ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

MabThera 100 mg concentrado para solução para perfusão
MabThera 500 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

MabThera 100 mg concentrado para solução para perfusão
Cada ml contém 10 mg de rituximab.
Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de rituximab.

MabThera 500 mg concentrado para solução para perfusão
Cada ml contém 10 mg de rituximab.
Cada frasco para injetáveis de 50 ml contém 500 mg de rituximab.

O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico de ratinho/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 ratinho. 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.

Excipientes com efeitos conhecidos:
Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 2,3 mmol (52,6 mg) de sódio.
Cada frasco para injetáveis de 50 ml contém 11,5 mmol (263,2 mg) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Líquido límpido e incolor com pH de 6,2 - 6,8 e osmolaridade de 324 - 396 mOsmol/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

MabThera é indicado para adultos nas seguintes indicações:

Linfoma não-Hodgkin (LNH)

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

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

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

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

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

Leucemia linfocítica crónica (LLC)

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

Ver secção 5.1, para informação adicional.

Artrite reumatoide

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

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

Granulomatose com poliangite e poliangite microscópica

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

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

Pênfigo vulgar (*Pemphigus vulgaris*)

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Pré-medicação e medicações profiláticas

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

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

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

Em doentes com LLC é recomendada profilaxia com hidratação adequada e administração de uricostáticos, a partir das 48 horas antes do início da terapêutica, para reduzir o risco de síndrome de lise tumoral. Para doentes com LLC em que a contagem dos linfócitos é > $25x10^9$/l é recomendada a administração intravenosa de 100 mg de prednisona/prednisolona, imediatamente antes da perfusão com MabThera, para reduzir a taxa e a gravidade de reações agudas à perfusão e/ou síndrome de libertação de citoquinas.

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

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

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

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

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

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

<u>Posologia</u>

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

<u>Linfoma não-Hodgkin</u>

Linfoma não-Hodgkin folicular

Associação terapêutica
A dose recomendada de MabThera, em associação com quimioterapia para a terapêutica de indução, em doentes não tratados previamente, com linfoma folicular recidivante/refratário é de: 375 mg/m^2 de área de superfície corporal, por ciclo, até 8 ciclos.

MabThera 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 MabThera, utilizada como tratamento de manutenção em doentes com linfoma folicular não tratado previamente, que tenham respondido ao tratamento de indução, é de: 375 mg/m^2 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 (12 perfusões no total).

- Linfoma folicular recidivante/refratário

A dose recomendada de MabThera, utilizada como tratamento de manutenção em doentes com linfoma folicular recidivante/refratário, que tenham respondido ao tratamento de indução, é de: 375 mg/m^2 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 (8 perfusões no total).

Monoterapia

- Linfoma folicular recidivante/refratário

A dose recomendada de MabThera, em monoterapia, utilizada como terapêutica de indução em doentes adultos com linfoma folicular de grau III-IV que sejam quimiorresistentes ou que estejam na sua segunda ou subsequente recidiva após quimioterapia é de: 375 mg/m^2 de área de superfície corporal, administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, uma vez por semana, durante quatro semanas.

Para re-tratamento com MabThera em monoterapia em doentes que responderam a tratamento prévio com MabThera em monoterapia para linfoma folicular recidivante/refratário, a dose recomendada é de: 375 mg/m^2 de área de superfície corporal, administrada por perfusão intravenosa, uma vez por semana, durante quatro semanas (ver secção 5.1).

Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B em adultos

MabThera deve ser utilizado em associação com o regime de quimioterapia CHOP. A posologia recomendada é de 375 mg/m^2 de superfície corporal, administrado no 1 ° 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 MabThera 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 MabThera. Quando MabThera é administrado em associação com quimioterapia, devem aplicar-se as reduções de dose habituais para os medicamentos do regime de quimioterapia.

Leucemia linfocítica crónica

A dose recomendada de MabThera, em associação com quimioterapia, em doentes não tratados previamente e em recidiva/refratários é de 375 mg/m^2 de área de superfície corporal, administrada no dia 0 do primeiro ciclo de tratamento, seguida de 500 mg/m^2 de área de superfície corporal, administrada no dia 1 de cada ciclo subsequente, num total de 6 ciclos. A quimioterapia deve ser administrada após a perfusão de MabThera.

Artrite reumatoide

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

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

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

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

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

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

Indução da remissão em adultos
A dose recomendada de MabThera para a indução da terapêutica de remissão em doentes adultos com GPA e PAM é de 375 mg/m^2 de área de superfície corporal, administrada como uma perfusão intravenosa uma vez por semana, durante 4 semanas (total de 4 perfusões).

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

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

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

Pênfigo vulgar

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

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

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

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

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

Populações especiais

População pediátrica

Linfoma não-Hodgkin

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

A segurança e eficácia de MabThera em doentes pediátricos com ≥ 6 meses a < 18 anos de idade ainda não foi estabelecida em outras indicações além de LDGCB positivo para CD20, LB, LAB, LTB em estádio avançado, em doentes não tratados previamente.

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

Tabela 1 Posologia de administração de MabThera em doentes pediátricos com linfoma Non-Hodgkin

Ciclo	Dia de tratamento	Detalhes da administração
Pré-fase (COP)	Não é administrado MabThera	-
Ciclo de indução 1 (COPDAM1)	Dia -2 (corresponde ao dia 6 da pré-fase) 1ª Perfusão de MabThera	Durante o 1º ciclo de indução, é administrada prednisona como parte do esquema de quimioterapia, e deve ser administrada antes de MabThera.
	Dia 1 2ª Perfusão de MabThera	MabThera será administrado 48 horas após a primeira perfusão de MabThera.
Ciclo de indução 2 (COPDAM2)	Dia -2 3ª Perfusão de MabThera	No 2º ciclo de indução, não é administrada prednisona no momento da administração de MabThera.
	Dia 1 4ª Perfusão de MabThera	MabThera será administrado 48 horas após a terceira perfusão de MabThera.
Ciclo de consolidação 1 (CYM/CYVE)	Dia 1 5ª Perfusão de MabThera	Não é administrada prednisona no momento da administração de MabThera.
Ciclo de consolidação 2 (CYM/CYVE)	Dia 1 6ª Perfusão de MabThera	Não é administrada prednisona no momento da administração de MabThera.
Ciclo de manutenção 1 (M1)	Dia 25 a 28 do ciclo de consolidação 2 (CYVE) Não é administrado MabThera	Começa quando a contagem periférica tiver recuperado desde o ciclo de consolidação 2 (CYVE) com CAN> 1.0 x 10^9/l e plaquetas > 100 x 10^9/l
Ciclo de manutenção 2 (M2)	Dia 28 do ciclo de manutenção 1 (M1) Não é administrado MabThera	-
CAN = Contagem Absoluta de Neutrófilos; COP = Ciclofosfamida, Oncovin (vincristina), Prednisona; COPDAM = Ciclofosfamida, Oncovin (vincristina), Prednisolona, Adriamycin (doxorrubicina), Metotrexato; CYM = Citarabina (*CYtarabine*) (Aracytine, Ara-C), Metotrexato; CYVE = Citarabina (*CYtarabine*) (Aracytine, Ara-C), VEpósido (VP16)		

Tabela 2 Plano de Tratamento para doentes pediátricos com linfoma Non-Hodgkin: Quimioterapia concomitante com MabThera

Plano de Tratamento	Estádio do Doente	Detalhes da administração
Grupo B	Estádio III com níveis LDH elevados (> N x 2), Estádio IV SNC negativo	Pré-fase seguida de 4 ciclos: 2 ciclos de indução (COPADM) e HDMTX 3g/m^2 e 2 ciclos de consolidação (CYM)
Grupo C	Grupo C1: LAB SNC negativo, Estádio IV & LAB SNC positivo e LCR negativo	Pré-fase seguida de 6 ciclos: 2 ciclos de indução (COPADM) e HDMTX 8g/m², 2 ciclos de consolidação (CYVE) e 2 ciclos de manutenção (M1 e M2)
	Grupo C3: LAB LCR positivo, Estádio IV LCR positivo	
Os ciclos consecutivos devem ser administrados logo que a contagem sanguínea recupere e a condição do doente permita, exceto os ciclos de manutenção que são dados com intervalos de 28 dias		
LAB = Leucemia de Burkitt (leucemia aguda de células B maduras); LCR = Líquido cefalorraquidiano; SNC = Sistema Nervoso Central; HDMTX = Altas doses (*High-dose*) de Metotrexato; LDH = Lactato Desidrogenase		

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

Indução da remissão

A dose recomendada de MabThera para indução da terapêutica de remissão em doentes pediátricos com GPA ou PAM ativas e graves é de 375 mg/m^2 de área de superfície corporal, administrada como uma perfusão IV uma vez por semana, durante 4 semanas.

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

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

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

Modo de administração

A solução preparada de MabThera 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 2ª 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 taxa de perfusão inicial recomendada é de 50 mg/h; após os primeiros 30 minutos, esta pode ser aumentada gradualmente em aumentos de 50 mg/h a cada 30 minutos, até um máximo de 400 mg/h.

Perfusões subsequentes

Todas as indicações

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

Doentes pediátricos - Linfoma Non-Hodgkin

Primeira perfusão

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

Perfusões subsequentes

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

Apenas para a artrite reumatoide

Esquema alternativo mais rápido para as perfusões subsequentes

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

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

4.3 Contraindicações

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

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

Infeções ativas, graves (ver secção 4.4).

Doentes gravemente imunocomprometidos.

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

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

Infeções ativas, graves (ver secção 4.4).

Doentes gravemente imunocomprometidos.

