrome de libertação de citoquinas grave, só deverão ser tratados com extremo cuidado. Estes doentes devem ser rigorosamente monitorizados durante a primeira perfusão e deverá considerar-se a diminuição da velocidade de perfusão na primeira perfusão, ou a divisão da dose total em dois dias

durante o primeiro ciclo e em qualquer dos ciclos subsequentes, caso a contagem dos linfócitos seja ainda $> 25 \times 10^9/l$.

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

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

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

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

Cardiopatias

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

Toxicidade hematológica

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

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

Infeções

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

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

Em doentes a receber rituximab, foram notificados casos de reativação da hepatite B, incluindo hepatite fulminante com desfecho fatal. A maioria destes doentes também esteve exposta a quimioterapia citotóxica. Informação limitada de um estudo em doentes com LLC recidivante/refratária sugere que o tratamento com rituximab pode também agravar a consequência da infeção primária pelo vírus da hepatite B. O rastreio do vírus da hepatite B (VHB) deve ser realizado

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

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

Imunização

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

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

Reações cutâneas

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

Artrite reumatoide, granulomatose com poliangite e poliangite microscópica

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

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

Reações relacionadas com a perfusão

rituximab está associado a reações relacionadas com a perfusão (RRP), que poderão estar relacionadas com a libertação de citocinas e/ou outros mediadores químicos. A pré-medicação com um analgésico/antipirético e um anti-histamínico deve ser sempre administrada antes de cada perfusão de rituximab. Na artrite reumatoide, a pré-medicação com glucocorticoides deve ser também administrada antes de cada perfusão de rituximab, de modo a reduzir a frequência e a gravidade das RRP (ver secções 4.2 e 4.8).

Foram notificadas RRP graves com desfecho fatal nos doentes com artrite reumatoide no período pós-comercialização. Na artrite reumatoide, a maioria dos acontecimentos relacionados com a perfusão notificados nos ensaios clínicos foram de gravidade ligeira a moderada. Os sintomas mais frequentes foram reações alérgicas como cefaleia, prurido, irritação da garganta, afrontamento, erupção cutânea, urticária, hipertensão e pirexia. Em geral, a proporção de doentes que desenvolveu uma qualquer reação à perfusão foi superior após a primeira perfusão do que após a segunda perfusão de qualquer ciclo de tratamento. A incidência de RRP diminuiu com os ciclos subsequentes (ver secção 4.8). As

reações notificadas foram habitualmente reversíveis com a diminuição da velocidade de perfusão de rituximab ou a sua interrupção e a administração de um anti-irritante, um anti-histamínico e, ocasionalmente, oxigénio, uma solução salina intravenosa ou broncodilatadores e glucocorticoides, se necessário. Os doentes com patologia cardíaca pré-existente e os que desenvolveram anteriormente reações adversas cardiopulmonares devem ser cuidadosamente monitorizados. Dependendo da gravidade das RRP e das intervenções necessárias, rituximab deve ser interrompido temporariamente ou permanentemente. Na maioria dos casos, a perfusão pode ser reiniciada, reduzindo a velocidade em 50 % (e.x. de 100 mg/h para 50 mg/h), após a resolução completa dos sintomas.

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

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

As RRP nos doentes com granulomatose com poliangite e poliangite microscópica foram semelhantes às observadas nos doentes com artrite reumatoide nos ensaios clínicos (*ver secção 4.8*).

Cardiopatias

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

Infeções

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

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

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

Infeções por hepatite B

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

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

Neutropenia tardia

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

Reações cutâneas

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

Imunização

Os médicos devem rever o estado de vacinação do doente e seguir as normas orientadoras atuais de imunização, antes da terapêutica com rituximab. A vacinação deverá ser completada pelo menos 4 semanas antes da primeira administração de rituximab.

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

Doentes tratados com rituximab podem receber vacinas sem agentes virais vivos. No entanto, com vacinas sem agentes virais vivos as taxas de resposta podem ser reduzidas. Num ensaio clínico aleatorizado, doentes com artrite reumatoide tratados com rituximab e metotrexato tiveram taxas de resposta ao antigénio de anulação do tétano (39 % vs. 42 %), taxas reduzidas à vacina pneumocócica polissacárida (43 % vs 82 % a pelo menos 2 serotipos de anticorpo pneumocócico), e ao neoantigénio KLH (47 % vs. 93 %), quando administrados 6 meses após rituximab, comparáveis a doentes que apenas receberam metotrexato. Se for necessária vacinação sem agentes virais vivos durante o tratamento com rituximab, esta deve ser completada pelo menos 4 semanas antes do início do ciclo seguinte de rituximab.

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

Utilização concomitante/sequencial de outros DMARDs na artrite reumatoide

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

Os dados dos ensaios clínicos são limitados para uma avaliação completa da segurança do uso sequencial de outros DMARDs (incluindo inibidores do TNF e outros biológicos), após a terapêutica com rituximab (ver secção 4.5). Os dados disponíveis indicam que a taxa de infeção clinicamente relevante permanece inalterada quando estas terapêuticas são utilizadas em doentes previamente tratados com rituximab, no entanto, se forem usados agentes biológicos e/ou DMARDs após a terapêutica com rituximab, os doentes devem ser cuidadosamente observados em relação ao aparecimento de sinais de infeção.

Neoplasia maligna

Os medicamentos imunomoduladores podem aumentar o risco de neoplasia maligna. Tendo em conta a experiência limitada da utilização de rituximab nos doentes com artrite reumatoide (ver secção 4.8), os dados atuais não parecem sugerir um risco aumentado de neoplasia maligna. No entanto, o risco

potencial de desenvolvimento de tumores sólidos não pode ser excluído neste momento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

Os doentes com títulos de anticorpos humanos antirratinho ou anticorpos humanos antiquméricos (HAMA/HACA) podem apresentar reações alérgicas ou de hipersensibilidade quando tratados com outros anticorpos monoclonais, de diagnóstico ou terapêuticos.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção nos doentes do sexo feminino e masculino

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

Gravidez

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

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

Amamentação

Não se sabe se o rituximab é ou não excretado no leite humano. No entanto, uma vez que as IgG maternas são excretadas no leite humano e o rituximab foi detetado no leite do macaco, as mulheres não devem amamentar durante o tratamento com rituximab e nos 12 meses após o tratamento com rituximab.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança (linfoma não-Hodgkin e leucemia linfocítica crónica)

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

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

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

As reações adversas medicamentosas graves mais frequentemente notificadas ou observadas foram:

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

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

Lista tabulada das reações adversas

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

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

Tabela 1 RAMs notificadas em ensaios clínicos ou em experiência pós-comercialização em doentes com LNH e LLC tratados com rituximab em monoterapia/manutenção ou em associação com quimioterapia

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras	Desconhecida
Infeções e infestações	infeções bacterianas, infeções virais, +bronquite	sépsis, +pneumonia, + infeção febril, +herpes zoster, + infeção do trato respiratório, infeções fúngicas, infeções de etiologia desconhecida, +bronquite aguda, +sinusite, hepatite B ¹		infeção viral grave ² <i>Pneumocystis jiroveci</i>	LMP	

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras	Desconhecida
Doenças do sangue e do sistema linfático	neutropenia, leucopenia, +neutropenia febril, +trombocitopenia	anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	alterações da coagulação, anemia aplástica, anemia hemolítica, linfadenopatia		aumento transitório dos níveis séricos de IgM ³	Neutropenia tardia ³
Doenças do sistema imunitário	reações relacionadas com a perfusão, angioedema	hipersensibilidade		anafilaxia	síndrome de lise tumoral, síndrome de libertação de citoquinas ⁴ , doença do soro,	trombocitopenia aguda reversível relacionada com a perfusão ⁴
Doenças do metabolismo e da nutrição		hiperglicemia, perda de peso, edema periférico, edema da face, LDH aumentada, hipocalcemia				
Perturbações do foro psiquiátrico			depressão, nervosismo			
Doenças do sistema nervoso		parestesia, hipoestesia, agitação, insónia, vasodilatação, tonturas, ansiedade	disgeusia		neuropatia periférica, paralisia do nervo facial ⁵	neuropatia craniana, perda de outros sentidos ⁵
Afeções oculares		alterações da lacrimação, conjuntivite			perda de visão grave ⁵	
Afeções do ouvido e do labirinto		tinido, otalgia				perda de audição ⁵
Cardiopatias		+ enfarte do miocárdio ^{4 e 6} , arritmia, +fibrilhação auricular, taquicardia, +alteração cardíaca	+insuficiência ventricular esquerda, + taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquémia do miocárdio, bradicardia	afeções cardíacas graves ^{4 e 6}	insuficiência cardíaca ^{4 e 6}	
Vasculopatias		hipertensão, hipotensão ortostática, hipotensão			vasculite (predominantemente cutânea), vasculite leucocitoclastica	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		broncospasmo ⁴ , doença respiratória, dor torácica, dispneia, intensificação da tosse, rinite	asma, bronquiolite obliterante, alteração pulmonar, hipoxia	doença pulmonar intersticial ⁷	insuficiência respiratória ⁴	infiltração pulmonar
Doenças gastrointestinais	náuseas	vómitos, diarreia, dor abdominal, disfagia, estomatite, obstipação, dispepsia, anorexia, irritação da garganta	aumento abdominal		perfuração gastrointestinal ⁷	

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras	Desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	prurido, erupção cutânea, +alopecia	urticária, sudorese, suores noturnos, +afeção cutânea			reações cutâneas bolhosas graves, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) ⁷	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		hipertonia, mialgia, artralgia, lombalgia, dor no pescoço, dor				
Doenças renais e urinárias					insuficiência renal ⁴	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	febre, arrepios, astenia, cefaleia	dor no local do tumor, rubor, mal-estar, síndrome gripal, +fadiga, +arrepios, +insuficiência multiorgânica ⁴	dor no local da perfusão			
Exames complementares de diagnóstico	diminuição dos níveis de IgG					

Para cada termo, a determinação da frequência foi baseada em reações de todos os graus (de ligeiro a grave), exceto para os termos assinalados com "+", em que a determinação da frequência se baseou apenas em reações graves (\geq grau 3 da escala dos critérios de toxicidade comuns do NCI). Apenas é notificada a maior frequência observada nos ensaios.

