|  |  |
| --- | --- |
| Rituximab  | **EFFETS INDÉSIRABLES** [(début page)](#pub)  |

**Expérience dans le lymphome non hodgkinien et dans la leucémie lymphoïde chronique :**

Le profil général de tolérance de Rituximab dans le lymphome non hodgkinien et dans la leucémie lymphoïde chronique est issu de données acquises chez des patients au cours des études cliniques et depuis la mise sur le marché. Ces patients ont été traités avec Rituximab en monothérapie (en traitement d'induction ou en traitement d'entretien après un traitement d'induction) ou en association à une chimiothérapie.

Les effets indésirables le plus fréquemment observés chez les patients recevant du Rituximab étaient des réactions liées à la perfusion, qui sont survenues lors de la première perfusion chez la plupart des patients. L'incidence des symptômes liés à la perfusion diminue considérablement lors des perfusions ultérieures pour atteindre moins de 1 % après la 8e cure de Rituximab .

Des événements infectieux (principalement bactériens et viraux) sont survenus au cours des études cliniques chez approximativement 30 à 55 % des patients atteints de lymphome non hodgkinien et chez 30 à 50 % des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique.

Les effets indésirables graves le plus fréquemment rapportés ou observés étaient : des réactions liées à la perfusion (incluant le syndrome de relargage des cytokines, le syndrome de lyse tumorale) ; des infections ; des événements cardiovasculaires : cf Mises en garde et Précautions d'emploi.

D'autres effets indésirables graves, tels que des réactivations d'hépatite B et des leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP), ont été rapportés (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Rituximab seul ou en association avec des chimiothérapies sont résumées dans les listes ci-dessous. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (>= 1/10), fréquent (>= 1/100 à < 1/10), peu fréquent (>= 1/1000 à < 1/100), rare (>= 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000). Les effets indésirables identifiés uniquement depuis la commercialisation, et pour lesquels la fréquence ne peut pas être estimée, sont listés dans la colonne « inconnu ».

|  |
| --- |
| Tableau 1 : Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques ou depuis la commercialisation chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien ou de leucémie lymphoïde chronique traités avec Rituximab en monothérapie/entretien ou en association à une chimiothérapie  |
| Classe de systèmes d'organes  |
| Fréquence  | Effets indésirables  |
| *Infections et infestations*  |
| Très fréquent  | Infections bactériennes, infections virales, +bronchites  |
| Fréquent  | Septicémie, +pneumonie, +infection fébrile, +zona, +infection des voies respiratoires, infections fongiques, infections d'étiologie inconnue, +bronchite aiguë, +sinusite, hépatite B(1)  |
| Rare  | Infections virales graves(2), infections à Pneumocystis jirovecii  |
| Très rare  | LEMP  |
| *Affections hématologiques et du système lymphatique*  |
| Très fréquent  | Neutropénie, leucopénie, +neutropénie fébrile, +thrombopénie  |
| Fréquent  | Anémie, +pancytopénie, +granulocytopénie  |
| Peu fréquent  | Troubles de la coagulation, aplasie médullaire, anémie hémolytique, lymphadénopathie  |
| Très rare  | Augmentation transitoire des taux sériques d'IgM(3)  |
| Inconnu(8)  | Neutropénie tardive(3)  |
| *Affections du système immunitaire*  |
| Très fréquent  | Réactions liées à la perfusion, angio-oedème  |
| Fréquent  | Hypersensibilité  |
| Rare  | Anaphylaxie  |
| Très rare  | Syndrome de lyse tumorale, syndrome de relargage des cytokines(4), maladie sérique  |
| Inconnu(8)  | Thrombocytopénie aiguë réversible liée à la perfusion(4)  |
| *Troubles du métabolisme et de la nutrition*  |
| Fréquent  | Hyperglycémie, perte de poids, oedème périphérique, oedème du visage, augmentation des LDH, hypocalcémie  |
| *Affections psychiatriques*  |
| Peu fréquent  | Dépression, nervosité  |
| *Affections du système nerveux*  |
| Fréquent  | Paresthésies, hypoesthésie, agitation, insomnie, vasodilatation, vertiges, anxiété  |
| Peu fréquent  | Dysgueusie  |
| Très rare  | Neuropathie périphérique, paralysie du nerf facial(5)  |
| Inconnu(8)  | Neuropathie crânienne, perte d'autres sens(5)  |
| *Affections oculaires*  |
| Fréquent  | Troubles lacrymaux, conjonctivite  |
| Très rare  | Perte sévère de la vision(5)  |
| *Affections de l'oreille et du labyrinthe*  |
| Fréquent  | Acouphènes, otalgie  |
| Inconnu(8)  | Perte de l'audition(5)  |
| *Affections cardiaques*  |
| Fréquent  | +Infarctus du myocarde(4)(6), arythmie, +fibrillation auriculaire, tachycardie, +troubles cardiaques  |
| Peu fréquent  | +Insuffisance ventriculaire gauche, +tachycardie supraventriculaire, +tachycardie ventriculaire, +angine de poitrine, +ischémie myocardique, bradycardie  |
| Rare  | Événements cardiaques sévères(4)(6)  |
| Très rare  | Insuffisance cardiaque(4)(6)  |
| *Affections vasculaires*  |
| Fréquent  | Hypertension, hypotension orthostatique, hypotension  |
| Très rare  | Vascularite (à prédominance cutanée), vascularite leucocytoclasique  |
| *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*  |
| Fréquent  | bronchospasme(4), troubles respiratoires, douleurs thoraciques, dyspnée, toux accrue, rhinite  |
| Peu fréquent  | Asthme, bronchiolite oblitérante, troubles pulmonaires, hypoxie  |
| Rare  | Pneumopathie interstitielle(7)  |
| Très rare  | Insuffisance respiratoire(4)  |
| Inconnu(8)  | Infiltrats pulmonaires  |
| *Affections gastro-intestinales*  |
| Très fréquent  | Nausées  |
| Fréquent  | Vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, dysphagie, stomatite, constipation, dyspepsie, anorexie, irritation laryngée  |
| Peu fréquent  | Dilatation abdominale  |
| Très rare  | Perforation gastro-intestinale(7)  |
| *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*  |
| Très fréquent  | prurit, rash, +alopécie  |
| Fréquent  | urticaire, sudation, sueurs nocturnes, +affections cutanées  |
| Très rare  | réactions cutanées bulleuses sévères, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)(7)  |
| *Affections musculosquelettiques et systémiques*  |
| Fréquent  | Hypertonie, myalgie, arthralgie, douleurs dorsales, douleurs cervicales, douleurs  |
| *Affections du rein et des voies urinaires*  |
| Très rare  | Insuffisance rénale(4)  |
| *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*  |
| Très fréquent  | Fièvre, frissons, asthénie, céphalées  |
| Fréquent  | Douleurs d'origine tumorale, bouffées vasomotrices, malaise, rhume, +fatigue, +tremblements, +défaillance multiviscérale(4)  |
| Peu fréquent  | Douleurs au site de perfusion  |
| *Investigations*  |
| Très fréquent  | Diminution des taux d'IgG  |