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

RastreabilidadeDe modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registados.
Leucoencefalopatia multifocal progressiva

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

Têm sido notificados casos muito raros de LMP após o uso de MabThera. A intervalos regulares os doentes devem ser monitorizados relativamente a quaisquer sintomas ou sinais neurológicos, novos ou que se agravem, sugestivos de LMP. Se houver suspeita de LMP a administração deve ser suspensa até que seja excluída a LMP. O médico deve avaliar o doente para determinar se os sintomas são indicativos de disfunção neurológica, e 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 acompanhante ou cuidador acerca do seu tratamento, uma vez que estes podem notar sintomas que o doente não identifique.

Se um doente desenvolver LMP o tratamento com MabThera 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 MabThera pode conduzir a semelhante estabilização ou melhoria do resultado.

Linfoma não-Hodgkin e leucemia linfocítica crónica

Reações relacionadas com a perfusão
MabThera 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. Estas não estão

especificamente relacionadas com a via de administração de MabThera e podem ser observadas com ambas as formulações.

Foram notificadas reações relacionadas com a perfusão graves com desfecho fatal durante a utilização pós-comercialização da formulação intravenosa de MabThera. O seu início varia entre os 30 minutos a 2 horas após o início da primeira perfusão intravenosa de MabThera. 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 broncospasmo e hipoxia, além de febre, arrepios, calafrios, urticária e angioedema. Esta síndrome pode estar associada a algumas características da síndrome de lise tumoral tais como hiperuricemia, 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, devem ser tratados com extremo cuidado. Estes doentes devem ser rigorosamente monitorizados durante a primeira perfusão e deverá considerar-se a diminuição da velocidade de perfusão na primeira perfusão, ou a divisão da dose total em dois dias durante o primeiro ciclo e em qualquer dos ciclos subsequentes, caso a contagem dos linfócitos seja ainda $>25 \times 10^9$/l.

Em 77% dos doentes tratados com MabThera observaram-se reações adversas relacionadas com a perfusão de todos os tipos (incluindo a síndrome de libertação de citoquinas acompanhado de hipotensão e broncospasmo em 10% dos doentes) ver secção 4.8. Estes sintomas são geralmente reversíveis com a interrupção da perfusão de MabThera 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 citoquinas, 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 citoquinas 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 MabThera. Manifestações clínicas de anafilaxia podem parecer semelhantes a manifestações clínicas da síndrome de libertação de citoquinas (como acima descrito). Reações atribuídas a hipersensibilidade foram notificadas em menor número do que as reações atribuídas à libertação de citoquinas.

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 MabThera deverá ter-se em consideração a suspensão de fármacos anti-hipertensivos nas 12 horas anteriores à perfusão de MabThera.

Afeções cardíacas
Em doentes tratados com MabThera 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 cardiotóxica deverão ser monitorizados cuidadosamente.

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

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

Infeções
Durante a terapêutica com MabThera podem ocorrer infeções graves, incluindo infeções fatais (ver secção 4.8). MabThera 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 MabThera em doentes com história clínica de infeções crónicas ou recorrentes, ou em doentes cuja situação clínica subjacente os predispõe para infeções graves (ver secção 4.8).

Em doentes a receber MabThera, 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 MabThera 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 MabThera. 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 MabThera. 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 comercialização de MabThera 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 MabThera 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 MabThera para os doentes com LNH e na LCC, e a vacinação com vacinas com agentes virais vivos não é recomendada. Doentes tratados com MabThera 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 adultos com LNH recidivante de baixo grau, que receberam MabThera em monoterapia, apresentaram uma menor taxa de resposta à vacinação com o antigénio de anulação do tétano (16% vs. 81%) e com o neoantigénio *Keyhole Limpet Haemocyanin* (KLH) (4% vs. 76% quando avaliado quanto ao aumento do título de anticorpos >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 MabThera.

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 MabThera.

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

<u>Artrite reumatoide, granulomatose com poliangite (GPA), poliangite microscópica (PAM) e pênfigo vulgar</u>

Populações com artrite reumatoide não tratadas previamente com metotrexato (MTX)
A utilização de MabThera 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
MabThera está associado a reações relacionadas com a perfusão (RRP), que poderão estar relacionadas com a libertação de citoquinas e/ou outros mediadores químicos.

Foram notificadas RRP graves com desfecho fatal nos doentes com artrite reumatoide no período pós-comercialização. Na artrite reumatoide, a maioria dos acontecimentos relacionados com a perfusão notificados nos ensaios clínicos foram de gravidade ligeira a moderada. Os sintomas mais frequentes foram reações alérgicas como cefaleia, prurido, irritação da garganta, afrontamento, erupção cutânea, urticária, hipertensão e pirexia. Em geral, a proporção de doentes que desenvolveu uma qualquer reação à perfusão foi superior após a primeira perfusão do que após a segunda perfusão de qualquer ciclo de tratamento. A incidência de RRP diminuiu com os ciclos subsequentes (ver secção 4.8). As reações notificadas foram habitualmente reversíveis com a diminuição da velocidade de perfusão de MabThera ou a sua interrupção e a administração de um antipirético, um anti-histamínico e, ocasionalmente, oxigénio, uma solução salina intravenosa ou broncodilatadores e glucocorticoides, se necessário. Os doentes com patologia cardíaca pré-existente e os que desenvolveram anteriormente reações adversas cardiopulmonares devem ser cuidadosamente monitorizados. Dependendo da gravidade das RRP e das intervenções necessárias, MabThera deve ser interrompido temporariamente ou permanentemente. Na maioria dos casos, a perfusão pode ser reiniciada, reduzindo a velocidade em 50% (ex. 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 MabThera.

Não existem dados sobre a segurança de MabThera nos doentes com insuficiência cardíaca moderada (NYHA classe III) ou cardiopatia não controlada grave. Nos doentes tratados com MabThera, 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 MabThera e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados, durante a administração. Uma vez que pode

ocorrer hipotensão durante a perfusão de MabThera, deverá ser considerada a suspensão de fármacos anti-hipertensivos, nas 12 horas anteriores à perfusão de MabThera.

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

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

Infeções
Com base no mecanismo de ação de MabThera 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 MabThera (ver secção 5.1). Durante a terapêutica com MabThera podem ocorrer infeções graves, incluindo infeções fatais (ver secção 4.8). MabThera 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 MabThera 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 MabThera.

Os doentes que apresentarem sinais e sintomas de infeção após a terapêutica com MabThera devem ser avaliados de imediato e tratados adequadamente. Antes da administração de outro ciclo de tratamento de MabThera, 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 MabThera no tratamento da artrite reumatoide e de doenças autoimunes, incluindo Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) e vasculite.

Infeções por hepatite B
Em doentes com artrite reumatoide, GPA e PAM tratados com MabThera 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 MabThera. 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 MabThera. 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 MabThera, 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 seção 4.8). O tratamento deve ser descontinuado permanentemente caso ocorra um destes acontecimentos em que se suspeite estar relacionado com MabThera.

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

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

Doentes tratados com MabThera 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 MabThera 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 MabThera, comparáveis a doentes que apenas receberam metotrexato. Se for necessária vacinação sem agentes virais vivos durante o tratamento com MabThera, esta deve ser completada pelo menos 4 semanas antes do início do ciclo seguinte de MabThera.

Na experiência global de tratamentos repetidos com MabThera 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 MabThera 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 MabThera (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 MabThera, no entanto, se forem usados agentes biológicos e/ou DMARDs após a terapêutica com MabThera, os doentes devem ser cuidadosamente observados em relação ao aparecimento de sinais de infeção.

Neoplasia maligna
Os fármacos imunomoduladores podem aumentar o risco de neoplasia maligna. Tendo em conta a experiência limitada da utilização de MabThera 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.

Excipientes
Este medicamento contém 2,3 mmol (ou 52,6 mg) de sódio por frasco para injetáveis de 10 ml e 11,5 mmol (ou 263,2 mg) de sódio por frasco para injetáveis de 50 ml, equivalente a 2,6% (para o frasco para injetáveis de 10 ml) e 13,2% (para o frasco para injetáveis de 50 ml) da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Nos doentes com LLC, a administração concomitante de MabThera 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 MabThera.

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

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

Em doentes com artrite reumatoide, uma terapêutica subsequente com um DMARD biológico após MabThera foi administrada a 283 doentes. Nestes doentes, a taxa de infeções clinicamente relevantes durante o tratamento com MabThera 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 contracetivos eficazes durante o tratamento e nos 12 meses após o tratamento com MabThera.

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 MabThera. 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 MabThera durante a gravidez. Foram observados efeitos similares nos estudos em animais (ver secção 5.3). Por estas razões, MabThera 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 MabThera e nos 12 meses após o tratamento com MabThera.

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 MabThera na capacidade de conduzir e utilizar máquinas, embora a atividade farmacológica e as reações adversas notificadas até à data sugerirem que a influência de MabThera na capacidade de conduzir e utilizar máquinas é nula ou desprezável.

4.8 Efeitos indesejáveis

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

Sumário do perfil de segurança

O perfil de segurança global de MabThera 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 MabThera em monoterapia (como tratamento de indução ou tratamento de manutenção após tratamento de indução) ou em associação com quimioterapia.

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

Acontecimentos infeciosos (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 graves mais frequentemente notificadas ou observadas foram:

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

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

Lista tabulada das reações adversas

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

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

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

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raras	Muito raras	Desconhecida
Infeções e infestações	Infeções bacterianas, infeções virais, +bronquite	Sépsis, +pneumonia, + infeção febril, +herpes zóster, + infeção do trato respiratório, infeções fúngicas, infeções de etiologia desconhecida, +bronquite aguda, +sinusite, hepatite B[1]		Infeção viral grave[2] Pneumocystis jiroveci	LMP	
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[4], 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, +isquemia do miocárdio, bradicardia	Afeções cardíacas graves [4 e 6]	Insuficiência cardíaca [4 e 6]	

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raras	Muito raras	Desconhecida
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]	
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 musculosqueléticas 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			

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raras	Muito raras	Desconhecida
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 (≥ 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 MabThera [6] observado principalmente em doentes com condição cardíaca prévia e/ou quimioterapia cardiotóxica 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 MabThera comparativamente aos braços controlo: hematotoxicidade, infeção neutropénica, infeção do trato urinário, alterações sensoriais, pirexia.