¹ inclui infeções primárias e reativação; a frequência é baseada no regime R-FC na LLC na LLC recidivante/ refratária

² ver também a secção da infeção abaixo

³ ver também a secção das reações adversas do foro hematológico abaixo

⁴ ver também a secção das reações relacionadas com a perfusão abaixo. Casos fatais raramente notificados

⁵ sinais e sintomas de neuropatia craniana. Ocorridos várias vezes até vários meses após o final da terapêutica com rituximab

⁶ observado principalmente em doentes com condição cardíaca prévia e/ou quimioterapia cardiotoxica e foram

maioritariamente associados a reações relacionadas com a perfusão

⁷ inclui casos fatais

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Foram notificados sinais e sintomas sugestivos de reações relacionadas com a perfusão em mais de 50 % dos doentes em ensaios clínicos, e foram observados predominantemente durante a primeira perfusão, geralmente na primeira ou segunda hora. Estes sintomas incluíram principalmente febre, arrepios e calafrios. Outros sintomas incluíram rubor, angioedema, broncospasmo, vómitos, náusea, urticária/erupção cutânea, fadiga, cefaleia, irritação da garganta, rinite, prurido, dor, taquicardia, hipertensão, hipotensão, dispneia, dispepsia, astenia e características de síndrome de lise tumoral. Reações graves relacionadas com a perfusão (tais como broncospasmo, hipotensão) ocorreram em até 12 % dos casos. Reações adicionais notificadas em alguns casos foram enfarte do miocárdio, fibrilhação auricular, edema pulmonar e trombocitopenia aguda reversível. Exacerbações de condições cardíacas pré-existentes, tais como angina pectoris ou insuficiência cardíaca congestiva ou afeções cardíacas graves (insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, fibrilhação auricular), edema pulmonar, falência multi-orgânica, síndrome de lise tumoral, síndrome de libertação de citoquinas, insuficiência renal e insuficiência respiratória foram notificadas com uma frequência menor ou desconhecida. A incidência de reações relacionadas com a perfusão diminuiu substancialmente com perfusões

subsequentes e ≤ 1 % dos doentes no oitavo ciclo de tratamento contendo rituximab.

Infeções

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

Infeções localizadas por *Candida*, bem como por *Herpes zoster*, foram notificadas com uma incidência maior nos braços dos ensaios aleatorizados contendo rituximab. Foram notificadas infeções graves em cerca de 4 % dos doentes tratados com rituximab em monoterapia. Frequências maiores de infeções globais, incluindo infeções de grau 3 ou 4, foram observadas durante a terapêutica de manutenção com rituximab até 2 anos quando comparada com a fase de observação. Em termos de infeções notificadas durante um período de tratamento de 2 anos, não houve toxicidade cumulativa. Adicionalmente, outras infeções virais graves, quer novas, reativadas ou exacerbadas, algumas das quais fatais, foram notificadas durante o tratamento com rituximab. A maioria dos doentes tinha recebido rituximab em associação com quimioterapia como parte do transplante de células estaminais hematopoiéticas. São exemplos destas infeções virais graves as infeções causadas por vírus herpes (Cítomegalovírus, Vírus Varicela Zoster e Vírus Herpes Simplex), vírus JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)) e vírus da hepatite C. Foram também notificados nos ensaios clínicos casos fatais de LMP que ocorreram após a progressão da doença e repetição do tratamento. Foram notificados casos de reativação da hepatite B, a maioria dos quais em doentes a receber rituximab em associação com quimioterapia citotóxica. Em doentes com LLC recidivante/refratária, a incidência da infeção por hepatite B grau 3/4 (infeção primária e reativação) foi de 2 % no R-FC vs 0 % no FC. Foi observada progressão do sarcoma de Kaposi em doentes expostos a rituximab com sarcoma de Kaposi pré-existente. Estes casos ocorreram em indicações não aprovadas e a maioria dos doentes era VIH positivo.

Reações adversas do foro hematológico

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

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

Reações adversas cardiovasculares

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

Sistema respiratório

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

Afeções neurológicas

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

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

Alterações gastrointestinais

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

Níveis de IgG

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

Foi observado um número reduzido de casos espontâneos e de literatura de hipogamaglobulinemia em

doentes pediátricos tratados com rituximab que, em alguns casos, são graves e requerem a manutenção da terapêutica de substituição com imunoglobulina. As consequências da depleção prolongada das células B nos doentes pediátricos são desconhecidas.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

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

Sub-populações de doentes -rituximab em monoterapia

Doentes idosos (≥ 65 anos):

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

Doença volumosa

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

Repetição do tratamento

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

Sub-populações de doentes -rituximab em terapêutica de associação

Doentes idosos (≥ 65 anos):

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

Sumário do perfil de segurança (artrite reumatoide)

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

O perfil de segurança de rituximab em doentes com artrite reumatoide (AR) moderada a grave está resumido nas secções abaixo. Nos ensaios clínicos, mais de 3.100 doentes receberam pelo menos um ciclo de tratamento e foram seguidos por períodos variáveis entre 6 meses a 5 anos; aproximadamente 2.400 doentes receberam dois ou mais ciclos de tratamento, em que mais de 1.000 doentes receberam 5 ou mais ciclos. A informação de segurança recolhida durante a experiência pós comercialização reflete o perfil de reações adversas esperado observado nos ensaios clínicos com rituximab (ver secção 4.4).

Os doentes receberam 2 x 1.000 mg de rituximab, separados por um intervalo de duas semanas; em associação com o metotrexato (10-25 mg/semana). As perfusões de rituximab foram administradas após uma perfusão intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; os doentes receberam também tratamento oral com prednisolona durante 15 dias.

Lista tabulada das reações adversas

As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($> 1/1.000$ a $\leq 1/100$), e muito raras ($\leq 1/10.000$). Dentro de cada classe de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

As reações adversas mais frequentes devido à administração de rituximab foram as RRP. A incidência global de RRP nos ensaios clínicos foi de 23 % com a primeira perfusão e diminuiu com as perfusões subsequentes. As RRP graves foram pouco frequentes (0,5 % dos doentes) e foram

predominantemente observadas durante o ciclo inicial. Em adição às reações adversas observadas nos ensaios clínicos da AR com rituximab, a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) (ver secção 4.4) e a reação tipo doença do soro foram notificadas durante a experiência pós-comercialização.

Tabela 2 **Resumo das reações adversas medicamentosas notificadas nos ensaios clínicos ou durante a vigilância pós-comercialização ocorridas em doentes com artrite reumatoide a receber rituximab**

Classes de sistemas de órgãos	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras
Infeções e infestações	infecção do trato respiratório superior, infeções do trato urinário	bronquite, sinusite, gastroenterite, tinea do pé			LMP, reativação da hepatite B
Doenças do sangue e do sistema linfático		neutropenia ¹		neutropenia tardia ²	reação tipo doença do soro
Doenças do sistema imunitário	³ reações relacionadas com a perfusão (hipertensão, náuseas, erupção cutânea, pirexia, prurido, urticária, irritação da garganta, afrontamentos, hipotensão, rinite, arrepios, taquicardia, fadiga, dor orofaríngea, edema periférico, eritema)		³ reações relacionadas com a perfusão (edema generalizado, broncoespasmo, sibilos, edema da laringe, edema angioneurótico, prurido generalizado, anafilaxia, reação anafilactóide)		
Perturbações gerais e alterações no local de administração					
Doenças do metabolismo e da nutrição		hipercolesterolemia			
Perturbações do foro psiquiátrico		depressão, ansiedade			
Doenças do sistema nervoso	cefaleia	parestesia, enxaqueca, tonturas, ciática			
Cardiopatias				angina de peito, fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio	flutter auricular
Doenças gastrointestinais		dispepsia, diarreia, refluxo gastroesofágico, ulceração da boca, dor abdominal superior			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		alopecia			necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson ⁵

Classes de sistemas de órgãos	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras
Afeções musculoesqueléticas		artralgia / dor musculoesquelética, osteoartrite, bursite			
Exames complementares de diagnóstico	diminuição dos níveis de IgM ⁴	diminuição dos níveis de IgG ⁴			

¹ Categoria de frequência derivada de valores laboratoriais recolhidos no âmbito da monitorização laboratorial de rotina nos ensaios clínicos.

² Categoria de frequência derivada de dados pós-comercialização.

³ Reações que ocorrem durante ou no período de 24 horas após a perfusão. Ver também reações relacionadas com a perfusão abaixo. As RRP podem ocorrer como resultado de hipersensibilidade e/ou do mecanismo de ação.

⁴ Inclui observações recolhidas no âmbito da monitorização laboratorial de rotina.

⁵ Inclui casos fatais.

Descrição de reações adversas selecionadas

Ciclos múltiplos

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

Reações relacionadas com a perfusão

As RAMs mais frequentes após a administração de rituximab nos estudos clínicos foram as RRP. Dos 3.189 doentes tratados com rituximab, 1.135 (36 %) desenvolveram pelo menos uma RRP com 733/3.189 (23 %) dos doentes a desenvolver uma RRP após a primeira perfusão da primeira exposição a rituximab. A incidência das RRP diminuiu nas perfusões subsequentes. Nos ensaios clínicos, menos de 1 % (17/3.189) dos doentes desenvolveram uma RRP grave. Não ocorreram RRP de grau 4 CTC e mortes devido a RRP nos ensaios clínicos. A proporção de acontecimentos de grau 3 CTC e de RRP que levaram à descontinuação, diminuiu por ciclo e foram raras a partir do ciclo 3. A pre-medicação com glucocorticoide por via intravenosa reduziu significativamente a incidência e a gravidade das RRP (ver secções 4.2 e 4.4). Foram notificadas RRP graves com desfecho fatal no período pós-comercialização.

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

Infeções

Nos doentes tratados com rituximab a taxa de infeções global foi de aproximadamente 94 por 100 doentes-ano. As infeções foram predominantemente ligeiras a moderadas e consistiram na sua maioria em infeções das vias respiratórias superiores e infeções das vias urinárias. A incidência de infeções graves ou requerendo antibióticos por via IV foi de aproximadamente 4 por 100 doentes-ano. A taxa de infeções graves não mostrou qualquer aumento significativo após ciclos múltiplos de rituximab.

Foram notificadas infeções do trato respiratório inferior (incluindo pneumonia) durante os ensaios clínicos com uma incidência semelhante nos braços do rituximab relativamente aos braços do controlo.

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

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

Reações adversas cardiovasculares

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

Eventos neurológicos

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

Neutropenia

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

Nos períodos controlados com placebo dos ensaios clínicos, 0,94 % (13/1.382) dos doentes tratados com rituximab e 0,27 % (2/731) dos doentes tratados com placebo desenvolveram neutropenia grave.

Têm sido raramente notificados episódios neutropénicos no período pós-comercialização, incluindo o início tardio grave e neutropenia persistente, alguns dos quais associados com infeções fatais.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

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

Anomalias laboratoriais

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

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

Resumo do perfil de segurança (granulomatose com poliangite e poliangite microscópica)

No ensaio clínico na granulomatose com poliangite e poliangite microscópica, 99 doentes foram tratados com rituximab (375 mg/m², uma vez por semana, durante 4 semanas) e glucocorticoides (ver secção 5.1).

Lista tabulada das reações adversas

As RAMs descritas na Tabela 3 incluem todos os acontecimentos adversos que ocorreram com uma incidência ≥ 5 % no grupo rituximab.