Pour chacun des termes, le calcul de la fréquence a été basé sur les effets de tous grades (de peu grave à grave), excepté pour les termes avec la marque « + », où la fréquence était basée sur les effets graves (>= au grade 3 des critères de toxicité courants de l'Institut national de cancérologie [NCI]). Seules les fréquences les plus élevées observées lors des études cliniques ont été rapportées.

(1)  Incluant des réactivations et des primo-infections ; fréquence basée sur le groupe R-FC chez les patients atteints de LLC en rechute ou réfractaires.

(2)  Cf également « Infections » ci-dessous.

(3)  Cf également « Effets indésirables hématologiques » ci-dessous.

(4)  Cf également « Réactions liées à la perfusion » ci-dessous. Des cas de décès ont été rarement rapportés.

(5)  Signes et symptômes de neuropathie crânienne. Survenus à des temps différents, jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement par Rituximab .

(6)  Principalement observés chez des patients ayant des antécédents cardiaques et/ou ayant reçu une chimiothérapie cardiotoxique et étaient la plupart du temps associés à des réactions liées à la perfusion.

(7)  Incluant des cas de décès.

(8)  Fréquence inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Les événements suivants, rapportés comme effets indésirables durant les études cliniques, ont été rapportés selon une incidence similaire ou moindre dans le groupe Rituximab comparé au groupe contrôle : hématotoxicité, infection neutropénique, infection des voies urinaires, troubles sensoriels, pyrexie.

*Réactions liées à la perfusion :*

Des signes et symptômes suggérant une réaction liée à la perfusion ont été rapportés chez plus de 50 % des patients au cours des études cliniques, et ont principalement été observés lors de la première perfusion, habituellement dans les deux premières heures. Ces symptômes comprenaient principalement fièvre, frissons et tremblements. D'autres symptômes ont inclus bouffées vasomotrices, angio-oedème, bronchospasme, vomissements, nausées, urticaire/rash, fatigue, céphalées, irritation laryngée, rhinite, prurit, douleur, tachycardie, hypertension, hypotension, dyspnée, dyspepsie, asthénie et symptômes évocateurs du syndrome de lyse tumorale.