Foram notificados sinais e sintomas sugestivos de reações relacionadas com a perfusão em mais de 50% dos doentes em ensaios clínicos, e foram observados predominantemente durante a primeira perfusão, geralmente na primeira ou segunda hora. Estes sintomas incluíram principalmente febre, arrepios e calafrios. Outros sintomas incluíram rubor, angioedema, broncospasmo, 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 multiorgânica, síndrome de lise tumoral, síndrome de libertação de citoquinas, insuficiência renal e insuficiência respiratória foram notificadas com uma frequência menor ou desconhecida. A incidência de reações relacionadas com a perfusão diminuiu substancialmente com perfusões subsequentes e é <1% dos doentes no oitavo ciclo de tratamento contendo MabThera.

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções
O MabThera 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 zóster, foram notificadas com uma incidência maior nos braços dos ensaios aleatorizados contendo MabThera. Foram notificadas infeções graves em cerca de 4% dos doentes tratados com MabThera em monoterapia. Frequências maiores de infeções globais, incluindo infeções de grau 3 ou 4, foram observadas durante a terapêutica de manutenção com MabThera 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 MabThera. A maioria dos doentes tinha recebido MabThera em associação com quimioterapia como parte do transplante de células estaminais hematopoiéticas. São exemplos destas infeções virais graves as infeções causadas por vírus herpes (Citomegalovírus, Vírus Varicela Zóster e Vírus Herpes Simplex), vírus JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)) 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 MabThera 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 MabThera 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 MabThera 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 MabThera 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 MabThera 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 MabThera 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 $1x10^9$/l entre o dia 24 e 42 após a última dose) ou ocorreu com um início tardio (definida como número de neutrófilos inferior a $1x10^9$/l 42 dias após a última dose em doentes sem neutropenia prolongada anterior ou que recuperaram antes do dia 42) após o tratamento com MabThera 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 MabThera. No estudo em primeira linha na LLC, os doentes em estádio 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 MabThera 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 MabThera 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 MabThera 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 MabThera comparativamente a <1% em observação. Em ensaios avaliando MabThera 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 MabThera 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 MabThera para tratamento do linfoma não-Hodgkin. Na maioria dos casos MabThera foi administrado com quimioterapia.

Níveis de IgG
Em ensaios clínicos para avaliação de MabThera 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 MabThera. No grupo de observação, os níveis medianos de IgG aumentaram subsequentemente para valores acima do LLN, mas permaneceram constantes no grupo MabThera. A proporção de doentes com níveis de IgG abaixo do LLN foi de cerca de 60% no grupo MabThera 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 MabThera que, em alguns casos, são graves e requerem a manutenção da terapêutica de substituição com imunoglobulina. As consequências da depleção prolongada das células B nos doentes pediátricos são desconhecidas.

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

Subpopulações de doentes -MabThera em monoterapia
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.

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

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

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

Sumário do perfil de segurança

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

Um total de 309 doentes pediátricos receberam MabThera e foram incluídos numa análise de segurança da população. Os doentes pediátricos aleatorizados para o braço de quimioterapia de LBM com MabThera, ou recrutados para a parte de braço único do estudo, receberam uma dose de 375 mg/m^2 de área de superfície corporal de MabThera e um total de 6 perfusões IV de MabThera (duas durante cada um dos dois ciclos de indução e uma durante cada um dos dois ciclos de consolidação do esquema de LBM).

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

Experiência na artrite reumatoide

Sumário do perfil de segurança

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

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

Os doentes receberam 2 x 1000 mg de MabThera, separados por um intervalo de duas semanas; em associação com o metotrexato (10-25 mg/semana). As perfusões de MabThera 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 reações adversas estão descritas na Tabela 4. As frequências são definidas como muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100 a <1/10), pouco frequentes (>1/1.000 a ≤1/100), e muito raras (≤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 MabThera 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 MabThera, a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) (ver secção 4.4) e a reação tipo doença do soro foram notificadas durante a experiência pós-comercialização.

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

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras
Infeções e infestações	Infeção do trato respiratório superior, infeções do trato urinário	bronquite, sinusite, gastroenterite, tinha 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 **Perturbações gerais e alterações no local de administração**	[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, broncospasmo, síbilo, edema da laringe, edema angioneurótico, prurido generalizado, anafilaxia, reação anafilactóide)		
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			

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Alopecia			Necrólise Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson[5]
Afeções Musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia / Dor musculosquelética, 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.

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 MabThera foi superior durante os primeiros 6 meses e diminuiu posteriormente. Isto é principalmente representado pelas reações relacionadas com a perfusão (mais frequentes durante o primeiro ciclo de tratamento), exacerbação da AR e infeções, as quais foram todas mais frequentes nos primeiros 6 meses de tratamento.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações relacionadas com a perfusão
As RAMs mais frequentes após a administração de MabThera nos estudos clínicos foram as RRP (ver Tabela 4). Dos 3189 doentes tratados com MabThera, 1135 (36%) desenvolveram pelo menos uma RRP com 733/3189 (23%) dos doentes a desenvolver uma RRP após a primeira perfusão da primeira exposição a MabThera. A incidência das RRP diminuiu nas perfusões subsequentes. Nos ensaios clínicos, menos de 1% (17/3189) dos doentes desenvolveram uma RRP grave. Não ocorreram RRP de grau 4 CTC e mortes devido a RRP nos ensaios clínicos. A proporção de acontecimentos de grau 3 CTC e de RRP que levaram à descontinuação, diminuiu por ciclo e foram raras a partir do ciclo 3. A pré-medicação com glucocorticoide por via intravenosa reduziu significativamente a incidência e a gravidade das RRP (ver secções 4.2 e 4.4). Foram notificadas RRP graves com desfecho fatal no período pós-comercialização.

Num ensaio clínico em doentes com artrite reumatoide concebido para avaliar a segurança de uma perfusão mais rápida de MabThera, 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 MabThera em 2h. Os doentes com antecedentes de reação à perfusão grave com uma terapêutica biológica para a AR não foram incluídos. A incidência, tipos e gravidade das RRP foram consistentes com as observadas historicamente. Não se verificaram RRP graves.

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

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

Foram notificados casos de reativação de hepatite B em doentes com linfoma não-Hodgkin em tratamento com MabThera em associação com quimioterapia citotóxica (ver linfoma não-Hodgkin). A reativação da infeção por hepatite B foi também notificada muito raramente em doentes com AR em tratamento com MabThera (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 MabThera comparativamente com 1,3 por 100 doentes-ano nos doentes tratados com placebo. As proporções de doentes que desenvolveram reações cardíacas (todos 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 MabThera, a maioria dos quais foram transitórios e de severidade ligeira a moderada. A neutropenia pode ocorrer vários meses após a administração de MabThera (ver secção 4.4).

Nos períodos controlados com placebo dos ensaios clínicos, 0,94% (13/1382) dos doentes tratados com MabThera 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 MabThera. 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 MabThera que, em alguns casos, são graves e requerem a manutenção da terapêutica de substituição com imunoglobulina. As consequências da depleção prolongada das células B nos doentes pediátricos são desconhecidas.

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

Indução da remissão em adultos (Estudo GPA/PAM 1)
No Estudo GPA/PAM 1, 99 doentes adultos foram tratados para indução da remissão da GPA e da PAM com MabThera (375 mg/m^2, uma vez por semana, durante 4 semanas) e glucocorticoides (*ver secção 5.1*).

As RAMs descritas na Tabela 5 incluem todos os acontecimentos adversos que ocorreram com uma incidência ≥ 5% no grupo MabThera e com uma frequência superior à do grupo do comparador.

Tabela 5 Reações adversas que ocorreram aos 6 meses em ≥ 5% dos doentes adultos tratados com MabThera no estudo GPA/ PAM 1, e com uma frequência superior ao grupo comparador.

Classe de sistemas de órgãos MedDRA **Reação adversa**	**Rituximab** **(n=99)**
Infeções e infestações	
Infeção do trato urinário	7%
Bronquite	5%
Herpes zóster	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%

Classe de sistemas de órgãos MedDRA Reação adversa	Rituximab (n=99)
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 musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Espasmos musculares	18%
Artralgia	15%
Dorsalgia	10%
Fraqueza muscular	5%
Dor musculosquelética	5%
Dor nas extremidades	5%
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Edema periférico	16%
Exames complementares de diagnóstico	
Hemoglobina diminuída	6%

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

Tabela 6 Reações adversas que ocorreram em ≥ 5% dos doentes adultos tratados com MabThera no Estudo GPA/ PAM 2 e com uma frequência superior à do grupo do comparador

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA Reações adversas	Rituximab (n=57)
Infeções e infestações	
Bronquite	14%
Rinite	5%
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Dispneia	9%
Doenças gastrointestinais	
Diarreia	7%
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pirexia	9%
Síndrome gripal	5%
Edema periférico	5%
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Reações relacionadas com a perfusão[1]	12%

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

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

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

Seguimento a longo termo (Estudo GPA/PAM 3)

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

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

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

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

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações relacionadas com a perfusão
No Estudo GPA/PAM 1 (estudo de indução de remissão em adultos), as RRP foram definidas como qualquer acontecimento adverso que ocorresse até 24 horas após a perfusão e considerado relacionado com a perfusão pelos investigadores na população de segurança. Dos 99 doentes tratados com MabThera, 12 (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. MabThera foi administrado em associação com glucocorticoides por via intravenosa, o que pode reduzir a incidência e gravidade destes acontecimentos.