Tabela 3 Reações adversas medicamentosas que ocorreram em ≥ 5 % dos doentes tratados com rituximab e com uma frequência superior ao grupo comparador, no ensaio

clínico principal aos 6 meses

Sistema corporal	Rituximab (n = 99)
Reação adversa	
Infeções e infestações	
Infeção do trato urinário	7 %
Bronquite	5 %
<i>Herpes zoster</i>	5 %
Nasofaringite	5 %
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Trombocitopenia	7 %
Doenças do sistema imunitário	
Síndrome de libertação de citoquinas	5 %
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Hipercaliemia	5 %
Perturbações do foro psiquiátrico	
Insónia	14 %
Doenças do sistema nervoso	
Tonturas	10 %
Tremor	10 %
Vasculopatias	
Hipertensão	12 %
Afrontamento	5 %
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Tosse	12 %
Dispneia	11 %
Epistaxe	11 %
Congestão nasal	6 %
Doenças gastrointestinais	
Diarreia	18 %
Dispepsia	6 %
Obstipação	5 %
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Acne	7 %
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Espasmos musculares	18 %
Artralgia	15 %
Dorsalgia	10 %
Fraqueza muscular	5 %
Dor musculoesquelética	5 %
Dor nas extremidades	5 %
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Edema periférico	16 %
Exames complementares de diagnóstico	
Hemoglobina diminuída	6 %

Reações adversas medicamentosas selecionadas

Reações relacionadas com a perfusão

As RRP no ensaio clínico na GPA e PAM foram definidas como qualquer acontecimento adverso que ocorresse até 24 horas após a perfusão e considerado relacionado com a perfusão pelos investigadores na população de segurança. Noventa e nove doentes foram tratados com rituximab e 12 % desenvolveram, pelo menos, uma RRP. Todas as RRP foram de grau CTC 1 ou 2. As RRP mais frequentes incluíram o síndrome de libertação de citoquinas, afrontamento, irritação da garganta e tremor. O rituximab foi administrado em associação com glucocorticoides por via intravenosa, o que

pode reduzir a incidência e gravidade destes acontecimentos.

Infeções

Nos 99 doentes tratados com rituximab, a taxa de infeções global foi de aproximadamente 237 por 100 doentes-ano (IC 95 %: 197-285) no objetivo primário aos 6 meses. As infeções foram predominantemente ligeiras a moderadas e consistiram na sua maioria em infeções do trato respiratório superior, herpes zoster e infeções do trato urinário. A taxa de infeções graves foi de aproximadamente 25 por 100 doentes-ano. A infeção grave mais frequentemente notificada no grupo rituximab foi a pneumonia com uma frequência de 4 %.

Neoplasias malignas

A incidência de neoplasias nos doentes tratados com rituximab no estudo clínico na granulomatose com poliangite e poliangite microscópica foi de 2,00 por 100 doentes-ano na data comum de fecho do estudo (quando o último doente completou o período de seguimento). Tendo em conta as taxas de incidência padronizadas, a incidência de neoplasias aparenta ser semelhante ao previamente notificado nos doentes com vasculite associada a ANCA.

Reações adversas cardiovasculares

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

Eventos neurológicos

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

Reativação da hepatite B

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

Hipogamaglobulinemia

Tem sido observada hipogamaglobulinemia (IgA, IgG ou IgM abaixo do limite inferior do normal) nos doentes com granulomatose com poliangite e poliangite microscópica tratados com rituximab. Aos 6 meses, no ensaio clínico de não inferioridade, multicêntrico, em dupla ocultação, aleatorizado e controlado, 27 %, 58 % e 51 % dos doentes do grupo do rituximab com níveis normais de imunoglobulinas na linha basal, apresentaram níveis baixos de IgA, IgG e IgM, respetivamente, em comparação a 25 %, 50 % e 46 % do grupo da ciclofosfamida. Não se verificou o aumento da taxa global de infeções ou das infeções graves nos doentes com níveis baixos de IgA, IgG ou IgM.

Neutropenia

No ensaio clínico de não inferioridade, multicêntrico, em dupla ocultação, aleatorizado e controlado do rituximab na granulomatose com poliangite e poliangite microscópica, 24 % dos doentes do grupo do rituximab (ciclo único) e 23 % dos doentes do grupo da ciclofosfamida desenvolveram neutropenia grau CTC 3 ou superior. A neutropenia não foi associada a um aumento verificado das infeções graves nos doentes tratados com rituximab. O efeito de múltiplos ciclos de rituximab no desenvolvimento da neutropenia nos doentes com granulomatose com poliangite e poliangite microscópica não foi estudado nos ensaios clínicos.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Está disponível experiência limitada com doses superiores à dose aprovada da formulação intravenosa de rituximab dos ensaios clínicos nos seres humanos. A dose intravenosa mais elevada de rituximab testada até à data nos seres humanos é de 5.000 mg (2.250 mg/m²), estudada num estudo de escalonamento de dose em doentes com leucemia linfocítica crónica. Não foram identificados sinais de segurança adicionais.

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes anti-neoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01XC02

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

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

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

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

A contagem das células B periféricas diminuiu para valores inferiores aos normais após a primeira dose de rituximab. Nos doentes tratados devido a tumores hematológicos, a recuperação das células B iniciou-se 6 meses após o tratamento e geralmente atingiu o valor normal dentro de 12 meses após a conclusão do tratamento, embora alguns doentes possa demorar mais (até um tempo de recuperação mediano de 23 meses após a terapia de indução). Nos doentes com granulomatose com poliangite ou poliangite microscópica, o número das células B sanguíneas periféricas diminuiu para < 10 células/μl

após duas perfusões semanais de 375 mg/m² de rituximab e permaneceu a esse nível na maioria dos doentes até aos 6 meses. A maioria dos doentes (81 %) mostrou sinais de recuperação das células B, com contagens > 10 células/μl ao 12º mês, aumentando para 87 % dos doentes ao 18º mês.

Experiência clínica no linfoma não-Hodgkin

Linfoma folicular

Monoterapia

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

No estudo clínico fundamental, 166 doentes com LNH das células B folicular ou de baixo grau, recidivante ou resistente à quimioterapia, receberam 375 mg/m² de rituximab, sob a forma de perfusão intravenosa, uma vez por semana, durante quatro semanas. A taxa de resposta global (TRG) na população “intent to treat” (ITT) foi de 48 % (IC₉₅ % 41 % - 56 %), sendo a taxa de resposta completa (RC) de 6 % e a taxa de resposta parcial (RP) de 42 %. O valor mediano do tempo decorrido até progressão (TDP), projetado, nos doentes que apresentaram resposta favorável foi de 13,0 meses. Numa análise dos subgrupos, a TRG foi superior em doentes com sub-tipos histológicos B, C e D da *International Working Formulation* (IWF) relativamente aos doentes com sub-tipo A de IWF (58 % vs 12 %), superior em doentes cuja lesão mais extensa apresentava diâmetro máximo < 5 cm vs > 7 cm (53 % vs 38 %) e superior em doentes em recidiva sensíveis à quimioterapia relativamente aos doentes em recidiva resistentes (definida como uma duração da resposta < 3 meses) à quimioterapia (50 % vs 22 %). A TRG em doentes com transplante autólogo da medula óssea (TAMO), anteriormente tratados foi de 78 % versus 43 % nos doentes sem TAMO. A idade, o sexo, o grau do linfoma, o diagnóstico inicial, a presença ou ausência da doença volumosa, LDH normal ou elevado e a presença de doença extranodal não tiveram efeito estatisticamente significativo (teste exato de Fisher) na resposta a rituximab. Foi verificada uma correlação estatisticamente significativa entre a taxa de resposta e o envolvimento da medula óssea. 40 % dos doentes com envolvimento da medula óssea responderam, em comparação com 59 % dos doentes sem envolvimento da medula óssea (p = 0,0186). Esta observação não foi suportada pela análise de regressão logística faseada na qual os seguintes fatores foram identificados como fatores de prognóstico: tipo histológico, bcl-2 positivo inicial, resistência à última quimioterapia e doença volumosa.

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

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

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

Nos dados agrupados de três ensaios clínicos, 39 doentes com LNH das células B folicular ou de baixo grau, com doença volumosa (lesões individuais de diâmetro ≥ 10 cm), recidivante ou resistente à quimioterapia, receberam quatro vezes 375 mg/m² de rituximab por perfusão intravenosa, uma vez por semana. A TRG foi de 36 % (IC₉₅ % 2 % - 51 %; RC 3 %, RP 33 %), com um valor mediano de TDP, projetado, nos doentes que apresentaram resposta favorável, de 9,6 meses (intervalo de 4,5 a 26,8 meses).

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

Num ensaio clínico multicêntrico, de braço único, 58 doentes com LNH das células B folicular ou de baixo grau, recidivante ou resistente à quimioterapia, que obtiveram uma resposta clínica objetiva a um ciclo de tratamento anterior com rituximab, foram tratados, novamente, 4 vezes com 375 mg/m² de rituximab por perfusão intravenosa, uma vez por semana. Três dos doentes haviam recebido, previamente ao seu envolvimento no ensaio, 2 ciclos de tratamento com rituximab, pelo que fizeram o terceiro ciclo de tratamento no estudo. Dois doentes receberam dois ciclos de tratamento durante o ensaio. Nas 60 repetições de tratamento do ensaio clínico, a TRG foi de 38 % (ICI₉₅% 26 % - 51 %; RC 10 %, RP 28 %), com um valor de TDP mediano, projetado, nos doentes que apresentaram resposta

favorável, de 17,8 meses (intervalo de 5,4-26,6). Relativamente ao TDP, estes resultados são melhores do que os obtidos após o primeiro ciclo de tratamento com rituximab (12,4 meses).

Em associação com quimioterapia, tratamento inicial

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

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

Os resultados de três outros estudos aleatorizados utilizando rituximab em associação com um regime de quimioterapia diferente do CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferão- α) também demonstraram melhorias significativas nas taxas de resposta, nos parâmetros dependentes do tempo, bem como na sobrevivência global. Os resultados dos quatro estudos são sumarizados na tabela 4.

Tabela 4 **Resumo dos resultados relevantes de quatro estudos de fase III, aleatorizados, para avaliação do benefício de rituximab com diferentes regimes de quimioterapia no linfoma folicular**

Estudo	Tratamento, n	Tempo mediano de acompanhamento, meses	ORR, %	CR, %	TTF/PFS/ EFS mediano, meses	Taxas de OS, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	TTP mediano: 14,7 33,6 $p < 0,0001$	53-meses 71,1 80,9 $p = 0,029$
GLSG'00	CHOP, 205 R- CHOP, 223	18	90 96	17 20	TTF mediano: 2,6 anos Não atingido $p < 0,001$	18-meses 90 95 $p = 0,016$
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	PFS mediano: 28,8 Não atingido $p < 0,0001$	48-meses 74 87 $p = 0,0096$
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP- IFN, 175	42	85 94	49 76	EFS mediano: 36 Não atingido $p < 0,0001$	42-meses 84 91 $p = 0,029$

EFS – Sobrevivência livre de eventos

TTP – Tempo até à progressão da doença ou morte PFS – Sobrevivência livre de progressão

TTF – Tempo até falência do tratamento

Taxas de OS – Taxas de sobrevivência no momento da análise

Terapêutica de manutenção

Linfoma folicular não tratado previamente

Num ensaio clínico de fase III, prospectivo, aberto, multicêntrico e internacional, 1.193 doentes com linfoma folicular avançado, não tratado previamente, receberam terapêutica de indução com R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) ou R-FCM (n = 44), de acordo com a escolha do investigador. Um total de 1.078 doentes responderam à terapêutica de indução, dos quais 1.018 foram aleatorizados para terapêutica de manutenção com rituximab (n = 505) ou observação (n = 513). Os dois grupos de tratamento estavam bem equilibrados relativamente às características basais e estadió da doença. O tratamento de manutenção com rituximab consistiu numa perfusão única de rituximab de 375 mg/m² de área de superfície corporal, administrada cada 2 meses, até à progressão da doença ou por um período máximo de dois anos.