Des réactions sévères liées à la perfusion (telles que bronchospasme, hypotension) sont survenues au maximum dans 12 % des cas. D'autres réactions ont été rapportées : infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire, oedème pulmonaire et thrombopénie aiguë réversible. Des exacerbations de troubles cardiaques préexistants tels que angine de poitrine, insuffisance cardiaque congestive ou événements cardiaques sévères (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire), oedème pulmonaire, défaillance multiviscérale, syndrome de lyse tumorale, syndrome de relargage des cytokines, insuffisance rénale et insuffisance respiratoire ont été rapportés à des fréquences plus faibles ou pas connues. L'incidence des symptômes liés à la perfusion a considérablement diminué lors des perfusions ultérieures pour atteindre moins de 1 % à la 8e cure de Rituximab .

*Infections :*

Rituximab induit une déplétion en lymphocytes B chez environ 70 à 80 % des patients, mais est associé à une diminution du taux sérique d'immunoglobulines seulement chez une minorité de patients.

Des infections localisées à candida ainsi que des zonas ont été rapportés avec une incidence plus élevée dans le groupe Rituximab lors des études randomisées. Des infections sévères ont été rapportées chez environ 4 % des patients traités par Rituximab en monothérapie. Des fréquences plus élevées d'infections, incluant les infections de grade 3 ou 4, ont été observées avec Rituximab en traitement d'entretien jusqu'à 2 ans comparé au groupe observation. Aucune toxicité cumulative en termes d'infections n'a été rapportée sur les 2 ans de la période d'entretien. De plus, d'autres infections virales graves, nouvelles, réactivées ou exacerbées, dont certaines ont été fatales, ont été rapportées lors de traitement par Rituximab . La plupart des patients ont reçu Rituximab en association à une chimiothérapie ou dans le cadre d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ces infections virales graves sont par exemple des infections à Herpes virus (cytomegalovirus, Herpes virus varicellae, et Herpes simplex virus), à virus JC (leucoencéphalopathie multifocale progressive [LEMP]) et au virus de l'hépatite C. Des cas de LEMP fatale ont également été rapportés après une progression de la maladie et un retraitement dans les études cliniques. Des cas de réactivation d'hépatite B ont été rapportés, la majorité d'entre eux étaient survenus chez les sujets traités par Rituximab en association à une chimiothérapie cytotoxique. Chez les patients atteints de LLC en rechute ou réfractaires, l'incidence des hépatites B de grade 3/4 (réactivation et primo-infection) a été de 2 % dans le groupe R-FC versus 0 % dans le groupe FC. Une progression du sarcome de Kaposi a été observée chez des patients ayant un sarcome de Kaposi préexistant et exposés au rituximab. Ces cas sont survenus dans des indications non approuvées et la majorité de ces patients étaient VIH-positif.

*Effets indésirables hématologiques :*

Lors des études cliniques avec Rituximab en monothérapie pendant 4 semaines, des anomalies hématologiques, habituellement discrètes et réversibles, sont survenues chez une minorité de patients. Une neutropénie sévère (grade 3/4) a été rapportée chez 4,2 % des patients, une anémie chez 1,1 % des patients, et une thrombopénie chez 1,7 % des patients. Lors de la phase d'entretien par Rituximab jusqu'à 2 ans, une leucopénie (5 % vs 2 %, de grade 3/4) et une neutropénie (10 % vs 4 %, de grade 3/4) ont été rapportées avec une incidence plus élevée comparée au groupe observation. L'incidence des thrombopénies était faible (< 1 %, grade 3/4) et n'était pas différente entre les groupes de traitement. Au cours du traitement, dans les études cliniques avec Rituximab en association à une chimiothérapie, une leucopénie de grade 3/4 (R-CHOP 88 % vs CHOP 79 %, R-FC 23 % vs FC 12 %), une neutropénie de grade 3/4 (R-CVP 24 % vs CVP 14 % ; R-CHOP 97 % vs CHOP 88 %, R-FC 30 % vs FC 19 % chez les patients LLC non précédemment traités), une pancytopénie de grade 3/4 (R-FC 3 % vs FC 1 % chez les patients LLC non précédemment traités) ont été généralement rapportées avec des fréquences plus élevées comparées à la chimiothérapie seule. Cependant, l'incidence plus élevée de neutropénie chez les patients traités avec Rituximab et une chimiothérapie n'était pas associée à une incidence plus élevée d'infections et d'infestations comparée aux patients traités avec une chimiothérapie seule. Les études chez les patients LLC non précédemment traités et en rechute ou réfractaires ont mis en évidence, chez au maximum 25 % des patients traités par R-FC, une neutropénie prolongée (définie par un nombre de neutrophiles restant inférieur à 1 x 109/l entre les 24e et 42e jours suivant la dernière perfusion) ou ayant un délai de survenue tardif (défini par un nombre de neutrophiles restant inférieur à 1 x 109/l plus de 42 jours après la dernière perfusion chez des patients n'ayant pas précédemment présenté de neutropénie prolongée ou ayant présenté une neutropénie normalisée en moins de 42 jours) après un traitement par Rituximab associé à FC. Aucune différence n'a été rapportée dans l'incidence des anémies. Des cas de neutropénies tardives sont survenus plus de quatre semaines après la dernière perfusion de Rituximab . Dans l'étude en première ligne de traitement dans la LLC, les patients ayant un stade C de Binet dans le groupe R-FC ont présenté plus d'effets indésirables que ceux du groupe FC (R-FC 83 % vs FC 71 %). Dans l'étude LLC en rechute ou réfractaire, des thrombopénies de grade 3/4 ont été rapportées chez 11 % des patients du groupe R-FC, comparées à 9 % des patients du groupe FC.