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

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

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

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

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

As infeções mais comuns no período total foram: infeções do trato respiratório superior (ITRS) (48%), gripe (24%), conjuntivite (20%), nasofaringite (20%), infeções do trato respiratório inferior (16%), sinusite (16%), ITRS virais (16%), infeções auditivas (12%), gastroenterites (12%), faringites (12%),

infeções do trato urinário (12%). Foram notificadas infeções graves em 7 doentes (28%), e incluíram: gripe (2 doentes [8%]) e infeções do trato respiratório inferior (2 doentes [8%]), como as mais frequentemente notificadas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Neutropenia
No Estudo GPA/PAM 1, 24% dos doentes do grupo de MabThera (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 MabThera.

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

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

Experiência de pênfigo vulgar

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

O perfil de segurança de MabThera em associação com doses baixas de glucocorticóides de curta duração no tratamento de doentes com pênfigo vulgar foi estudado num estudo de fase 3 aberto, multicêntrico, controlado, aleatorizado, em doentes com pênfigo que incluiu 38 doentes com pênfigo vulgar (PV) aleatorizados para o grupo de MabThera (Estudo PV 1). Os doentes aleatorizados para o grupo de MabThera receberam uma dose inicial de 1000 mg IV no Dia 1 do estudo e uma segunda dose de 1000 mg IV no Dia 15 do estudo. Foram administradas doses de manutenção de 500 mg IV aos 12 e 18 meses. Os doentes podiam receber 1000 mg IV no momento da recidiva (ver secção 5.1). No estudo PV 2, um estudo multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, duplamente fictício, com comparador ativo que avaliou a eficácia e segurança de MabThera em comparação com micofenolato de mofetil (MMF) em doentes com PV moderada a grave que necessitavam de corticosteroides orais, 67 doentes com PV receberam tratamento com MabThera (inicialmente 1000 mg IV no Dia 1 do Estudo, e uma segunda dose de 1000 mg IV no Dia 15 do Estudo, repetida às 24 e 26 semanas) durante até 52 semanas (ver secção 5.1)

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

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

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

Tabela 7 Reações adversas nos doentes com pênfigo vulgar tratados com MabThera no Estudo PV 1 (até ao Mês 24) e no Estudo PV 2 (até à Semana 52)

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA	Muito frequentes	Frequentes
Infeções e Infestações	Infeção do trato respiratório superior	Infeção pelo vírus do herpes Herpes zoster Herpes oral Conjuntivite Nasofaringite Candidíase oral Infeção do trato urinário
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)		Papiloma cutâneo
Perturbações do foro psiquiátrico	Perturbação depressiva persistente	Depressão major Irritabilidade
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Tonturas
Cardiopatias		Taquicardia
Perturbações Gastrointestinais		Dor abdominal superior
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia	Prurido Urticaria Afeções da pele
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dor musculosquelética Artralgia Dorsalgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga Astenia Pirexia
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Reações relacionadas com a perfusão*	

* As reações relacionadas com a perfusão no Estudo PV 1 incluíram sintomas recolhidos na consulta agendada após cada perfusão e acontecimentos adversos ocorridos no dia ou um dia após a perfusão. Os sintomas mais comuns de reações relacionadas com a perfusão/termos preferidos para o Estudo PV 1 incluíram dores de cabeça, calafrios, pressão arterial elevada, náuseas, astenia e dor.

Os sintomas mais comuns de reações relacionadas com a perfusão/termos preferidos para o Estudo PV 2 foram dispneia, eritema, hiperidrose, rubor/afrontamentos, hipotensão/pressão arterial baixa e erupção cutânea/erupção cutânea pruriginosa.

Descrição de reações adversas selecionadas

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

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

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

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

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através 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 MabThera dos ensaios clínicos nos seres humanos. A dose intravenosa mais elevada de MabThera testada até à data nos seres humanos é de 5000 mg (2250 mg/m^2), 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 MabThera no período pós-comercialização. Não foram notificados acontecimentos adversos em três casos. Os dois acontecimentos notificados foram sintomas gripais com uma dose de 1,8 g de rituximab e insuficiência respiratória fatal com uma dose de 2 g de rituximab.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: Agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01X C02

O rituximab liga-se especificamente ao antigénio transmembranar, CD20, uma fosfoproteína não-glicosilada, localizada nos linfócitos B maduros e nos linfócitos pré-B. O antigénio 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 antigénio não se internaliza pela ligação aos anticorpos, nem se desprende da superfície celular. O CD20 não circula no plasma sob a forma de antigénio livre, pelo que não compete para a ligação aos anticorpos.

O domínio Fab do rituximab liga-se ao antigénio 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 antigénio 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 MabThera. Nos doentes tratados devido a tumores hematológicos, a recuperação das células B iniciou-se 6 meses após o tratamento e geralmente atingiu o valor normal dentro de 12 meses após a conclusão do tratamento, embora nalguns doentes possa demorar mais (até um tempo de recuperação mediano de 23 meses após a terapia de indução). Nos doentes com artrite reumatoide, após duas perfusões de 1000 mg de MabThera com um intervalo de 14 dias, foi observada a depleção imediata das células B periféricas. A contagem das células B periféricas começou a aumentar a partir da semana 24 e a repopulação foi observada na semana 40, na maioria doentes, quer tenham recebido MabThera em monoterapia ou em associação com o metotrexato. Uma pequena proporção de doentes apresentou uma depleção prolongada das células B periféricas que durou 2 ou mais anos após a última dose de MabThera. Nos doentes com GPA ou PAM, o número das células B sanguíneas periféricas diminuiu para <10 células/µl após duas perfusões semanais de 375 mg/m^2 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 e na leucemia linfocítica crónica

Linfoma folicular

Monoterapia

Tratamento inicial, 4 doses, uma dose uma vez por semana
No estudo clínico fundamental, 166 doentes com LNH das células B folicular ou de baixo grau, recidivante ou resistente à quimioterapia, receberam 375 mg/m^2 de MabThera, sob a forma de perfusão intravenosa, uma vez por semana, durante quatro semanas. A taxa de resposta global (TRG) na população "intent to treat" (ITT) foi de 48% ($IC_{95\%}$ 41%-56%), sendo a taxa de resposta completa (RC) de 6% e a taxa de resposta parcial (RP) de 42%. O valor mediano do tempo decorrido até progressão (TDP), projetado, nos doentes que apresentaram resposta favorável foi de 13,0 meses. Numa análise dos subgrupos, a TRG foi superior em doentes com subtipos histológicos B, C e D da *International Working Formulation* (IWF) relativamente aos doentes com subtipo A de IWF (58% vs. 12%), superior em doentes cuja lesão mais extensa apresentava diâmetro máximo < 5 cm vs. > 7 cm (53% vs. 38%) e superior em doentes em recidiva sensíveis à quimioterapia relativamente aos doentes em recidiva resistentes (definida como uma duração da resposta < 3 meses) à quimioterapia (50% vs. 22%). A TRG em doentes 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 MabThera. 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/m^2 de MabThera por perfusão intravenosa, uma vez por semana. A TRG foi de 57% [Intervalo de Confiança (IC) 95%; 41%-73%; RC 14%, RP 43%], com um valor mediano de TDP, projetado, nos doentes que apresentaram resposta favorável, de 19,4 meses (intervalo de 5,3 a 38,9 meses).

Tratamento inicial, doença volumosa, 4 doses, uma dose uma vez por semana
Nos dados agrupados de três ensaios clínicos, 39 doentes com LNH das células B folicular ou de baixo grau, com doença volumosa (lesões individuais de diâmetro ≥ 10 cm), recidivante ou resistente à quimioterapia, receberam quatro vezes 375 mg/m^2 de MabThera por perfusão intravenosa, uma vez por semana. A TRG foi de 36% ($IC_{95\%}$ 21%-51%; RC 3%, RP 33%), com um valor mediano de TDP, 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 MabThera, foram tratados, novamente, 4 vezes com 375 mg/m^2 de MabThera por perfusão intravenosa, uma vez por semana. Três dos doentes haviam recebido, previamente ao seu envolvimento no ensaio, 2 ciclos de tratamento com MabThera, 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% ($ICI_{95\%}$ 26%-51%; RC 10%, RP 28%), com um valor de TDP mediano, projetado, nos doentes que apresentaram resposta favorável, de 17,8 meses (intervalo de 5,4-26,6). Relativamente ao TDP, estes resultados são melhores do que os obtidos após o primeiro ciclo de tratamento com MabThera (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/m^2 de ciclofosfamida, 1,4 mg/m^2 de vincristina até um máximo de 2 mg no dia 1 e 40 mg/m^2/dia de prednisolona, nos dias 1-5) de 3 em 3 semanas, durante oito ciclos, ou 375 mg/m^2 de MabThera em associação com CVP (R-CVP). MabThera 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 MabThera em associação com um regime de quimioterapia diferente do CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferão-α) também demonstraram melhorias significativas nas taxas de resposta, nos parâmetros dependentes do tempo, bem como na sobrevivência global. Os resultados dos quatro estudos são sumarizados na Tabela 8.

Tabela 8 Resumo dos resultados relevantes de quatro estudos de fase III, aleatorizados, para avaliação do benefício de MabThera 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, prospetivo, aberto, multicêntrico e internacional, 1193 doentes com linfoma folicular avançado, não tratado previamente, receberam terapêutica de indução com R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) ou R-FCM (n=44), de acordo com a escolha do investigador. Um total de 1078 doentes responderam à terapêutica de indução, dos quais 1018 foram aleatorizados para terapêutica de manutenção com MabThera (n=505) ou observação (n=513). Os dois grupos de tratamento estavam bem equilibrados relativamente às características basais e estádio da doença. O tratamento de manutenção com MabThera consistiu numa perfusão única de MabThera de 375 mg/m^2 de área de superfície corporal, administrada cada 2 meses, até à progressão da doença ou por um período máximo de dois anos.