Após um período mediano de observação de 25 meses desde a aleatorização, a terapêutica de manutenção com rituximab originou uma melhoria clinicamente relevante e estatisticamente significativa da sobrevivência livre de progressão (PFS), objetivo principal da avaliação do investigador, em comparação com a observação, em doentes com linfoma folicular não tratados previamente (Tabela 5).

Com o tratamento de manutenção com rituximab, também foram observados benefícios significativos dos objetivos secundários sobrevivência livre de evento (EFS), tempo até novo tratamento antilinfoma (TNLT), tempo até nova quimioterapia (TNCT) e taxa de resposta global (ORR) (Tabela 5). Os resultados da análise primária foram confirmados com um maior tempo de seguimento (tempo de observação mediano: 48 meses e 73 meses), e os resultados atualizados foram adicionados à Tabela 5 para mostrar a comparação entre os períodos de seguimento de 25, 48 e 73 meses.

Tabela 5 Fase de manutenção: resumo dos resultados de eficácia de rituximab vs. observação após 73 meses de tempo de observação mediano (comparando com resultados da análise primária baseada no tempo de observação mediano de 25 meses, e a análise atualizada baseada no tempo de observação mediano de 48 meses)

	Observação n = 513	Rituximab n = 505	Valor de p log-rank	Redução do risco
Eficácia primária				
PFS (mediana)	48,5 meses <i>[48,4 meses]</i> (NE)	NE <i>[NE]</i> (NE)	< 0,0001 <i>[<0,0001]</i> (< 0,0001)	42 % <i>[45 %]</i> (50 %)
Eficácia secundária				
EFS (mediana)	48,4 meses <i>[47,6 meses]</i> (37,8 meses)	NE <i>[NE]</i> (NE)	< 0,0001 <i>[< 0,0001]</i> (< 0,0001)	39 % <i>[42 %]</i> (46 %)
OS (mediana)	NE <i>[NE]</i> (NE)	NE <i>[NE]</i> (NE)	< 0,8959 <i>[0,9298]</i> (0,7246)	-2 % <i>[-2 %]</i> (11 %)
TNLT (mediana)	71,0 meses <i>[60,2 meses]</i> (NE)	NE <i>[NE]</i> (NE)	< 0,0001 <i>[<0,0001]</i> (0,0003)	37 % <i>[39 %]</i> (39 %)
TNCT (mediana)	85,1 meses <i>[NE]</i> (NE)	NE <i>[NE]</i> (NE)	0,0006 <i>[0,0006]</i> (0,0011)	30 % <i>[34 %]</i> (40 %)
ORR*	60,7 % <i>[60,7 %]</i> (55,0 %)	79,0 % <i>[79,0 %]</i> (74,0 %)	< 0,0001# <i>[< 0,0001#]</i> (< 0,0001#)	RP = 2,43 <i>[RP = 2,43]</i> (RP = 2,33)
Taxa de resposta completa (CR/CRu)*	52,7 % <i>[52,7 %]</i> (47,7 %)	66,8 % <i>[72,2 %]</i> (66,8 %)	< 0,0001 <i>[< 0,0001#]</i> (< 0,0001#)	RP = 2,34 <i>[RP = 2,34]</i> (RP = 2,21)

*No final da manutenção/observação; # valor de p do teste do qui-quadrado.

Os valores principais correspondem ao tempo de observação mediano de 73 meses, os valores em itálico e parênteses correspondem ao tempo de observação mediano de 48 meses, e os valores em parênteses correspondem ao tempo de observação mediano de 25 meses (análise primária).

PFS: sobrevivência livre de progressão; EFS: sobrevivência livre de eventos; OS: sobrevivência global; TNLT: tempo até novo tratamento antilinfoma; TNCT: tempo até nova quimioterapia; ORR: taxa de resposta global; NE: Não possível de estimar no momento do cut-off clínico; RP: razão de probabilidade.

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

Linfoma folicular refratário/recidivante

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

A análise final da eficácia incluiu todos os doentes aleatorizados para as duas fases do ensaio. Após o tempo mediano de observação de 31 meses, dos doentes aleatorizados na fase de indução, R-CHOP melhorou significativamente os resultados nos doentes com linfoma folicular refratário/recidivante em comparação com CHOP (ver a Tabela 6).

Tabela 6 Fase de indução: resumo dos resultados de eficácia de CHOP vs R-CHOP (mediana do tempo de observação de 31 meses)

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

¹⁾ As estimativas foram calculadas pela probabilidade de risco

²⁾ Última resposta tumoral de acordo com a avaliação do investigador. O teste estatístico “primário” para “resposta” foi o teste de tendência para a CR versus PR versus não-resposta (p < 0,0001) Abreviaturas: NA: não disponível; ORR: taxa de resposta global; CR: resposta completa; PR: resposta parcial

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

Tabela 7 Fase de manutenção: resumo dos resultados de eficácia de rituximab vs. observação (mediana do tempo de observação de 28 meses)

Objetivo de eficácia	Estimativa Kaplan-Meier da mediana do tempo até um acontecimento (meses)	Redução do risco
----------------------	--	------------------

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

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

O benefício do tratamento de manutenção com rituximab foi confirmado em todos os subgrupos analisados, independentemente do regime de indução (CHOP ou R-CHOP) ou da qualidade da resposta ao tratamento de indução (CR ou PR) (tabela 7). O tratamento de manutenção com rituximab prolongou significativamente a mediana da PFS nos doentes que responderam à terapêutica de indução com CHOP (PFS mediana de 37,5 meses vs 11,6 meses, $p < 0,0001$) assim como nos doentes que responderam à indução com R-CHOP (PFS mediana de 51,9 meses vs 22,1 meses, $p = 0,0071$). Apesar dos subgrupos serem pequenos, o tratamento de manutenção com rituximab originou um benefício significativo na sobrevivência global dos doentes que responderam a CHOP e nos que responderam a R-CHOP, embora seja necessário um acompanhamento mais prolongado para confirmar esta observação.

Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B

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

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

A análise de todos os parâmetros secundários (taxa de resposta, sobrevivência sem progressão da

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

Resultados clínicos laboratoriais

Nos 67 doentes estudados para presença de anticorpos humanos anti-rato (HAMA) não se observou resposta de anticorpos. Dos 356 doentes estudados em relação ao HACA, 1,1 % foi positivo (4 doentes).

Experiência clínica na granulomatose com poliangeite (de Wegener) e poliangeite microscópica

Um total de 197 doentes com 15 ou mais anos de idade e com granulomatose com poliangeite ativa e grave (75 %) e poliangeite microscópica (24 %) foram recrutados e tratados num ensaio clínico de não inferioridade, multicêntrico, em dupla ocultação, aleatorizado e controlado com comparador ativo.

Os doentes foram aleatorizados num rácio 1:1 para receber ciclofosfamida diariamente por via oral (2 mg/kg/dia) durante 3-6 meses ou rituximab (375 mg/m²) uma vez por semana, durante 4 semanas. Todos os doentes no braço da ciclofosfamida receberam terapia de manutenção com azatioprina durante o seguimento. Os doentes em ambos os braços receberam 1.000 mg de metilprednisolona por via intravenosa intermitente (ou outra dose equivalente de glucocorticoide) por dia durante 1 a 3 dias, seguido de prednisona por via oral (1 mg/kg/dia, não excedendo 80 mg/dia). A diminuição da prednisona devia ser concluída por volta dos 6 meses após o início do tratamento do ensaio clínico.

A principal medida de eficácia foi o atingimento da remissão completa aos 6 meses, definida como um Índice de Atividade da Vasculite de Birmingham para a granulomatose de Wegener (BVAS/WG) de 0, e sem terapêutica com glucocorticoide. O limite de não inferioridade pré-especificado para a diferença no tratamento foi de 20 %. O ensaio clínico demonstrou a não inferioridade de rituximab comparativamente à ciclofosfamida para a remissão completa aos 6 meses (Tabela 8).

A eficácia foi observada para os doentes com doença recentemente diagnosticada e para os doentes com doença recidivante (Tabela 9).

Tabela 8: Percentagem de doentes que atingiram a remissão completa aos 6 meses (População intenção-de-tratar*)

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

- IC = Intervalo de confiança.

- * Imputação por pior cenário

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

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

Tabela 9 Remissão completa aos 6 meses por status da doença

	Rituximab	Ciclofosfamida	Diferença (IC 95 %)
Todos os doentes	n = 99	n = 98	
Recentemente diagnosticados	n = 48	n = 48	

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

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

Remissão completa aos 12 e 18 meses

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

Repetição do tratamento com rituximab

Com base na decisão do investigador, 15 doentes receberam um segundo ciclo de terapêutica com rituximab para o tratamento de recidiva da atividade da doença entre os 6 e os 18 meses após o primeiro ciclo de rituximab. Os dados limitados deste ensaio clínico impedem qualquer conclusão sobre a eficácia de ciclos subsequentes de rituximab em doentes com granulomatose com poliangite e poliangite microscópica.

A terapêutica imunossupressora continuada pode ser especialmente apropriada nos doentes com risco de recaídas (isto é, com história de recaídas precoces e granulomatose com poliangite, ou doentes com reconstituição dos linfócitos B em adição a ANCA-PR3 na monitorização). Quando a remissão com rituximab tiver sido atingida, pode ser considerada terapêutica imunossupressora continuada, de modo a prevenir a recaída. A eficácia e segurança de rituximab na terapêutica de manutenção não foram estabelecidas.

Avaliações laboratoriais

Um total de 23/99 (23 %) dos doentes tratados com rituximab no ensaio clínico apresentaram título positivo para HACA aos 18 meses. Nenhum dos 99 doentes tratados com rituximab eram positivos para HACA no rastreio. A relevância clínica da formação de HACA nos doentes tratados com rituximab não é clara.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Linfoma não-Hodgkin

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

o sexo, a raça e o *performance status* de acordo com a OMS não tiveram efeito na farmacocinética de rituximab. Esta análise sugere que o ajuste de dose de rituximab com qualquer uma das co-variáveis testadas não deverá resultar na redução significativa da sua variabilidade farmacocinética.