Dans les études avec Rituximab chez des patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström, des augmentations transitoires des taux sériques d'IgM, qui peuvent être associées à un syndrome d'hyperviscosité, ont été observées après l'initiation du traitement. L'augmentation transitoire des IgM est en général revenue à un taux basal dans les quatre mois.

*Réactions cardiovasculaires :*

Lors des études cliniques avec Rituximab en monothérapie, des réactions cardiovasculaires ont été rapportées chez 18,8 % des patients avec, comme événements le plus fréquemment rapportés, une hypotension et une hypertension. Des arythmies de grade 3 ou 4 (incluant des tachycardies ventriculaires et supraventriculaires) et des angines de poitrine ont été rapportées lors de la perfusion. Lors du traitement d'entretien, l'incidence des troubles cardiaques de grade 3/4 a été comparable entre les patients traités avec Rituximab et le groupe observation. Des événements cardiaques ont été rapportés comme événements indésirables graves (incluant fibrillation auriculaire, infarctus du myocarde, insuffisance ventriculaire gauche, ischémie cardiaque) chez 3 % des patients traités avec Rituximab comparés à moins de 1 % dans le groupe observation. Lors des études évaluant Rituximab en association à une chimiothérapie, l'incidence des arythmies de grade 3 à 4, principalement des arythmies supraventriculaires telles que tachycardie et flutter/fibrillation auriculaire, a été plus élevée dans le groupe R-CHOP (14 patients, 6,9 %) que dans le groupe CHOP (3 patients, 1,5 %). Toutes ces arythmies étaient survenues soit pendant la perfusion de Rituximab soit étaient associées à des facteurs de prédisposition tels que fièvre, infections, infarctus aigu du myocarde ou à des pathologies respiratoires et cardiovasculaires préexistantes. Aucune différence entre les groupes R-CHOP et CHOP n'a été observée en ce qui concerne l'incidence des autres événements cardiaques de grade 3 à 4 incluant : insuffisance cardiaque, myocardiopathie et manifestations de coronaropathie. Dans la LLC, l'incidence globale des troubles cardiaques de grade 3 et 4 était faible dans l'étude en première ligne (R-FC 4 % vs FC 3 %) et dans celle en rechute ou réfractaire (R-FC 4 % vs FC 4 %).

*Système respiratoire :*

Des cas de maladie interstitielle pulmonaire, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés.

*Événements neurologiques :*

Pendant la période de traitement, 4 patients (2 %) du groupe R-CHOP ayant tous des facteurs de risque cardiovasculaire ont présenté des accidents vasculaires cérébraux thromboemboliques pendant le premier cycle de traitement. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne l'incidence des autres événements thromboemboliques. A contrario, 3 patients (1,5 %) du groupe CHOP ont présenté des événements vasculaires cérébraux qui se sont tous produits pendant la période de suivi. Dans la LLC, l'incidence globale des troubles du système nerveux de grade 3 et 4 était faible dans l'étude en première ligne (R-FC 4 % vs FC 4 %) et dans celle en rechute ou réfractaire (R-FC 3 % vs FC 3 %).

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) ont été rapportés. Les signes et symptômes comprenaient des troubles visuels, céphalées, crises épileptiques et altération mentale, avec ou sans hypertension associée. Un diagnostic de SEPR/SLPR nécessite une confirmation par imagerie cérébrale. Les cas rapportés présentaient des facteurs de risque connus de SEPR/SLPR dont la maladie sous-jacente des patients, l'hypertension, le traitement immunosuppresseur et/ou la chimiothérapie.

*Affections gastro-intestinales :*

Des cas de perforation gastro-intestinale, conduisant dans certains cas au décès, ont été observés chez des patients recevant Rituximab pour le traitement d'un lymphome non hodgkinien. Dans la majorité de ces cas, Rituximab était associé à une chimiothérapie.