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

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

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

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

	Análise primária (mediana de seguimento: 25 meses)		**Análise final (mediana de seguimento: 9,0 anos)**	
	Observação N=513	**MabThera N=505**	**Observação N=513**	**MabThera N=505**
Eficácia primária				
Sobrevivência livre de progressão (mediana)	NE	NE	4,06 anos	10,49 anos
Valor de p log-rank	<0,0001		<0,0001	
Hazard ratio (IC 95%)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
Redução do risco	50%		39%	
Eficácia secundária				
Sobrevivência global (mediana)	NE	NE	NE	NE
Valor de p log-rank	0,7246		0,7948	
Hazard ratio (IC 95%)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
Redução do risco	11%		-6%	
Sobrevivência livre de eventos (mediana)	38 meses	NE	4,04 anos	9,25 anos
Valor de p log-rank	<0,0001		<0,0001	
Hazard ratio (IC 95%)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
Redução do risco	46%		36%	
TNLT (mediana)	NE	NE	6,11 anos	NE
Valor de p log-rank	0,0003		<0,0001	
Hazard ratio (IC 95%)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
Redução do risco	39%		34%	
TNCT (mediana)	NE	NE	9,32 anos	NE
Valor de p log-rank	0,0011		0,0004	
Hazard ratio (IC 95%)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
Redução do risco	40%		39%	
Taxa de resposta global*	55%	74%	61%	79%
Valor de p do teste do qui-quadrado	<0,0001		<0,0001	
Odds ratio (IC 95%)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Taxa de resposta completa (CR/CRu)*	48%	67%	53%	67%
Valor de p do teste do qui-quadrado	<0,0001		<0,0001	
Odds ratio (IC 95%)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

* no final da manutenção/observação; resultados da análise final baseiam-se na mediana de seguimento de 73 meses.
NE: não possível de estimar no momento do cut off clínico, TNCT: tempo até nova quimioterapia; TNLT: tempo até novo tratamento anti-linfoma.

O tratamento de manutenção com MabThera proporcionou benefícios consistentes em todos os subgrupos predefinidos testados: género (masculino, feminino), idade (< 60 anos, >= 60 anos), classificação FLIPI (<=1, 2 ou >=3), terapêutica de indução (R-CHOP, R-CVP ou R-FCM), e independentemente da qualidade da resposta ao tratamento de indução (CR, CRu ou PR). As análises

exploratórias do benefício do tratamento de manutenção demonstraram um efeito menos pronunciado nos doentes idosos (> 70 anos de idade). No entanto, os tamanhos da amostra eram pequenos.

Linfoma folicular refratário/recidivante

Num ensaio clínico de fase III, prospetivo, aberto, multicêntrico e internacional, 465 doentes com linfoma folicular refratário/recidivante foram aleatorizados, na primeira fase, para receber terapêutica de indução com CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisolona; n=231) ou MabThera mais CHOP (R-CHOP, n=234). Os dois grupos de tratamento estavam bem equilibrados relativamente às características basais e ao estádio 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 MabThera (n=167) ou para observação (n=167). O tratamento de manutenção com MabThera consistiu numa perfusão única de MabThera 375 mg/m^2 de superfície corporal, administrada de 3 em 3 meses, até à progressão da doença, ou pelo período máximo de dois anos.

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

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

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

[1)] As estimativas foram calculadas pela probabilidade de risco
[2)] Última resposta tumoral de acordo com a avaliação do investigador. O teste estatístico "primário" para "resposta" foi o teste de tendência para a CR versus PR versus não-resposta (p < 0,0001)
Abreviaturas: NA: não disponível; ORR: taxa de resposta global; CR: resposta completa; PR: resposta parcial

Para os doentes aleatorizados na fase de manutenção do ensaio clínico, a mediana do tempo de observação foi de 28 meses a partir da aleatorização para a manutenção. O tratamento de manutenção com MabThera 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 MabThera 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 MabThera, 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 MabThera vs. 57% no grupo em observação. A análise da sobrevivência global confirmou o benefício significativo da manutenção com MabThera sobre a observação (p=0,0039 teste *log-rank*). O tratamento de manutenção com MabThera reduziu o risco de morte em 56% (IC 95%; 22%-75%).

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

Objetivo de Eficácia	Estimativa Kaplan-Meier da mediana do tempo até um acontecimento (Meses)			Redução do Risco
	Observação (N = 167)	MabThera (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 MabThera foi confirmado em todos os subgrupos analisados, independentemente do regime de indução (CHOP ou R-CHOP) ou da qualidade da resposta ao tratamento de indução (CR ou PR) (Tabela 11). O tratamento de manutenção com MabThera 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 MabThera 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 em adultos

Num ensaio randomizado, aberto, um total de 399 doentes idosos (com idades entre os 60 e 80 anos) com linfoma difuso de grandes células B, não tratados previamente, receberam o regime CHOP convencional (750 mg/m^2 de ciclofosfamida, 50 mg/m^2 de doxorrubicina, 1,4 mg/m^2 de vincristina até um máximo de 2 mg no dia 1 e 40 mg/m^2/dia de prednisona, nos dias 1-5), de 3 em 3 semanas, durante oito ciclos, ou 375 mg/m^2 de MabThera mais CHOP (R-CHOP). MabThera 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 estádio 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, estádio 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 a anticorpos anti-fármaco (ADA), 1,1% foi positivo (4 doentes).

Leucemia linfocítica crónica

Em dois ensaios aleatorizados, abertos, um total de 817 doentes com LLC, não tratados previamente e 552 doentes com LLC recidivante/refratária, foram distribuídos para receber quimioterapia FC (25 mg/m^2 fludarabina, 250 mg/m^2 ciclofosfamida, nos dias 1-3) cada 4 semanas durante 6 ciclos ou MabThera em associação com FC (R-FC). MabThera foi administrado numa dose de 375 mg/m^2 durante o primeiro ciclo um dia antes da quimioterapia e numa dose de 500 mg/m^2 no dia 1 de cada ciclo de tratamento subsequente. Os doentes eram excluídos do estudo na LLC recidivante/refratária se tivessem sido previamente tratados com anticorpos monoclonais ou caso fossem refratários (definido como falência em atingir a remissão parcial por pelo menos 6 meses) à fludarabina ou a qualquer análogo nucleósido. Um total de 810 doentes (403 R-FC, 407 FC) no estudo em primeira linha (Tabela 12a e Tabela 12b) e 552 doentes (276 R-FC, 276 FC) no estudo da LLC recidivante/ refratária (Tabela 13) foram analisados quanto à eficácia.

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

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

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

Taxa de resposta e taxas CR analisadas através do teste Qui-quadrado. NR: não atingido; N.A. não aplicável
*: apenas aplicável a doentes que atinjam CR, nPR, PR
**: apenas aplicável a doentes que atinjam CR

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

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

IC: Intervalo de confiança

No estudo da LLC recidivante/refratária, a mediana de sobrevivência livre de progressão (objetivo primário) foi de 30,6 meses no grupo R-FC e 20,6 meses no grupo FC (p=0,0002; teste *log-rank*). O benefício em termos de PFS foi observado em quase todos os subgrupos de doentes analisados de acordo com o risco de doença no início. Foi observada uma ligeira, mas não significativa melhoria, na sobrevivência global do braço R-FC comparativamente ao braço FC.

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

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

Taxa de resposta e taxas CR analisadas através do teste Qui-quadrado.
*: apenas aplicável a doentes que atinjam CR, nPR, PR; NR: não atingido; N.A.: não aplicável
**: apenas aplicável a doentes que atinjam CR;

Os resultados de outros estudos que suportam a utilização de MabThera em associação com outros regimes de quimioterapia (incluindo CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustina e cladribina) para o tratamento de doentes com LLC não tratados previamente e/ou recidivante/refratária, também demonstraram elevadas taxas de resposta global com benefício em termos de taxas de PFS, embora com toxicidade modestamente superior (especialmente mielotoxicidade). Estes estudos suportam a utilização de MabThera com qualquer quimioterapia.
Dados de aproximadamente 180 doentes tratados previamente com MabThera demonstraram benefício clínico (incluindo CR) e suportam a repetição do tratamento com MabThera.

<u>População pediátrica</u>

Um estudo multicêntrico, aberto, aleatorizado de quimioterapia de Linfomas B Malignos (LBM) (corticosteroides, vincristina, ciclofosfamida, altas doses de metotrexato, citarabina, doxorrubicina, etóposido e terapêutica intratecal farmacológica tripla [metotrexato / citarabina / corticosteroides]) isolada ou em associação com MabThera foi realizado em doentes pediátricos com LDGCB positivo para CD20 / LB / LAB / LTB em estádio avançado, não tratados previamente. Estádio avançado é definido como Estádio III com níveis elevados de LDH ("B-high"), [LDH > dobro do limite superior institucional dos valores normais de um adulto (> Nx2)] ou qualquer estádio IV ou LAB. Os doentes foram aleatorizados para receber ou quimioterapia LBM ou 6 perfusões IV de MabThera numa dose de 375 mg/m^2 de área de superfície corporal em associação com quimioterapia LBM (duas durante cada um dos dois ciclos de indução e uma durante cada um dos dois ciclos de consolidação) de acordo com o esquema LBM. Um total de 328 doentes aleatorizados foram incluídos na análise de eficácia, dos quais um doente com menos de 3 anos de idade recebeu MabThera em associação com quimioterapia LBM.