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

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

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

Leucemia linfocítica crónica

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

Artrite reumatoide

Após duas perfusões intravenosas de 1.000 mg de rituximab, com um intervalo de duas semanas, o tempo de semivida terminal foi de 20,8 dias (8,58-35,9 dias), a depuração sistémica média foi de 0,23 l/dia (0,091-0,67 l/dia), e o volume de distribuição médio no estado de equilíbrio foi de 4,6 l (1,7-7,51 l). A análise farmacocinética da população para os mesmos dados, originou valores de depuração sistémica e de tempo de semivida médios semelhantes: 0,26 l/dia e 20,4 dias, respetivamente. A análise farmacocinética da população revelou que a área de superfície corporal e o sexo foram as covariáveis mais significativas para explicar a variabilidade interindividual nos parâmetros farmacocinéticos. Após o ajustamento para a área de superfície corporal, os homens apresentaram um volume de distribuição superior e uma depuração mais rápida do que as mulheres. As diferenças na farmacocinética relacionadas com o sexo, não foram consideradas clinicamente relevantes, pelo que não são requeridos ajustes da dose. Não estão disponíveis dados farmacocinéticos de doentes com insuficiência hepática e renal.

A farmacocinética do rituximab foi avaliada após 2 doses intravenosas de 500 mg e 1.000 mg nos dias 1 e 15 em 4 ensaios clínicos. Em todos estes ensaios clínicos, a farmacocinética do rituximab foi proporcional à dose ao longo do intervalo de dose limitado estudado. A C_{max} média do rituximab sérico após a primeira perfusão variou entre 157 a 171 µg/ml para uma dose de 2 x 500 mg e variou entre 298 a 341 µg/ml para a dose de 2 x 1.000 mg. Após a segunda perfusão, a C_{max} média variou entre 183 a 198 µg/ml para a dose de 2 x 500 mg e variou entre 355 a 404 µg/ml para a dose de 2 x 1.000 mg. A semivida de eliminação terminal média variou entre 15 a 16 dias para o grupo da dose de 2 x 500 mg e 17 a 21 dias para o grupo da dose de 2 x 1.000 mg. A C_{max} média foi 16 a 19 % superior após a segunda perfusão comparativamente à primeira perfusão, para ambas as doses.

A farmacocinética do rituximab foi avaliada após 2 doses IV de 500 mg e 1.000 mg após a repetição do tratamento no segundo ciclo. A C_{max} média do rituximab sérico após a primeira perfusão foi de 170 a 175 µg/ml para a dose de 2 x 500 mg e 317 a 370 µg/ml para a dose de 2 x 1.000 mg. A C_{max} após a segunda perfusão foi de 207 µg/ml para a dose de 2 x 500 mg e variou entre 377 a 386 µg/ml para a dose de 2 x 1.000 mg. A semivida de eliminação terminal média após a segunda perfusão, após o segundo ciclo, foi de 19 dias para a dose de 2 x 500 mg e variou entre 21 a 22 dias para a dose de 2 x

1.000 mg. Os parâmetros farmacocinéticos (PK) do rituximab foram comparáveis ao longo dos dois ciclos de tratamento.

Os parâmetros farmacocinéticos (PK) na população com resposta inadequada aos anti-TNF, na sequência do mesmo regime de dose (2 x 1.000 mg, IV, com um intervalo de 2 semanas), foram semelhantes, sendo a concentração sérica máxima média de 369 µg/ml e o tempo de semivida terminal médio de 19,2 dias.

Granulomatose com poliangite e poliangite microscópica

Com base na análise farmacocinética populacional dos dados de 97 doentes com granulomatose com poliangite e poliangite microscópica que receberam 375 mg/m² de rituximab uma vez por semana num total de 4 doses, a mediana de semivida de eliminação terminal estimada foi de 23 dias (intervalo: 9 a 49 dias). A depuração média do rituximab e o volume de distribuição foram 0,313 l/dia (intervalo: 0,116 a 0,726 l/dia) e 4,50 l (intervalo: 2,25 a 7,39 l), respetivamente. Os parâmetros farmacocinéticos do rituximab nestes doentes aparentam ser similares aos observados nos doentes com artrite reumatoide.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

Não foram realizados estudos específicos para determinar os efeitos de rituximab ou de rHuPH20 sobre a fertilidade. Não foram observados efeitos deletérios nos órgãos reprodutores de machos ou fêmeas de macacos *Cynomolgus* em estudos de toxicidade geral.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Citrato trissódico di-hidratado
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

4 anos

Produto diluído

A solução de rituximab preparada para perfusão é fisicamente e quimicamente estável durante 24 horas a 2 °C - 8 °C e subsequentemente 12 horas à temperatura ambiente (não superior a 30°C).

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

6.4 Precauções especiais de conservação

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

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

EU/1/17/1207/001

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

Data da primeira autorização: 13 de julho de 2017
Date da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

CELLTRION Inc.,
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu, Incheon, 22014, República da Coreia

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Biotec Services International Ltd.
Biotec House, Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT, RU

Units 2100, 2110, 2010, 2120, 2130 and 2500
Phase 18, Central Park
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3TY, RU

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co. Meath K32 YD60, Irlanda

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.

- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Indicações não oncológicas:

O Titular da AIM deve garantir que todos os médicos que poderão prescrever Ritemvia recebem o seguinte:

Informação sobre o medicamento
 Informação para o médico
 Informação para o doente
 Cartão de Alerta do Doente

A informação sobre Ritemvia para o médico deve conter os seguintes elementos principais:

- A necessidade de supervisão estrita durante a administração num ambiente que tenha disponíveis de imediato todos os meios de ressuscitação.
- A necessidade de verificar antes do tratamento com Ritemvia a existência de infeções, imunossupressão, medicação prévia/atual que afete o sistema imunitário e a história de vacinação recente ou planeada.
- A necessidade de monitorizar os doentes relativamente a infeções, especialmente a LMP, durante e após o tratamento com Ritemvia.
- Informação detalhada sobre o risco de LMP, a necessidade do diagnóstico atempado da LMP e das medidas apropriadas para diagnosticar a LMP.
- A necessidade de aconselhar os doentes sobre o risco de infeções e LMP, incluindo os sintomas que devem ser conhecidos e a necessidade de contactar imediatamente o médico caso desenvolvam alguma.
- A necessidade de dar aos doentes um Cartão de Alerta do Doente em cada perfusão.

A informação sobre Ritemvia para o doente deve conter os seguintes elementos principais:

- Informação detalhada sobre o risco de infeções e LMP.
- Informação sobre os sinais e sintomas de infeções, especialmente da LMP, e a necessidade de contactar imediatamente o médico caso desenvolva alguma.
- A importância de partilhar esta informação com o seu parceiro ou prestador de cuidados.
- Informação sobre o Cartão de Alerta do Doente.

O Cartão de Alerta do Doente de Ritemvia para indicações não oncológicas deve conter os seguintes elementos principais:

- A necessidade de transportar o cartão sempre e de o mostrar a todos os profissionais de saúde que contacte.
- Aviso sobre o risco de infeções e LMP, incluindo os sintomas.
- A necessidade dos doentes contactarem o seu profissional de saúde caso ocorram sintomas.

Indicações oncológicas:

O Titular da AIM deve garantir que todos os médicos que poderão prescrever Ritemvia recebem o seguinte:

Informação sobre o medicamento
 Informação para o médico

A informação sobre Ritemvia para o médico deve conter os seguintes elementos principais:

- Informação de que o medicamento deve ser administrado apenas por via IV para evitar erros relativos à via de administração.

A informação para o médico e a informação para o doente devem ser acordadas com a Autoridade Nacional Competente antes da sua distribuição e o Cartão de Alerta do Doente deve ser incluído no acondicionamento interior.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ritemvia 100 mg concentrado para solução para perfusão
Rituximab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 frasco para injetáveis contém 100 mg de rituximab
1 ml contém 10 mg de rituximab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: cloreto de sódio, citrato trissódico di-hidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
100 mg / 10 ml
2 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via intravenosa após diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Manter os frascos dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

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

EU/1/17/1207/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ritemvia 100 mg concentrado para solução para perfusão
Rituximab
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa após diluição

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

(10 mg/ml)
100 mg / 10 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ritemvia 500 mg concentrado para solução para perfusão
Rituximab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 frasco para injetáveis contém 500 mg de rituximab
1 ml contém 10 mg de rituximab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: cloreto de sódio, citrato trissódico di-hidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
500 mg / 50 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via intravenosa após diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Manter os frascos dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

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

EU/1/17/1207/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ritemvia 500 mg concentrado para solução para perfusão
Rituximab
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa após diluição

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

(10 mg/ml)
500 mg / 50 ml

6. OUTRAS

TEXTO DO CARTÃO DE ALERTA DO DOENTE PARA INDICAÇÕES NÃO ONCOLÓGICAS

<p><u>Cartão de Alerta de Ritemvia para os doentes com doenças não oncológicas</u></p> <p>Porque me foi dado este cartão?</p> <p>Este medicamento pode fazer com que tenha infeções mais facilmente. Este cartão informa-o sobre:</p> <ul style="list-style-type: none">• O que precisa saber antes de receber Ritemvia• Quais são os sinais de uma infeção• O que fazer caso pense estar a desenvolver uma infeção. <p>Também inclui o seu nome e o nome e contacto do médico no outro lado do cartão.</p> <p>O que devo fazer com este cartão?</p> <ul style="list-style-type: none">• Guarde este cartão sempre consigo, por exemplo na sua carteira ou bolsa.• Mostre este cartão a qualquer médico, médico dentista ou enfermeiro que o assista - e não apenas ao médico especialista que lhe prescreve Ritemvia. <p>Guarde este cartão consigo durante 2 anos após a sua última dose de Ritemvia. Isto porque os efeitos secundários podem ocorrer vários meses após o fim do tratamento.</p> <p>Quando não devo receber Ritemvia?</p> <p>Não receba Ritemvia se tem uma infeção ativa ou um problema grave do seu sistema imunitário.</p> <p>Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar ou tomou previamente medicamentos que podem afetar o seu sistema imunitário (inclui a quimioterapia).</p> <p>Quais são os sinais de uma infeção?</p> <p>Esteja atento aos seguintes possíveis sinais de infeção:</p> <ul style="list-style-type: none">• Febre ou tosse persistentes• Perda de peso	<p>Que outra informação devo saber?</p> <p>Ritemvia pode causar raramente uma infeção grave no cérebro, chamada “Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva” ou LMP. Esta pode ser fatal.</p> <ul style="list-style-type: none">• Os sinais de LMP incluem:<ul style="list-style-type: none">– Confusão, perda de memória ou dificuldade em raciocinar– Perda de equilíbrio ou alteração da forma como anda ou fala– Diminuição da força ou fraqueza num dos lados do organismo– Visão turva ou perda da visão. <p>Se desenvolver qualquer um destes sinais, informe o médico ou enfermeiro imediatamente. Deve também informá-los sobre o seu tratamento com Ritemvia.</p> <p>Onde posso obter mais informação?</p> <p>Consulte o folheto informativo de Ritemvia para mais informação.</p> <p>Data de início do tratamento e informação sobre contactos</p> <p>Data da perfusão mais recente: _____</p> <p>Data da primeira perfusão: _____</p> <p>Nome do Doente: _____</p> <p>Nome do Médico: _____</p> <p>Contactos do Médico: _____</p> <p>Certifique-se que tem consigo uma lista de todos os seus medicamentos sempre que consultar um profissional de saúde.</p> <p>Fale com o seu médico ou enfermeiro se tiver qualquer questão sobre a informação deste cartão.</p>
---	--

- Dor sem ferir-se
- Sensação de mal-estar geral ou de apatia.