*Taux sériques des IgG :*

Dans les études cliniques évaluant Rituximab en traitement d'entretien dans le lymphome folliculaire réfractaire ou en rechute, les taux sériques médians d'IgG étaient en dessous de la limite inférieure de la normale (< 7 g/l) après le traitement d'induction dans les deux groupes observation et Rituximab . Dans le groupe observation, le taux sérique médian des IgG est ensuite monté au-dessus de la limite inférieure de la normale, alors qu'il est demeuré constant dans le groupe Rituximab . La proportion de patients présentant des taux sériques d'IgG en dessous de la limite inférieure de la normale était d'environ 60 % durant les 2 ans de traitement dans le groupe traité par Rituximab , alors qu'elle a diminué dans le groupe observation (36 % après 2 ans).

Un petit nombre de cas d'hypogammaglobulinémie rapportés de manière spontanée ou issus de la littérature a été observé chez des enfants traités par Rituximab , dans certains cas sévères et nécessitant un traitement de substitution à long terme par immunoglobulines. Les conséquences de la déplétion en lymphocytes B à long terme chez les enfants ne sont pas connues.

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané :*

Des cas de syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) et de syndrome de Stevens-Johnson, dont certains d'issue fatale, ont été très rarement rapportés.

*Populations particulières de patients - Rituximab en monothérapie :*

* Patients âgés (>= 65 ans) :
L'incidence des effets indésirables de tous grades ainsi que des effets indésirables de grade 3/4 était similaire chez les patients âgés comparée aux patients jeunes (< 65 ans).
* Forte masse tumorale :
L'incidence des effets indésirables de grade 3/4 a été plus élevée chez les patients présentant une forte masse tumorale que chez les patients n'ayant pas de forte masse tumorale (25,6 % versus 15,4 %). L'incidence de tous les effets indésirables de tous grades a été comparable dans les deux groupes.
* Retraitement :
Dans la population retraitée par Rituximab , le pourcentage de patients ayant rapporté un effet indésirable a été comparable à celui observé dans la population de patients traitée une première fois (pour les effets indésirables de tous grades et ceux de grade 3/4).

*Populations particulières de patients - Rituximab en association :*

* Patients âgés (>= 65 ans) :
L'incidence des effets indésirables hématologiques/lymphatiques de grade 3/4 était plus élevée chez les patients âgés comparée aux patients plus jeunes (< 65 ans), dans la LLC non précédemment traitée, en rechute ou réfractaire.

**Expérience acquise dans la polyarthrite rhumatoïde :**

Le profil général de tolérance de Rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde est issu de données acquises chez des patients au cours des études cliniques et depuis la commercialisation.

Le profil de tolérance de Rituximab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère est résumé dans les rubriques ci-après. Au cours des essais cliniques, plus de 3100 patients ont reçu au moins un traitement et ont été suivis pendant des périodes allant de 6 mois à plus de 5  ans ; environ 2400 patients ont reçu deux cycles de traitement ou plus dont plus de 1000 ont reçu au moins cinq cycles. Les données de tolérance collectées sur Rituximab depuis sa commercialisation reflètent le profil d'effets indésirables attendu tel que décrit dans les études cliniques de Rituximab (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Les patients ont reçu 2 × 1000 mg de Rituximab à deux semaines d'intervalle, ainsi que du méthotrexate (10-25 mg/semaine). Les perfusions de Rituximab ont été administrées après une perfusion intraveineuse de 100 mg de méthylprednisolone ; la majorité des patients a également reçu un traitement par prednisone orale pendant 15 jours. Les événements sont listés ci-après. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (>= 1/10), fréquent (>= 1/100 et < 1/10), peu fréquent (>= 1/1000 et < 1/100), rare (>= 1/10 000 et < 1/1000) et très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les événements indésirables les plus fréquents considérés comme liés à l'administration de Rituximab ont été les réactions liées à la perfusion. L'incidence globale des réactions liées à la perfusion dans les essais cliniques a été de 23 % lors de la première perfusion et a diminué lors des perfusions ultérieures. Les réactions graves liées à la perfusion ont été peu fréquentes (0,5 % des patients) et ont été observées principalement lors du 1er cycle. Outre les effets indésirables observés lors des essais cliniques PR avec le rituximab, des leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP) [cf Mises en garde et Précautions d'emploi], ainsi que des réactions de type sérique ont été rapportées depuis la commercialisation de Rituximab .