Os dois braços de tratamento, LBM (quimioterapia LBM) e R-LBM (quimioterapia LBM com MabThera) foram bem equilibrados quanto às características no início do estudo. Os doentes tinham uma mediana de idades de 7 e 8 anos nos braços LBM e R-LBM, respetivamente. Aproximadamente

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

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

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

Tabela 14: Resumo dos Resultados Primários de Eficácia (População ITT)

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

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

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com MabThera em todos os sub-grupos da população pediátrica com linfoma folicular e LLC,

e na população pediátrica desde o nascimento a < 6 meses de idade com linfoma difuso de grandes células B positivo para CD20. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

Experiência clínica na artrite reumatoide

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

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

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

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

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

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

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

† Resultado na semana 24
Diferença significativa de placebo + MTX no ponto de tempo primário: ***p ≤0,0001

Todos os doentes dos ensaios clínicos tratados com MabThera em associação com metotrexato apresentaram uma redução significativamente superior no índice de atividade da doença (DAS28), em

relação aos doentes tratados com metotrexato isolado (Tabela 15). Da mesma forma, em todos os ensaios clínicos foi atingida uma resposta *European League Against Rheumatism* (EULAR) boa a moderada por um número significativamente maior de doentes tratados com MabThera e metotrexato, em comparação com os doentes tratados com metotrexato em monoterapia (Tabela 15).

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

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

Tabela 16 Resultados radiográficos a 1 ano (população mITT)

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

150 doentes inicialmente aleatorizados para placebo + MTX no ensaio clínico 1 receberam pelo menos 1 ciclo de RTX + MTX por um ano
* p <0,05, ** p < 0,001. Abreviatura: NS, não significativo

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

Resultados sobre a qualidade de vida e função física
Foi observada uma redução significativa nas pontuações do índice de incapacidade (HAQ-DI) e de fadiga (FACIT-Fadiga) nos doentes tratados com MabThera em comparação com os doentes tratados com metotrexato isolado. As proporções de doentes tratados com MabThera que demonstraram uma diferença clínica com significado estatístico (MCID) no HAQ-DI (definido como uma diminuição da pontuação individual total > 0,22) foi também superior do que nos doentes tratados com metotrexato isolado (Tabela 17).

Foi também demonstrada melhoria significativa na qualidade de vida relacionada com a saúde com melhoria significativa na pontuação da saúde física (PHS) e na pontuação da saúde mental (MHS) do

SF-36. Adicionalmente, uma proporção de doentes significativamente superior atingiu MCIDs nestas pontuações (Tabela 17).

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

Resultado†	Placebo + MTX	MabThera + MTX *(2 x 1000 mg)*
	n= 201	n= 298
Variação média no HAQ-DI	0,1	-0,4***
% HAQ-DI MCID	20%	51%
Variação média no FACIT-T	-0,5	-9,1***
	n=197	n=294
Variação média no SF-36 PHS	0,9	5,8***
% SF-36 PHS MCID	13%	48%***
Variação média no SF-36 MHS	1,3	4,7**
% SF-36 MHS MCID	20%	38%*

† Resultado na 24ª semana
Diferença significativa do placebo no ponto de tempo primário: * p < 0,05, **p < 0,001 ***p ≤ 0,0001
MCID HAQ-DI ≥0,22, MCID SF-36 PHS >5,42, MCID SF-36 MHS >6,33

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

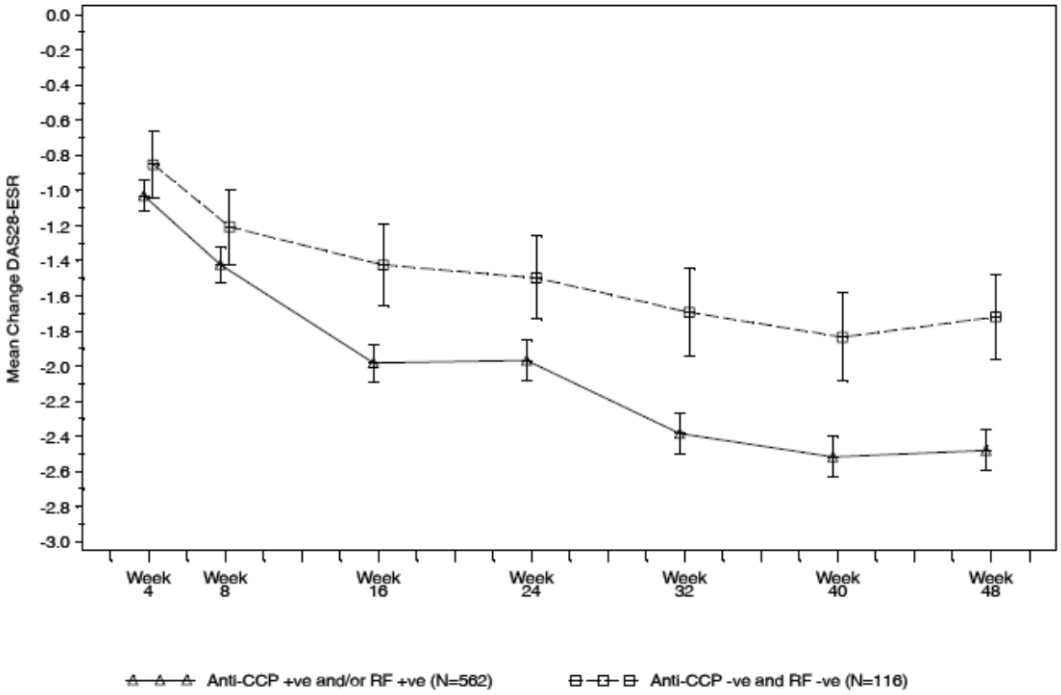
Os resultados de eficácia em doentes tratados com MabThera foram analisados tendo em conta a positividade ou não destes auto-anticorpos, antes do início do tratamento. Na semana 24, os doentes seropositivos para o FR e/ou anti-CCP na linha basal, tiveram uma probabilidade significativamente maior de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

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

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

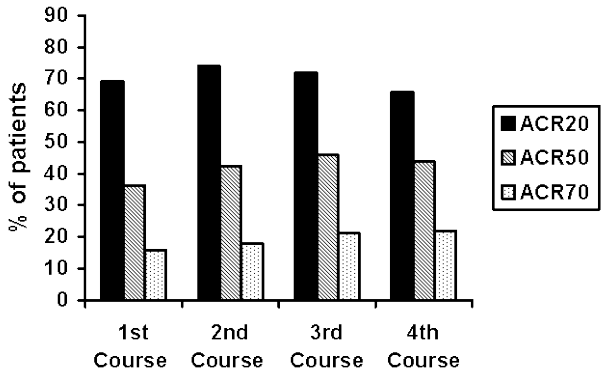
Os níveis de significância foram definidos como *$p<0,05$, **$p<0,001$, ***$p<0,0001$.

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



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

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



<u>*Observação laboratorial clínica*</u>

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

População pediátrica

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

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

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

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

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

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

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

	MabThera (n=99)	**Ciclofosfamida (n=98)**	**Diferença do tratamento (MabThera-Ciclofosfamida)**
Taxa	63,6%	53,1%	10,6% IC 95,1%[b] (-3,2%, 24,3%) [a]

- IC = Intervalo de confiança.
- * Imputação por pior cenário

[a] A não inferioridade foi demonstrada uma vez que o limite inferior (-3,2%) foi superior ao limite de não inferioridade pré-determinado (−20%).
[b] O nível de confiança de 95,1% reflete um alfa 0,001 adicional a considerar na análise de eficácia interina.

Tabela 20 Remissão completa aos 6 meses por status da doença

	MabThera	Ciclofosfamida	Diferença (IC 95%)
Todos os doentes **Recentemente diagnosticados** **Recidivantes**	n=99 n=48 n=51	n=98 n=48 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 MabThera, 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. Aos 12 meses e aos 18 meses, foram observadas 8 recidivas no grupo MabThera comparativamente com 4 no grupo ciclofosfamida.

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

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

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

Todos os doentes foram acompanhados até ao 28º mês (10 ou 6 meses, respetivamente, após a última dose de perfusão de MabThera ou azatioprina). A profilaxia da pneumonia por Pneumocystis jirovecii

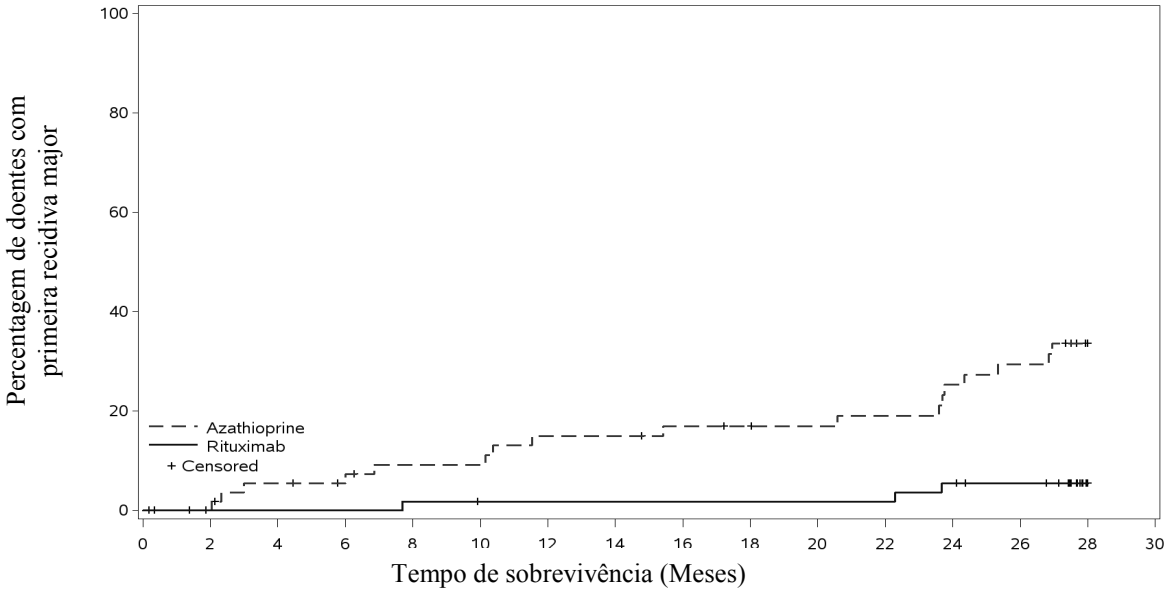
foi necessária para todos os doentes com contagens de linfócitos-T CD4+ inferiores a 250 por milímetro cúbico.