Se desenvolver qualquer um destes sinais, informe o médico ou enfermeiro imediatamente.

Deve também informá-los sobre o seu tratamento com Ritemvia.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Ritemvia 100 mg concentrado para solução para perfusão rituximab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ritemvia e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Ritemvia
3. Como utilizar Ritemvia
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Ritemvia
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ritemvia e para que é utilizado

O que é Ritemvia

Ritemvia contém a substância ativa “rituximab”. Esta é um tipo de proteína chamada de “anticorpo monoclonal”. É concebido para se ligar a um tipo de glóbulos brancos chamado “linfócito B”. Quando se liga à superfície desta célula, o rituximab provoca a sua morte.

Para que é utilizado Ritemvia

Ritemvia pode ser usado no tratamento de seguintes doenças em adultos. O seu médico pode prescrever-lhe Ritemvia para o tratamento de:

a) Linfoma não-Hodgkin

Esta é uma doença do tecido linfático (parte do sistema imunitário) que afeta os Linfócitos B. Ritemvia pode ser usado isoladamente ou com outros medicamentos chamados por “quimioterapia”. Se o tratamento estiver a funcionar, Ritemvia pode continuar a ser administrado durante 2 anos após a conclusão do tratamento inicial.

b) Granulomatose com poliangite ou poliangite microscópica

Ritemvia em associação com corticosteroides é usado para induzir a remissão da granulomatose com poliangite (designada anteriormente por granulomatose de Wegener) ou da poliangite microscópica. A granulomatose com poliangite e a poliangite microscópica são duas formas de inflamação dos vasos sanguíneos que afetam principalmente os pulmões e os rins, mas que podem também afetar outros órgãos. Os linfócitos B estão envolvidos na causa destas doenças.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Ritemvia

Não utilize Ritemvia se:

- tem alergia ao rituximab, a outras proteínas semelhantes ao rituximab, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- tem uma infeção ativa grave de momento

- tem um sistema imunitário enfraquecido.
- tem insuficiência cardíaca (do coração) grave ou doença do coração grave não controlada e tem granulomatose com poliangite ou poliangite microscópica.

Não utilize Ritemvia se alguma das situações acima se aplicar a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Ritemvia.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Ritemvia se:

- pensa que tem ou alguma vez teve no passado uma infeção no fígado. Isto porque, em poucos casos, Ritemvia pode levar a que a hepatite B fique novamente ativa, o que em casos muito raros pode ser fatal. Os doentes que alguma vez tiveram hepatite B serão monitorizados cuidadosamente pelo seu médico relativamente aos sinais desta infeção.
- alguma vez teve problemas do coração (tais como angina, palpitações ou insuficiência cardíaca) ou problemas respiratórios.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou caso não tenha a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Ritemvia. O seu médico poderá ter que ter cuidados especiais durante o tratamento com Ritemvia.

Se tem granulomatose com poliangite ou poliangite microscópica, fale também com o seu médico sobre

- se pensa que tem uma infeção, mesmo que ligeira como uma constipação. As células que são afetadas pelo Ritemvia, são as que ajudam a combater uma infeção, pelo que deve esperar que a infeção passe antes de lhe ser administrado Ritemvia. Informe também o seu médico, se no passado teve muitas infeções ou tem infeções graves.
- se pensa que pode precisar de alguma vacina num futuro próximo, incluindo vacinas para viajar para outro país. Algumas vacinas não devem ser administradas ao mesmo tempo que Ritemvia ou até alguns meses após receber Ritemvia. O seu médico irá verificar se deve tomar alguma vacina, antes de receber tratamento com Ritemvia.

Crianças e adolescentes

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado este medicamento, caso você ou a sua criança tenham uma idade inferior a 18 anos. Isto porque não existe muita informação sobre a utilização de Ritemvia em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Ritemvia

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se você está a tomar, tomou recentemente ou pode vir a tomar qualquer outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica ou medicamentos à base de plantas. Isto porque Ritemvia pode afetar o modo como alguns dos outros medicamentos funcionam. Por outro lado, alguns dos outros medicamentos podem afetar o modo como Ritemvia funciona.

Em particular, informe o seu médico:

- se está a tomar medicamentos para a pressão sanguínea elevada. Poderão pedir-lhe para não tomar estes medicamentos 12 horas antes de lhe ser administrado Ritemvia. Isto porque algumas pessoas têm uma descida da sua pressão sanguínea enquanto lhe estão a administrar Ritemvia.
- se alguma vez tomou medicamentos que afetam o sistema imunitário – tais como quimioterapia ou medicamentos imunossupressores.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou caso não tenha a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Ritemvia.

Gravidez e amamentação

Tem que informar o seu médico ou enfermeiro se estiver grávida, se pensa que está grávida ou se tenciona engravidar. Isto porque Ritemvia pode atravessar a placenta e ser prejudicial ao seu bebé. Se puder engravidar, você e o seu parceiro têm que usar um método de contraceção eficaz durante o

tratamento com Ritemvia. Tem também que fazer isto durante 12 meses após o seu último tratamento com Ritemvia.

Não amamente enquanto estiver a ser tratada com Ritemvia. Não amamente também durante 12 meses após o seu último tratamento com Ritemvia. Isto porque Ritemvia pode ser excretado no leite humano.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se sabe se Ritemvia tem algum efeito na sua capacidade de conduzir veículos ou utilizar ferramentas ou máquinas.

3. Como utilizar Ritemvia

Como é administrado

Ritemvia ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro com experiência na utilização deste tratamento. Eles irão observá-lo cuidadosamente enquanto lhe estiver a ser administrado este medicamento para o caso de desenvolver qualquer efeito secundário.

Ritemvia ser-lhe-á sempre administrado gota-a-gota numa veia (perfusão intravenosa).

Medicamentos administrados antes de cada administração de Ritemvia

Antes de lhe ser administrado Ritemvia, ser-lhe-ão administrados outros medicamentos (pré-medicação) para prevenir ou reduzir os possíveis efeitos secundários.

Que quantidade e com que frequência irá receber o seu tratamento

a) Se for tratado para o linfoma não-Hodgkin

- *Se estiver a receber Ritemvia isoladamente*
Ritemvia ser-lhe-á administrado uma vez por semana durante 4 semanas. É possível repetir os ciclos de tratamento com Ritemvia.
- *Se estiver a receber Ritemvia com quimioterapia*
Ritemvia ser-lhe-á administrado no mesmo dia que a sua quimioterapia. Isto acontece geralmente a cada 3 semanas, até 8 vezes.
- Se responder bem ao tratamento, poder-lhe-á ser administrado Ritemvia a cada 2 ou 3 meses, durante 2 anos.
O seu médico pode alterar o tratamento, dependendo da forma como responder a este medicamento.

b) Se for tratado para a granulomatose com poliangite ou poliangite microscópica

O tratamento com Ritemvia consiste em quatro perfusões separadas administradas com um intervalo de uma semana entre cada uma. Um corticoesteróide é geralmente administrado por injeção antes do início do tratamento com Ritemvia. Um corticoesteróide administrado por via oral pode ser iniciado a qualquer altura pelo seu médico para tratar a sua doença.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

A maioria dos efeitos secundários são ligeiros a moderados, mas alguns podem ser graves e requerer tratamento. Raramente, algumas destas reações foram fatais.

Reações à perfusão

Durante a perfusão ou nas primeiras 2 horas da primeira perfusão, pode desenvolver febre, arrepios e

tremores. Menos frequentemente, alguns doentes podem ter dor no local da perfusão, bolhas ou comichão na pele, enjoo, cansaço, dores de cabeça, dificuldade respiratória, sensação de inchaço da língua ou da garganta, comichão ou corrimento nasal, vômitos, rubor ou palpitações, ataque cardíaco ou baixo número de plaquetas. Se tiver uma doença do coração ou angina de peito, estas reações à perfusão podem agravar-se. Se desenvolver algum destes sintomas, **informe imediatamente quem lhe está a administrar a perfusão**, uma vez que a velocidade de perfusão pode ter que ser reduzida ou a perfusão descontinuada. Pode requerer tratamento adicional, como um anti-histamínico ou paracetamol. A perfusão pode prosseguir após a resolução dos sintomas ou a sua melhoria. A probabilidade de ocorrência destas reações é menor após a segunda perfusão. O seu médico pode decidir interromper o seu tratamento com Ritemvia se estas reações forem graves.

Infeções

Informe o seu médico imediatamente se desenvolver sinais de uma infeção, incluindo:

- febre, tosse, infeção da garganta, ardor ao urinar ou sensação de fraqueza ou de mal-estar geral
- perda de memória, dificuldade em raciocinar, dificuldade em andar ou perda de visão – estes podem ser devidos a uma infeção cerebral grave muito rara, a qual tem sido fatal (leucoencefalopatia multifocal progressiva ou LMP). Durante o seu tratamento com Ritemvia pode ter infeções mais facilmente. Estas são frequentemente constipações, mas têm ocorrido casos de pneumonia ou infeções do trato urinário. Estas estão descritas em “Outros efeitos secundários”.

Reações na pele

Podem ocorrer muito raramente doenças da pele com bolhas graves que podem ser fatais. Pode ocorrer vermelhidão frequentemente associada a bolhas na pele ou nas membranas mucosas, tal como no interior da boca, na área dos genitais ou nas pálpebras, e a febre pode estar presente. **Informe imediatamente o seu médico se tiver algum destes sintomas.**

Outros efeitos secundários incluem:

a) Se for tratado para o linfoma não-Hodgkin

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 indivíduos):

- infeções virais ou bacterianas, bronquite
- número baixo de glóbulos brancos do sangue por vezes com febre ou com um número baixo das células do sangue chamadas “plaquetas”
- sentir-se doente (náuseas)
- manchas calvas no couro cabeludo, arrepios, dor de cabeça
- imunidade diminuída – devido a níveis inferiores dos anticorpos chamados “imunoglobulinas” (IgG) do sangue que ajudam a proteger contra as infeções.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 indivíduos):

- infeções do sangue (sépsis), pneumonia, zóster, constipação, infeções da árvore brônquica, infeções fúngicas, infeções de origem desconhecida, inflamação dos seios nasais, hepatite B
- número baixo de glóbulos vermelhos do sangue (anemia), número baixo de todas as células do sangue
- reações alérgicas (hipersensibilidade)
- nível elevado de açúcar no sangue, perda de peso, inchaço na face e no corpo, níveis elevados da enzima “desidrogenase láctica (LDH)” no sangue, nível baixo de cálcio no sangue
- sensações anormais na pele, tais como dormência, formigueiro, sensação de picada, queimadura, sensação de arrepios na pele, diminuição da sensibilidade ao toque
- sensação de inquietação, dificuldade em adormecer
- vermelhidão da face e de outras áreas da pele como consequência da dilatação dos vasos sanguíneos
- tonturas ou ansiedade
- aumento da produção de lágrimas, problemas do canal lacrimal, inflamação do olho (conjuntivite)

- som de campainhas nos ouvidos, dor de ouvido
- problemas do coração, tais como ataque cardíaco e batimento cardíaco irregular ou acelerado
- tensão arterial alta ou baixa (diminuição da tensão arterial ao adquirir a postura de pé)
- sensação de aperto dos músculos das vias aéreas que causa pieira (brôncoespasmo), inflamação, irritação nos pulmões, garganta ou seios nasais, falta de ar, nariz com corrimento
- sentir-se doente (vômitos), diarreia, dor no estômago, irritação ou ulceração da garganta e da boca, dificuldade em engolir, prisão de ventre, indigestão
- perturbação alimentar; não se alimentar o suficiente, consequente perda de peso
- urticária, aumento da transpiração, suores noturnos
- problemas musculares – tais como músculos tensos, dor muscular ou articular, dor nas costas e pescoço
- desconforto geral ou sensação de mal-estar ou de cansaço, tremores, sinais de gripe
- falência de múltiplos órgãos.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 indivíduos):

- problemas de coagulação do sangue, diminuição da produção de glóbulos vermelhos e aumento da destruição dos glóbulos vermelhos (anemia hemolítica aplásica), inchaço/aumento dos nódulos linfáticos
- humor abatido e perda de interesse ou prazer na realização de atividades, nervosismo
- problemas do paladar – tais como alteração do paladar
- problemas do coração – tais como frequência do coração reduzida ou dor no peito (angina)
- asma, pouco oxigênio a chegar aos órgãos
- inchaço do estômago.

Efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 indivíduos):

- aumento temporário da quantidade de alguns tipos de anticorpos no sangue (chamados imunoglobulinas - IgM), distúrbios químicos no sangue causados pelo colapso de células cancerosas a morrer
- danos nos nervos das pernas e braços, paralisia do rosto
- insuficiência do coração
- inflamação dos vasos sanguíneos, incluindo aqueles que originam sintomas na pele
- insuficiência respiratória
- danos na parede intestinal (perfuração)
- problemas na pele graves causando bolhas que podem ser ameaçadoras da vida. Pode ocorrer vermelhidão frequentemente associada a bolhas na pele ou nas membranas mucosas, tal como no interior da boca, na área dos genitais ou nas pálpebras, e a febre pode estar presente.
- insuficiência dos rins
- perda de visão grave. Pode ocorrer vermelhidão frequentemente associada a bolhas na pele ou nas membranas mucosas, tal como no interior da boca, na área dos genitais ou nas pálpebras, e a febre pode estar presente.

Desconhecidos (desconhece-se a frequência com que estes efeitos ocorrem):

- uma redução retardada dos glóbulos brancos
- redução do número de plaquetas logo após a perfusão – este efeito pode ser revertido, mas pode ser fatal em casos raros
- perda da audição, perda de outros sentidos.

b) Se for tratado para a granulomatose com poliangite ou poliangite microscópica

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 indivíduos):

- infecções, tais como infecções no peito, infecções do trato urinário (dor ao passar a urina), constipações e infecções por herpes
- reações alérgicas que são mais prováveis de ocorrer durante uma perfusão, mas que podem ocorrer até 24 horas após a perfusão

- diarreia
- tosse ou dificuldade em respirar
- hemorragias nasais
- tensão arterial aumentada
- dores nas articulações ou costas
- contrações musculares ou tremulação
- sentir-se tonto
- tremores (tremulação, frequentemente nas mãos)
- dificuldade em dormir (insónia)
- inchaço das mãos ou tornozelos.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 indivíduos):

- indigestão
- prisão de ventre
- erupções na pele, incluindo acne ou manchas
- rubor ou vermelhidão da pele
- nariz entupido
- músculos tensos ou dolorosos
- dor nos músculos ou nas mãos ou pés
- baixo número de glóbulos vermelhos no sangue (anemia)
- baixo número de plaquetas no sangue
- um aumento na quantidade de potássio no sangue
- alterações no ritmo do coração, ou batimento cardíaco mais rápido do que o normal.

Efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 indivíduos):

- doenças da pele com bolhas graves que podem ser fatais. Pode ocorrer vermelhidão frequentemente associada a bolhas na pele ou nas membranas mucosas, tal como no interior da boca, na área dos genitais ou nas pálpebras, e a febre pode estar presente.
- recorrência de uma infeção pelo vírus da hepatite B prévia.

Ritemvia pode também causar alterações nos exames laboratoriais realizados pelo seu médico.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ritemvia

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ritemvia

- A substância ativa de Ritemvia é o rituximab. O frasco para injetáveis contém 100 mg de rituximab. Cada ml de concentrado contém 10 mg de rituximab.
- Os outros componentes são cloreto de sódio, citrato trissódico di-hidratado, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Ritemvia e conteúdo da embalagem

Ritemvia é uma solução límpida e incolor, fornecida como concentrado para solução para perfusão num frasco para injetáveis de vidro. A embalagem contém 2 frascos para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

Fabricante

Biotec Services International Ltd.
Biotec House, Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT, RU

e

Units 2100, 2110, 2010, 2120, 2130 and 2500
Phase 18, Central Park
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3TY, RU

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co. Meath K32 YD60, Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България

EGIS Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 2 987 6040

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r.o.
Tel: +420 227 129 111

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf: + 45 86 14 00 00

Lietuva

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė
Tel: +370 5 231 4658

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: + 36 1 803 5555

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Deutschland

Mundipharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 506029-000

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 (0) 800 970 109

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Tel: +39 02 31 82 88 1

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67613859

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V
Tel: + 31 33 450 8270

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

EGIS Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 417 9200

Portugal

PharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania
Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o
Tel: +421 2 3240 9422

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom

NAPP Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 1223 424444

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA

Outras fontes de informação

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

Folheto informativo: Informação para o doente

Ritemvia 500 mg concentrado para solução para perfusão rituximab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ritemvia e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Ritemvia
3. Como utilizar Ritemvia
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Ritemvia
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ritemvia e para que é utilizado

O que é Ritemvia

Ritemvia contém a substância ativa “rituximab”. Esta é um tipo de proteína chamada de “anticorpo monoclonal”. É concebido para se ligar a um tipo de glóbulos brancos chamado “linfócito B”. Quando se liga à superfície desta célula, o rituximab provoca a sua morte.

Para que é utilizado Ritemvia

Ritemvia pode ser usado no tratamento de seguintes doenças em adultos. O seu médico pode prescrever-lhe Ritemvia para o tratamento de:

a) Linfoma não-Hodgkin

Esta é uma doença do tecido linfático (parte do sistema imunitário) que afeta os Linfócitos B. Ritemvia pode ser usado isoladamente ou com outros medicamentos chamados por “quimioterapia”. Se o tratamento estiver a funcionar, Ritemvia pode continuar a ser administrado durante 2 anos após a conclusão do tratamento inicial.

b) Granulomatose com poliangite ou poliangite microscópica

Ritemvia em associação com corticosteroides é usado para induzir a remissão da granulomatose com poliangite (designada anteriormente por granulomatose de Wegener) ou da poliangite microscópica. A granulomatose com poliangite e a poliangite microscópica são duas formas de inflamação dos vasos sanguíneos que afetam principalmente os pulmões e os rins, mas que podem também afetar outros órgãos. Os linfócitos B estão envolvidos na causa destas doenças.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Ritemvia

Não utilize Ritemvia se:

- tem alergia ao rituximab, a outras proteínas semelhantes ao rituximab, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- tem uma infeção ativa grave de momento

- tem um sistema imunitário enfraquecido.
- tem insuficiência cardíaca (do coração) grave ou doença do coração grave não controlada e tem granulomatose com poliangite ou poliangite microscópica.

Não utilize Ritemvia se alguma das situações acima se aplicar a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Ritemvia.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Ritemvia se:

- pensa que tem ou alguma vez teve no passado uma infeção no fígado. Isto porque, em poucos casos, Ritemvia pode levar a que a hepatite B fique novamente ativa, o que em casos muito raros pode ser fatal. Os doentes que alguma vez tiveram hepatite B serão monitorizados cuidadosamente pelo seu médico relativamente aos sinais desta infeção.
- alguma vez teve problemas do coração (tais como angina, palpitações ou insuficiência cardíaca) ou problemas respiratórios.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou caso não tenha a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Ritemvia. O seu médico poderá ter que ter cuidados especiais durante o tratamento com Ritemvia.

Se tem granulomatose com poliangite ou poliangite microscópica, fale também com o seu médico sobre

- se pensa que tem uma infeção, mesmo que ligeira como uma constipação. As células que são afetadas pelo Ritemvia, são as que ajudam a combater uma infeção, pelo que deve esperar que a infeção passe antes de lhe ser administrado Ritemvia. Informe também o seu médico, se no passado teve muitas infeções ou tem infeções graves.
- se pensa que pode precisar de alguma vacina num futuro próximo, incluindo vacinas para viajar para outro país. Algumas vacinas não devem ser administradas ao mesmo tempo que Ritemvia ou até alguns meses após receber Ritemvia. O seu médico irá verificar se deve tomar alguma vacina, antes de receber tratamento com Ritemvia.

Crianças e adolescentes

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado este medicamento, caso você ou a sua criança tenham uma idade inferior a 18 anos. Isto porque não existe muita informação sobre a utilização de Ritemvia em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Ritemvia

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se você está a tomar, tomou recentemente ou pode vir a tomar qualquer outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica ou medicamentos à base de plantas. Isto porque Ritemvia pode afetar o modo como alguns dos outros medicamentos funcionam. Por outro lado, alguns dos outros medicamentos podem afetar o modo como Ritemvia funciona.

Em particular, informe o seu médico:

- se está a tomar medicamentos para a pressão sanguínea elevada. Poderão pedir-lhe para não tomar estes medicamentos 12 horas antes de lhe ser administrado Ritemvia. Isto porque algumas pessoas têm uma descida da sua pressão sanguínea enquanto lhe estão a administrar Ritemvia.
- se alguma vez tomou medicamentos que afetam o sistema imunitário – tais como quimioterapia ou medicamentos imunossupressores.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou caso não tenha a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Ritemvia.

Gravidez e amamentação

Tem que informar o seu médico ou enfermeiro se estiver grávida, se pensa que está grávida ou se tenciona engravidar. Isto porque Ritemvia pode atravessar a placenta e ser prejudicial ao seu bebé. Se puder engravidar, você e o seu parceiro têm que usar um método de contraceção eficaz durante o

tratamento com Ritemvia. Tem também que fazer isto durante 12 meses após o seu último tratamento com Ritemvia.

Não amamente enquanto estiver a ser tratada com Ritemvia. Não amamente também durante 12 meses após o seu último tratamento com Ritemvia. Isto porque Ritemvia pode ser excretado no leite humano.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se sabe se Ritemvia tem algum efeito na sua capacidade de conduzir veículos ou utilizar ferramentas ou máquinas.

3. Como utilizar Ritemvia

Como é administrado

Ritemvia ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro com experiência na utilização deste tratamento. Eles irão observá-lo cuidadosamente enquanto lhe estiver a ser administrado este medicamento para o caso de desenvolver qualquer efeito secundário.