|  |
| --- |
| Tableau 2 : Résumé des effets indésirables survenant chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Rituximab au cours des études cliniques et depuis la commercialisation  |
| Classe de systèmes d'organes  |
| Fréquence  | Effets indésirables  |
| *Infections et infestations*  |
| Très fréquent  | Infections des voies respiratoires hautes, infections des voies urinaires  |
| Fréquent  | Bronchite, sinusite, gastro-entérite, pied d'athlète  |
| Très rare  | LEMP, réactivation d'hépatite B  |
| *Affections hématologiques et du système lymphatique*  |
| Fréquent  | Neutropénie(1)  |
| Rare  | Neutropénie tardive(2)  |
| Très rare  | Réaction de type maladie sérique  |
| *Affections cardiaques*  |
| Rare  | Angine de poitrine, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde  |
| Très rare  | Flutter auriculaire  |
| *Affections du système immunitaire/Troubles généraux et anomalies au site d'administration*  |
| Très fréquent  | Réactions liées à la perfusion(3) (hypertension, nausées, rash, fièvre, prurit, urticaire, irritation pharyngée, bouffées vasomotrices, hypotension, rhinite, frissons, tachycardie, fatigue, douleur oropharyngée, oedème périphérique, érythème)  |
| Peu fréquent  | Réactions liées à la perfusion(3) (oedème généralisé, bronchospasme, sifflements respiratoires, oedème laryngé, oedème de Quincke, prurit généralisé, anaphylaxie, réactions anaphylactoïdes)  |
| *Troubles du métabolisme et de la nutrition*  |
| Fréquent  | Hypercholestérolémie  |
| *Affections du système nerveux*  |
| Très fréquent  | Céphalée  |
| Fréquent  | Paresthésies, migraine, étourdissement, sciatique  |
| *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*  |
| Fréquent  | Alopécie  |
| Très rare  | Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), syndrome de Stevens-Johnson(5)  |
| *Affections psychiatriques*  |
| Fréquent  | Dépression, anxiété  |
| *Affections gastro-intestinales*  |
| Fréquent  | Dyspepsie, diarrhée, reflux gastro-oesophagien, ulcération buccale, douleur abdominale haute  |
| *Affections musculosquelettiques*  |
| Fréquent  | Arthralgie/douleurs ostéomusculaires, arthrose, bursite  |
| *Investigations*  |
| Très fréquent  | Diminution des taux d'IgM(4)  |
| Fréquent  | Diminution des taux d'IgG(4)  |

(1)  Fréquence provenant des valeurs biologiques collectées lors du suivi biologique de routine dans le cadre des essais cliniques.

(2)  Fréquence provenant de données postcommercialisation.

(3)  Réactions survenues pendant ou dans les 24 h suivant la perfusion. Cf également les réactions liées à la perfusion ci-dessous. Les réactions liées à la perfusion peuvent être dues à une réaction d'hypersensibilité et/ou liées au mécanisme d'action du produit.

(4)  Inclut des observations obtenues lors des contrôles biologiques de routine.

(5)  Inclut des cas de décès.

*Retraitement :*

Le profil de tolérance de retraitement des patients est similaire à celui observé après le traitement initial. Le taux de tous les effets indésirables survenus après une première exposition à Rituximab a été plus élevé durant les 6 premiers mois, puis a diminué. Ceci est principalement dû aux réactions liées à la perfusion (effets indésirables les plus fréquents au cours du premier cycle de traitement), à l'exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde et aux infections qui ont été plus fréquentes durant les 6 premiers mois de traitement.

*Réactions liées à la perfusion :*

Les effets indésirables les plus fréquents suivant l'administration de Rituximab au cours des essais cliniques ont été les réactions liées à la perfusion (cf ci-dessus). Parmi les 3189 patients traités par Rituximab , 1135 (36 %) ont présenté au moins une réaction liée à la perfusion, avec 733/3189 (23 %) des patients présentant une réaction liée à la perfusion après la première perfusion du traitement initial. L'incidence des réactions liées à la perfusion diminue avec le nombre de perfusions. Au cours des essais cliniques, moins de 17/3189 (1 %) des patients ont eu une réaction grave liée à la perfusion. Aucun décès, ni événement CTC de grade 4 lié à une réaction à la perfusion n'a été observé dans les essais cliniques. La proportion d'événements CTC de grade 3, ainsi que des réactions liées à la perfusion ayant conduit à un arrêt de traitement, a diminué avec le nombre de perfusions et a été rare à partir de trois cycles de traitement.

La prémédication avec un glucocorticoïde par voie intraveineuse a réduit significativement l'incidence et la sévérité des réactions liées à la perfusion (cf Posologie et Mode d'administration, Mises en garde et Précautions d'emploi). Des réactions sévères liées à la perfusion, d'évolution fatale, ont été rapportées depuis la commercialisation.

*Infections :*

Le taux global d'infection sous Rituximab a été d'environ 94 pour 100 patient-années. Les infections étaient principalement légères à modérées et étaient principalement des infections respiratoires hautes et des infections urinaires. L'incidence des infections graves ou ayant nécessité des antibiotiques par voie intraveineuse a été environ de 4 pour 100 patient-années. Il n'y a pas eu d'augmentation significative du taux d'infection grave après plusieurs cycles de Rituximab . Des infections des voies respiratoires basses (y compris pneumonie) ont été rapportées durant les essais cliniques, avec une incidence similaire dans les bras Rituximab et dans les bras-contrôle.