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

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

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

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



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

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

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

População pediátrica

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

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

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

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

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

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

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

Tratamento de seguimento
Durante o período total do estudo, os doentes receberam entre 4 a 28 perfusões de MabThera (até 4,5 anos [53,8 meses]). Os doentes receberam até 375 mg/m^2 x 4 de MabThera, aproximadamente a cada 6 meses de acordo com a decisão do investigador. No total, 17 dos 25 doentes (68%) receberam tratamento adicional com rituximab aos 6 meses ou depois até o encerramento do estudo, 14 desses 17 doentes receberam tratamento adicional com rituximab entre os 6 meses e os 18 meses.

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

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

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

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

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

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

Experiência clínica em pênfigo vulgar

Estudo PV 1 (Estudo ML22196)
A eficácia e segurança de MabThera em associação com doses baixas de terapêuticas com glucocorticoides (prednisona) de curta duração, foram avaliadas em doentes recentemente diagnosticados com pênfigo moderado a grave (74 com pênfigo vulgar [PV] e 16 com pênfigo foliáceo [PF]) num estudo aberto, multicêntrico, controlado e aleatorizado. Os doentes tinham entre 19 e 79 anos de idade e não tinham recebido terapêuticas anteriores para pênfigo. Na população com PV, 5 (13%) doentes no grupo MabThera e 3 (8%) doentes no grupo padrão de prednisona tinham doença moderada e 33 (87%) doentes no grupo de MabThera e 33 (92%) doentes no grupo de dose padrão de prednisona tinham doença grave, de acordo com a gravidade da doença definida pelos critérios de *Harman*.

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

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

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

Resultados do Estudo PV 1

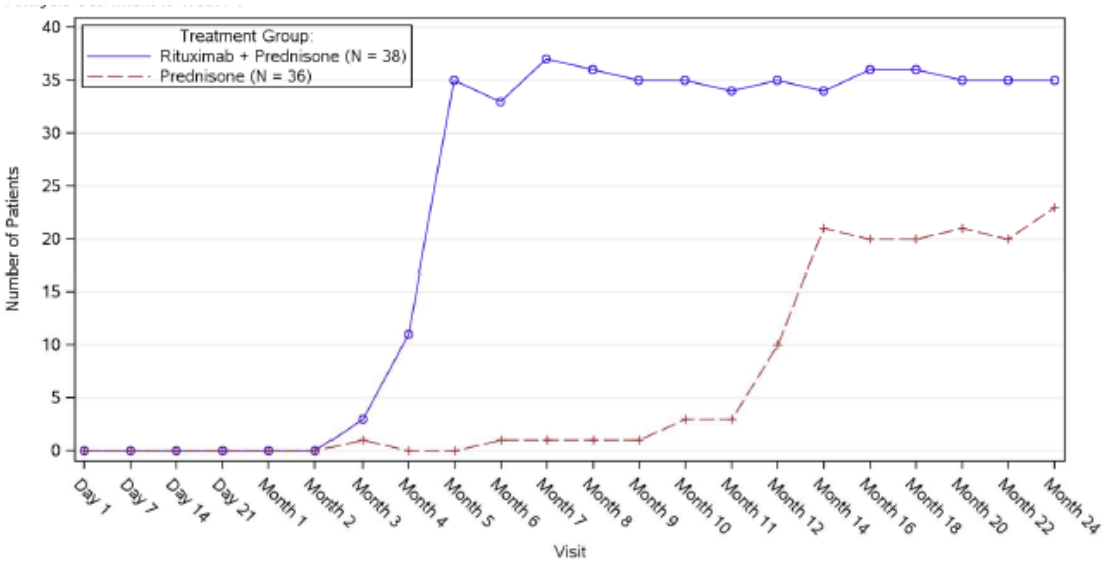
O estudo mostrou resultados estatisticamente significativos de MabThera e doses baixas de prednisona em relação à dose padrão de prednisona ao atingir CRoff ≥ 2 meses aos 24 meses em doentes com PV (ver Tabela 22).

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

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

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

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



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

Estudo PV 2 (Estudo WA29330)

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

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

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

Resultados do Estudo PV 2
O estudo demonstrou a superioridade de MabThera em comparação com MMF em associação com uma diminuição gradual de corticosteroides orais na obtenção de CRoff de corticosteroides ≥ 16 semanas às 52 semanas, em doentes com PV (Tabela 23). A maioria dos doentes da população mITT eram recém-diagnosticados (74%) e 26% dos doentes tinham doença estabelecida (duração da doença ≥ 6 meses e a receber tratamento anterior para PV).

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Linfoma não-Hodgkin em adultos

Com base numa análise farmacocinética populacional envolvendo 298 doentes com LNH que receberam uma perfusão única ou perfusões múltiplas de MabThera, em monoterapia ou em associação com regime CHOP (as doses de MabThera administradas variaram entre 100 e 500 mg/m^2), as estimativas típicas da população relativamente à depuração inespecífica (CL_1), à depuração específica (CL_2), para a qual contribuíram provavelmente as células B ou a carga tumoral, e ao volume de distribuição do compartimento central (V_1) foram de 0,14 l/dia, 0,59 l/dia e 2,7 l, respetivamente. A mediana estimada do tempo de semivida de eliminação terminal de MabThera 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 CL_2 de MabThera nos dados de 161 doentes, aos quais foram administradas 4 perfusões intravenosas na dose de 375 mg/m^2, no regime de uma perfusão por semana. Os doentes com contagens mais elevadas de células CD19-positivas ou de maiores lesões tumorais apresentaram uma CL_2 superior. No entanto, uma componente significativa de variabilidade inter-individual permaneceu para a CL_2 após ajuste da contagem de células CD19-positivas e dimensão da lesão tumoral. O V_1 variou por área de superfície corporal (ASC) e regime CHOP. Esta variabilidade no V_1 (27,1 % e 19,0 %) para a qual contribuíram, respetivamente, o intervalo de ASC (1,53 a 2,32 m^2) 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 MabThera. Esta análise sugere que o ajuste de dose de MabThera com qualquer uma das co-variáveis testadas não deverá resultar na redução significativa da sua variabilidade farmacocinética.

A administração de 4 perfusões intravenosas de MabThera na dose de 375 mg/m^2, no regime de uma perfusão por semana, a 203 doentes com LNH sem experiência prévia de tratamento com MabThera, 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 MabThera na dose de 375 mg/m^2, 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 MabThera, quando administrado como 6 perfusões de 375 mg/m^2 em associação com 6 ciclos de regime de quimioterapia CHOP, foi semelhante ao observado com MabThera em monoterapia.

LDGCB / LB / LAB / LTB em doentes pediátricos

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

As características PK de MabThera em doentes pediátricos com LDGCB / LB / LAB / LTB foi semelhante à observada em doentes adultos com LNH.

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

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

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

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

Leucemia linfocítica crónica

Nos doentes com LLC, MabThera foi administrado como perfusão intravenosa na dose de 375 mg/m^2 no primeiro ciclo e aumentado para 500 mg/m^2 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/m^2 e a semivida terminal média foi de 32 dias (intervalo, 14 – 62 dias).

Artrite reumatoide

Após duas perfusões intravenosas de 1000 mg de MabThera, 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 co-variáveis mais significativas para explicar a variabilidade inter-individual nos parâmetros farmacocinéticos. Após o ajustamento para a área de superfície corporal, os homens apresentaram um volume de distribuição superior e uma depuração mais rápida do que as mulheres.

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

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

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

<u>Granulomatose com poliangite (GPA) e poliangite microscópica (PAM)</u>

Doentes adultos

Com base na análise farmacocinética populacional dos dados de 97 doentes com granulomatose com poliangite e poliangite microscópica que receberam 375 mg/m^2 de MabThera uma vez por semana num total de 4 doses, a mediana de semivida de eliminação terminal estimada foi de 23 dias (intervalo: 9 a 49 dias). A depuração média do rituximab e o volume de distribuição foram 0,313 l/dia (intervalo: 0,116 a 0,726 l/dia) e 4,50 l (intervalo: 2,25 a 7,39 l), respetivamente. A concentração máxima durante os primeiros 180 dias ($C_{máx}$), a concentração mínima ao Dia 180 (C180) e a área sob a curva cumulativa durante 180 dias (AUC180) foram (mediana [intervalo]) 372,6 (252,3-533,5) µg/ml, 2,1 (0-29,3) µg/ml e 10302 (3653-21874) µg/ml*dia, respetivamente. Os parâmetros PK do rituximab em doentes adultos com GPA e PAM aparentam ser similares aos observados nos doentes com artrite reumatoide.