Ritemvia ser-lhe-á sempre administrado gota-a-gota numa veia (perfusão intravenosa).

Medicamentos administrados antes de cada administração de Ritemvia

Antes de lhe ser administrado Ritemvia, ser-lhe-ão administrados outros medicamentos (pré-medicação) para prevenir ou reduzir os possíveis efeitos secundários.

Que quantidade e com que frequência irá receber o seu tratamento

a) Se for tratado para o linfoma não-Hodgkin

- *Se estiver a receber Ritemvia isoladamente*
Ritemvia ser-lhe-á administrado uma vez por semana durante 4 semanas. É possível repetir os ciclos de tratamento com Ritemvia.
- *Se estiver a receber Ritemvia com quimioterapia*
Ritemvia ser-lhe-á administrado no mesmo dia que a sua quimioterapia. Isto acontece geralmente a cada 3 semanas, até 8 vezes.
- Se responder bem ao tratamento, poder-lhe-á ser administrado Ritemvia a cada 2 ou 3 meses, durante 2 anos.
O seu médico pode alterar o tratamento, dependendo da forma como responder a este medicamento.

b) Se for tratado para a granulomatose com poliangite ou poliangite microscópica

O tratamento com Ritemvia consiste em quatro perfusões separadas administradas com um intervalo de uma semana entre cada uma. Um corticoesteróide é geralmente administrado por injeção antes do início do tratamento com Ritemvia. Um corticoesteróide administrado por via oral pode ser iniciado a qualquer altura pelo seu médico para tratar a sua doença.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

A maioria dos efeitos secundários são ligeiros a moderados, mas alguns podem ser graves e requerer tratamento. Raramente, algumas destas reações foram fatais.

Reações à perfusão

Durante a perfusão ou nas primeiras 2 horas da primeira perfusão, pode desenvolver febre, arrepios e

tremores. Menos frequentemente, alguns doentes podem ter dor no local da perfusão, bolhas ou comichão na pele, enjoo, cansaço, dores de cabeça, dificuldade respiratória, sensação de inchaço da língua ou da garganta, comichão ou corrimento nasal, vômitos, rubor ou palpitações, ataque cardíaco ou baixo número de plaquetas. Se tiver uma doença do coração ou angina de peito, estas reações à perfusão podem agravar-se. Se desenvolver algum destes sintomas, **informe imediatamente quem lhe está a administrar a perfusão**, uma vez que a velocidade de perfusão pode ter que ser reduzida ou a perfusão descontinuada. Pode requerer tratamento adicional, como um anti-histamínico ou paracetamol. A perfusão pode prosseguir após a resolução dos sintomas ou a sua melhoria. A probabilidade de ocorrência destas reações é menor após a segunda perfusão. O seu médico pode decidir interromper o seu tratamento com Ritemvia se estas reações forem graves.

Infeções

Informe o seu médico imediatamente se desenvolver sinais de uma infeção, incluindo:

- febre, tosse, infeção da garganta, ardor ao urinar ou sensação de fraqueza ou de mal-estar geral
- perda de memória, dificuldade em raciocinar, dificuldade em andar ou perda de visão – estes podem ser devidos a uma infeção cerebral grave muito rara, a qual tem sido fatal (leucoencefalopatia multifocal progressiva ou LMP). Durante o seu tratamento com Ritemvia pode ter infeções mais facilmente. Estas são frequentemente constipações, mas têm ocorrido casos de pneumonia ou infeções do trato urinário. Estas estão descritas em “Outros efeitos secundários”.

Reações na pele

Podem ocorrer muito raramente doenças da pele com bolhas graves que podem ser fatais. Pode ocorrer vermelhidão frequentemente associada a bolhas na pele ou nas membranas mucosas, tal como no interior da boca, na área dos genitais ou nas pálpebras, e a febre pode estar presente. **Informe imediatamente o seu médico se tiver algum destes sintomas.**

Outros efeitos secundários incluem:

a) Se for tratado para o linfoma não-Hodgkin

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 indivíduos):

- infeções virais ou bacterianas, bronquite
- número baixo de glóbulos brancos do sangue por vezes com febre ou com um número baixo das células do sangue chamadas “plaquetas”
- sentir-se doente (náuseas)
- manchas calvas no couro cabeludo, arrepios, dor de cabeça
- imunidade diminuída – devido a níveis inferiores dos anticorpos chamados “imunoglobulinas” (IgG) do sangue que ajudam a proteger contra as infeções.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 indivíduos):

- infeções do sangue (sépsis), pneumonia, zóster, constipação, infeções da árvore brônquica, infeções fúngicas, infeções de origem desconhecida, inflamação dos seios nasais, hepatite B
- número baixo de glóbulos vermelhos do sangue (anemia), número baixo de todas as células do sangue
- reações alérgicas (hipersensibilidade)
- nível elevado de açúcar no sangue, perda de peso, inchaço na face e no corpo, níveis elevados da enzima “desidrogenase láctica (LDH)” no sangue, nível baixo de cálcio no sangue
- sensações anormais na pele, tais como dormência, formigueiro, sensação de picada, queimadura, sensação de arrepios na pele, diminuição da sensibilidade ao toque
- sensação de inquietação, dificuldade em adormecer
- vermelhidão da face e de outras áreas da pele como consequência da dilatação dos vasos sanguíneos
- tonturas ou ansiedade
- aumento da produção de lágrimas, problemas do canal lacrimal, inflamação do olho (conjuntivite)

- som de campainhas nos ouvidos, dor de ouvido
- problemas do coração, tais como ataque cardíaco e batimento cardíaco irregular ou acelerado
- tensão arterial alta ou baixa (diminuição da tensão arterial ao adquirir a postura de pé)
- sensação de aperto dos músculos das vias aéreas que causa pieira (brôncoespasmo), inflamação, irritação nos pulmões, garganta ou seios nasais, falta de ar, nariz com corrimento
- sentir-se doente (vômitos), diarreia, dor no estômago, irritação ou ulceração da garganta e da boca, dificuldade em engolir, prisão de ventre, indigestão
- perturbação alimentar; não se alimentar o suficiente, consequente perda de peso
- urticária, aumento da transpiração, suores noturnos
- problemas musculares – tais como músculos tensos, dor muscular ou articular, dor nas costas e pescoço
- desconforto geral ou sensação de mal-estar ou de cansaço, tremores, sinais de gripe
- falência de múltiplos órgãos.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 indivíduos):

- problemas de coagulação do sangue, diminuição da produção de glóbulos vermelhos e aumento da destruição dos glóbulos vermelhos (anemia hemolítica aplásica), inchaço/aumento dos nódulos linfáticos
- humor abatido e perda de interesse ou prazer na realização de atividades, nervosismo
- problemas do paladar – tais como alteração do paladar
- problemas do coração – tais como frequência do coração reduzida ou dor no peito (angina)
- asma, pouco oxigênio a chegar aos órgãos
- inchaço do estômago.

Efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 indivíduos):

- aumento temporário da quantidade de alguns tipos de anticorpos no sangue (chamados imunoglobulinas - IgM), distúrbios químicos no sangue causados pelo colapso de células cancerosas a morrer
- danos nos nervos das pernas e braços, paralisia do rosto
- insuficiência do coração
- inflamação dos vasos sanguíneos, incluindo aqueles que originam sintomas na pele
- insuficiência respiratória
- danos na parede intestinal (perfuração)
- problemas na pele graves causando bolhas que podem ser ameaçadoras da vida. Pode ocorrer vermelhidão frequentemente associada a bolhas na pele ou nas membranas mucosas, tal como no interior da boca, na área dos genitais ou nas pálpebras, e a febre pode estar presente.
- insuficiência dos rins
- perda de visão grave. Pode ocorrer vermelhidão frequentemente associada a bolhas na pele ou nas membranas mucosas, tal como no interior da boca, na área dos genitais ou nas pálpebras, e a febre pode estar presente.

Desconhecidos (desconhece-se a frequência com que estes efeitos ocorrem):

- uma redução retardada dos glóbulos brancos
- redução do número de plaquetas logo após a perfusão – este efeito pode ser revertido, mas pode ser fatal em casos raros
- perda da audição, perda de outros sentidos.

b) Se for tratado para a granulomatose com poliangite ou poliangite microscópica

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 indivíduos):

- infecções, tais como infecções no peito, infecções do trato urinário (dor ao passar a urina), constipações e infecções por herpes
- reações alérgicas que são mais prováveis de ocorrer durante uma perfusão, mas que podem ocorrer até 24 horas após a perfusão

- diarreia
- tosse ou dificuldade em respirar
- hemorragias nasais
- tensão arterial aumentada
- dores nas articulações ou costas
- contrações musculares ou tremulação
- sentir-se tonto
- tremores (tremulação, frequentemente nas mãos)
- dificuldade em dormir (insónia)
- inchaço das mãos ou tornozelos.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 indivíduos):

- indigestão
- prisão de ventre
- erupções na pele, incluindo acne ou manchas
- rubor ou vermelhidão da pele
- nariz entupido
- músculos tensos ou dolorosos
- dor nos músculos ou nas mãos ou pés
- baixo número de glóbulos vermelhos no sangue (anemia)
- baixo número de plaquetas no sangue
- um aumento na quantidade de potássio no sangue
- alterações no ritmo do coração, ou batimento cardíaco mais rápido do que o normal.

Efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 indivíduos):

- doenças da pele com bolhas graves que podem ser fatais. Pode ocorrer vermelhidão frequentemente associada a bolhas na pele ou nas membranas mucosas, tal como no interior da boca, na área dos genitais ou nas pálpebras, e a febre pode estar presente.
- recorrência de uma infeção pelo vírus da hepatite B prévia.

Ritemvia pode também causar alterações nos exames laboratoriais realizados pelo seu médico.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ritemvia

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ritemvia

- A substância ativa de Ritemvia é o rituximab. O frasco para injetáveis contém 500 mg de rituximab. Cada ml de concentrado contém 10 mg de rituximab.
- Os outros componentes são cloreto de sódio, citrato trissódico di-hidratado, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Ritemvia e conteúdo da embalagem

Ritemvia é uma solução límpida e incolor, fornecida como concentrado para solução para perfusão num frasco para injetáveis de vidro. A embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

Fabricante

Biotec Services International Ltd.
Biotec House, Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT, RU

e

Units 2100, 2110, 2010, 2120, 2130 and 2500
Phase 18, Central Park
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3TY, RU

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co. Meath K32 YD60, Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България

EGIS Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 2 987 6040

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r.o.
Tel: +420 227 129 111

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf: + 45 86 14 00 00

Lietuva

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė
Tel: +370 5 231 4658

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: + 36 1 803 5555

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Deutschland

Mundipharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 506029-000

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 (0) 800 970 109

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Tel: +39 02 31 82 88 1

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67613859

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V
Tel: + 31 33 450 8270

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

EGIS Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 417 9200

Portugal

PharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania
Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o
Tel: +421 2 3240 9422

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom

NAPP Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 1223 424444

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA

Outras fontes de informação

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