Des cas de LEMP avec issue fatale ont été rapportés après utilisation de Rituximab dans le traitement de maladies auto-immunes. Celles-ci incluent la polyarthrite rhumatoïde et des maladies auto-immunes hors AMM dont le lupus érythémateux disséminé et les vascularites.

Des cas de réactivation d'une hépatite B ont été rapportés chez des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien traités par rituximab en association à une chimiothérapie cytotoxique (voir lymphomes non hodgkiniens). Des réactivations d'infection d'hépatite B ont aussi été très rarement rapportées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Rituximab (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

*Événements cardiovasculaires :*

Un taux de 1,3 pour 100 patient-années d'événements cardiaques graves a été rapporté chez les patients traités par Rituximab comparé à un taux de 1,3 pour 100 patient-années chez les patients ayant reçu le placebo. La proportion de patients ayant présenté des événements cardiaques (graves ou non) n'a pas augmenté avec le nombre de cycles de traitement.

*Neutropénie :*

Des cas de neutropénie associés au traitement par Rituximab ont été observés, la majorité d'entre eux ayant été transitoires et d'intensité légère à modérée. Une neutropénie peut survenir plusieurs mois après l'administration de Rituximab (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Dans la période des essais cliniques contrôlée versus placebo, 13/1382 (0,94 %) des patients traités par rituximab et 2/731 (0,27 %) des patients sous placebo ont présenté une neutropénie sévère.

Des cas de neutropénie, y compris des cas de neutropénie sévère tardive et persistante, ont été rarement rapportés depuis la commercialisation, certains d'entre eux ont été associés à des infections d'évolution fatale.

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané :*

Des cas de syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) et de syndrome de Stevens-Johnson, dont certains d'issue fatale, ont été très rarement rapportés.

*Anomalies des paramètres biologiques :*

Une hypogammaglobulinémie (IgG ou IgM en dessous de la limite inférieure de la normale) a été observée chez des patients PR traités par Rituximab . Globalement, il n'a pas été observé d'augmentation du taux d'infections ou d'infections graves après la survenue d'un taux bas des IgG ou IgM (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Un petit nombre de cas d'hypogammaglobulinémie rapportés de manière spontanée ou issus de la littérature a été observé chez des enfants traités par Rituximab , dans certains cas sévères et nécessitant un traitement de substitution à long terme par immunoglobulines. Les conséquences de la déplétion en lymphocytes B à long terme chez les enfants ne sont pas connues.

**Expérience acquise dans la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique :**

Dans l'étude clinique dans la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique, 99 patients ont été traités par Rituximab (375 mg/m2, une fois par semaine pendant 4 semaines) et des glucocorticoïdes (cf Pharmacodynamie).

Les effets indésirables indiqués dans le tableau 3 sont tous les effets survenus avec une incidence >= 5 % dans le groupe ayant reçu Rituximab .

|  |
| --- |
| Tableau 3 : Effets indésirables survenus à 6 mois chez >= 5 % des patients traités par Rituximab , et à une fréquence plus importante que pour le comparateur, dans l'étude clinique pivot  |
| *Système classe-organe/* Effets indésirables  | Rituximab (n = 99)  |
| *Affections hématologiques et du système lymphatique :*  |
| Thrombopénie  | 7 %  |
| *Affections gastro-intestinales :*  |
| Diarrhée  | 18 %  |
| Dyspepsie  | 6 %  |
| Constipation  | 5 %  |
| *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :*  |
| OEdèmes périphérique  | 16 %  |
| *Affections du système immunitaire :*  |
| Syndrome de relargage des cytokines  | 5 %  |
| *Infections et infestations :*  |
| Infections des voies urinaires  | 7 %  |
| Bronchites  | 5 %  |
| Zona  | 5 %  |
| Rhinopharyngites  | 5 %  |
| *Investigations :*  |
| Diminution de l'hémoglobine  | 6 %  |
| *Troubles du métabolisme et de la nutrition :*  |
| Hyperkaliémie  | 5 %  |
| *Affections musculosquelettiques et systémiques :*  |
| Spasmes musculaires  | 18 %  |
| Arthralgies  | 15 %  |
| Douleurs dorsales  | 10 %  |
| Faiblesse musculaire  | 5 %  |
| Douleurs musculosquelettiques  | 5 %  |
| Douleurs aux extrémités  | 5 %  |
| *Affections du système nerveux :*  |
| Vertiges  | 10 %  |
| Tremblements  | 10 %  |
| *Affections psychiatriques :*  |
| Insomnie  | 14 %  |
| *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :*  |
| Toux  | 12 %  |
| Dyspnée  | 11 %  |
| Épistaxis  | 11 %  |
| Congestion nasale  | 6 %  |
| *Affection de la peau et des tissus sous-cutanés :*  |
| Acné  | 7 %  |
| *Affections vasculaires :*  |
| Hypertension  | 12 %  |
| Bouffées vasomotrices  | 5 %  |

***Informations complémentaires sur certains effets indésirables :***

*Réactions liées à la perfusion :*

Les réactions liées à la perfusion dans l'étude clinique dans la GPA et la PAM ont été définies comme tout événement indésirable survenu dans les 24 heures suivant une perfusion et considéré comme relié à la perfusion par les investigateurs dans la population évaluée pour la tolérance. Quatre-vingt-dix-neuf patients ont été traités par Rituximab et 12 % ont présenté au moins une réaction liée à la perfusion. Toutes les réactions liées à la perfusion ont été de grade 1 ou 2 selon la classification CTC. Les réactions liées à la perfusion le plus fréquemment observées ont été les suivantes : syndrome de relargage des cytokines, bouffées vasomotrices, irritation de la gorge et tremblements. Rituximab a été administré en association aux glucocorticoïdes intraveineux, qui ont pu réduire l'incidence et la sévérité de ces événements.

*Infections :*

Chez les 99 patients traités par Rituximab , le taux global d'infections a été d'environ 237 pour 100 patient-années (IC à 95 % : 197-285) à 6 mois. Les infections le plus souvent de sévérité légère à modérée ont été principalement des infections des voies respiratoires supérieures, un zona et des infections des voies urinaires. Le taux d'infections graves a été d'environ 25 pour 100 patient-années. L'infection grave la plus fréquemment rapportée dans le groupe Rituximab a été la pneumonie qui est survenue à une fréquence de 4 %.

*Affections malignes :*

L'incidence des affections malignes chez les patients traités par Rituximab dans l'étude clinique dans la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique a été de 2,00 pour 100 patient-années à la date de clôture générale de l'étude (lorsque le dernier patient a terminé la période de suivi). Sur la base des ratios d'incidence standardisés, l'incidence des affections malignes apparaît similaire à celle précédemment rapportée chez les patients atteints de vascularite à ANCA.

*Affections cardiovasculaires :*

Des événements cardiaques sont survenus à un taux approximatif de 273 pour 100 patient-années (IC à 95 % : 149-470) à 6 mois. Le taux d'événements cardiaques graves était de 2,1 pour 100 patient-années (IC à 95 % : 3 -15). Les événements le plus fréquemment rapportés étaient une tachycardie (4 %) et une fibrillation auriculaire (3 %) ; cf Mises en garde et Précautions d'emploi.

*Réactivation du virus de l'hépatite B :*

Depuis la commercialisation, un faible nombre de cas de réactivation du virus de l'hépatite B, dont certains ayant eu une issue fatale, ont été rapportés chez des patients atteints de granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique recevant Rituximab .

*Hypogammaglobulinémies :*

Une hypogammaglobulinémie (IgA, IgG ou IgM inférieures à la limite inférieure de la normale) a été observée chez des patients atteints de granulomatose avec polyangéite et de polyangéite microscopique traités par Rituximab . A 6 mois, dans l'étude contrôlée, multicentrique, de non-infériorité, randomisée, en double aveugle, il y avait dans le groupe Rituximab , respectivement 27 %, 58 % et 51 % des patients présentant des niveaux d'immunoglobulines normaux à l'inclusion qui ont présenté des taux faibles d'IgA, d'IgG et d'IgM par rapport à 25 %, 50 % et 46 % des patients du groupe cyclophosphamide. Il n'a pas été observé d'augmentation du taux global d'infections ou d'infections graves chez les patients présentant des concentrations faibles d'IgA, d'IgG ou d'IgM.

*Neutropénie :*

Dans l'étude contrôlée, multicentrique, de non-infériorité, randomisée, en double aveugle dans la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique, 24 % des patients du groupe Rituximab (un seul cycle) et 23 % des patients du groupe cyclophosphamide ont développé une neutropénie de grade >=3 selon la classification CTC. La neutropénie n'a pas été associée à une augmentation des infections graves chez les patients traités par Rituximab . L'effet de multiples cycles de Rituximab sur la survenue d'une neutropénie chez des patients atteints de granulomatose avec polyangéite et de polyangéite microscopique n'a pas été étudié au cours des études cliniques.

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané :*

Des cas de syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) et de syndrome de Stevens-Johnson, dont certains d'issue fatale, ont été très rarement rapportés.