População pediátrica

Com base na análise farmacocinética populacional de 25 crianças (6-17 anos de idade) com GPA e PAM que receberam quatro doses de 375 mg/m^2 de MabThera uma vez por semana, a mediana estimada da semivida de eliminação terminal foi 22 dias (intervalo, 11 a 42 dias). A depuração média de rituximab e o volume de distribuição foram 0,221 l/dia (intervalo, 0,0996 a 0,381 l/dia) e 2,27 l (intervalo 1,43 a 3,17 l), respetivamente. A concentração máxima durante os primeiros 180 dias ($C_{máx}$), a concentração mínima ao Dia 180 (C180) e a área sob a curva cumulativa durante 180 dias (AUC180) foram (mediana [intervalo]) 382,8 (270,6-513,6) µg/ml, 0,9 (0-17,7) µg/ml e 9787 (4838-20446) µg/ml*dia, respetivamente. Os parâmetros PK do rituximab em doentes pediátricos com GPA ou PAM foram semelhantes aos dos doentes adultos com GPA ou PAM, uma vez considerado o efeito da área de superfície corporal nos parâmetros da depuração e do volume de distribuição.

Pênfigo vulgar

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

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

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O rituximab revelou ser altamente específico em relação ao antigénio 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 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

Citrato de sódio (E331)
Polissorbato 80 (E433)
Cloreto de sódio
Hidróxido de sódio (para ajuste de pH) (E524)
Ácido clorídrico (para ajuste de pH) (E507)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não se observaram incompatibilidades entre MabThera 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
36 meses

Medicamento diluído

- Após diluição asséptica em solução de cloreto de sódio

A solução de MabThera preparada para perfusão em solução de cloreto de sódio a 0,9% é fisicamente e quimicamente estável durante 30 dias a 2 °C – 8 °C e por mais um período adicional de 24 horas a uma temperatura ≤ 30ºC.

- Após diluição asséptica em solução de D-glucose

A solução de MabThera preparada para perfusão em solução de D-glucose a 5% é fisicamente e quimicamente estável durante 24 horas a 2 °C – 8 °C e por mais um período adicional de 12 horas à temperatura ambiente.

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

MabThera 100 mg concentrado para solução para perfusão
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.

MabThera 500 mg concentrado para solução para perfusão
Frascos para injetáveis, de vidro tipo I, transparente, com rolha de borracha butílica contendo 500 mg de rituximab em 50 ml. Embalagem com 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

Retirar, em condições assépticas, a quantidade necessária de MabThera 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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

MabThera 100 mg concentrado para solução para perfusão
EU/1/98/067/001

MabThera 500 mg concentrado para solução para perfusão
EU/1/98/067/002

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

Data da primeira autorização: 2 de junho de 1998
Data da última renovação: 2 de junho de 2008

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.

1. NOME DO MEDICAMENTO

MabThera 1400 mg solução para injeção subcutânea

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 120 mg de rituximab.

Cada frasco para injetáveis contém 1400 mg/11,7 ml de rituximab.

O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico de ratinho/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 ratinho. 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

Solução injetável.

Líquido límpido a opalescente incolor a amarelado com pH de 5,2 - 5,8 e osmolaridade de 300 - 400 mOsmol/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

MabThera é indicado em adultos para o Linfoma Não-Hodgkin (LNH):

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

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

MabThera 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, doxorrubicina, vincristina, prednisolona).

4.2 Posologia e modo de administração

MabThera 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 MabThera, deve ser sempre administrada pré-medicação com um antipirético e anti-histamínico (por exemplo, paracetamol e difenidramina).

A pré-medicação com glucocorticoides deve ser considerada se MabThera não for administrado em associação com um regime de quimioterapia contendo glucocorticoide no tratamento do linfoma não-Hodgkin.

Posologia

A dose recomendada da formulação subcutânea de MabThera utilizada em doentes adultos é uma injeção subcutânea com uma dose fixa de 1400 mg, independentemente da área de superfície corporal do doente.

Antes de iniciarem as injeções subcutâneas de MabThera, todos os doentes têm sempre de receber antecipadamente uma dose completa de MabThera por perfusão intravenosa, utilizando a formulação intravenosa de MabThera (ver secção 4.4).

Caso os doentes não sejam capazes de receber uma dose completa de MabThera por perfusão intravenosa antes da mudança, estes devem continuar os ciclos subsequentes com a formulação intravenosa de MabThera até que uma dose completa seja administrada por via intravenosa com sucesso. Por conseguinte, a mudança para a formulação subcutânea de MabThera pode ser realizada apenas no segundo ou subsequentes ciclos de tratamento.

É importante verificar a rotulagem dos medicamentos de forma a garantir que a formulação (intravenosa ou subcutânea) e a dosagem apropriadas são administradas ao doente como prescrito.

A formulação subcutânea de MabThera não está destinada à administração por via intravenosa e deve ser apenas administrada por injeção subcutânea. A dosagem de 1400 mg é destinada ao uso subcutâneo apenas no linfoma não-Hodgkin (LNH).

Linfoma não-Hodgkin folicular

Associação terapêutica
A dose recomendada de MabThera, em associação com quimioterapia para a terapêutica de indução, em doentes não tratados previamente ou com linfoma folicular recidivante/refratário é: primeiro ciclo com 375 mg/m^2 de área de superfície corporal da formulação intravenosa de MabThera, seguido de ciclos subsequentes com a formulação subcutânea de MabThera injetada a uma dose fixa de 1400 mg, por ciclo, até 8 ciclos.

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

Terapêutica de manutenção

- *Linfoma folicular não tratado previamente*

A dose recomendada da formulação subcutânea de MabThera, utilizada como tratamento de manutenção em doentes com linfoma folicular não tratado previamente, que tenham respondido ao tratamento de indução é de: 1400 mg, administrado a cada 2 meses (com início 2 meses após a última dose da terapêutica de indução), até à progressão da doença ou por um período máximo de dois anos (12 administrações no total).

- *Linfoma folicular recidivante/refratário*

A dose recomendada da formulação subcutânea de MabThera, utilizada como tratamento de manutenção em doentes com linfoma folicular recidivante/refratário, que tenham respondido ao tratamento de indução é de: 1400 mg, administrado a cada 3 meses (com início 3 meses após a última dose da terapêutica de indução), até à progressão da doença ou por um período máximo de dois anos (8 administrações no total).

Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B

MabThera deve ser utilizado em associação com o regime de quimioterapia CHOP. A dose recomendada é: primeiro ciclo com 375 mg/m^2 de área de superfície corporal de formulação intravenosa de MabThera, seguido de ciclos subsequentes com a formulação subcutânea de MabThera injetada a uma dose fixa de 1400 mg, por ciclo. No total: 8 ciclos.

MabThera é administrado no 1º dia de cada ciclo de quimioterapia, após a perfusão intravenosa do glucocorticoide do regime CHOP.

A segurança e eficácia de MabThera em associação com outras quimioterapias 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 MabThera. Quando MabThera 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).

Populações especiais

População pediátrica
A segurança e eficácia de MabThera em crianças com idade inferior a 18 anos ainda não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis.

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

Modo de administração

Injeção subcutânea:
A formulação subcutânea de MabThera 1400 mg deve ser apenas administrada por injeção subcutânea, durante aproximadamente 5 minutos. A agulha de injeção hipodérmica só deve ser colocada na seringa imediatamente antes da administração, de modo a evitar a potencial obstrução da agulha.

A formulação subcutânea de MabThera deve ser injetada por via subcutânea na parede abdominal e nunca em áreas em que a pele esteja avermelhada, lesionada, sensível, endurecida ou onde existam sinais ou cicatrizes.

Não estão disponíveis dados sobre a injeção noutras localizações do organismo. Por conseguinte, as injeções devem ser restringidas à parede abdominal.

Durante o decurso do tratamento com a formulação subcutânea de MabThera, outros medicamentos para administração subcutânea devem ser preferencialmente administrados em locais de injeção diferentes.

Caso uma injeção seja interrompida, esta pode ser retomada no mesmo local ou pode ser utilizada outra localização, se apropriado.

Administração da perfusão intravenosa:
Para informação sobre instruções de dose e modo de administração, deve ser consultado o Resumo das Características do Medicamento (RCM) de MabThera 100 mg e 500 mg concentrado para solução para perfusão.

4.3 Contraindicações

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

Infeções ativas, graves (ver secção 4.4).

Doentes gravemente imunocomprometidos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade
De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registados.

A informação descrita na secção 4.4 refere-se à utilização da formulação subcutânea de MabThera nas indicações aprovadas "*Tratamento do linfoma não-Hodgkin*" *(dosagem de 1400 mg)* e "*Tratamento da leucemia linfocítica crónica" (dosagem de 1600 mg)*. Para informação sobre outras indicações, consulte o RCM da formulação intravenosa de MabThera.

Não se recomenda a utilização da formulação subcutânea de MabThera em monoterapia no tratamento de doentes com linfoma folicular no estádio III-IV, resistente à quimioterapia, ou que se encontrem em segunda ou subsequente recidiva após quimioterapia, uma vez que a segurança da administração subcutânea uma vez por semana não foi estabelecida.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

A utilização de MabThera pode estar associada a um risco aumentado de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). A intervalos regulares, os doentes devem ser monitorizados relativamente a quaisquer sintomas ou sinais neurológicos, novos ou que se agravem, sugestivos de LMP. Se houver suspeita de LMP, a administração deve ser suspensa até que seja excluída a LMP. O médico deve avaliar o doente para determinar se os sintomas são indicativos de disfunção neurológica e 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, a análise do líquido cefalorraquidiano (CSF) para deteção do ADN do vírus JC, e a repetição das avaliações neurológicas.

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

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

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

Reações associadas com a administração/perfusão intravenosa

MabThera está associado a reações relacionadas com a administração/perfusão intravenosa, 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. Estas não estão especificamente relacionadas com a via de administração de MabThera e podem ser observadas com ambas as formulações.

Foram notificadas reações associadas à perfusão intravenosa graves com desfecho fatal durante a utilização pós-comercialização da formulação intravenosa de MabThera. O seu início varia entre os 30 minutos a 2 horas após o início da primeira perfusão de MabThera intravenoso. 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 broncospasmo e hipoxia, além de febre, arrepios, tremores, 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 estar associada a insuficiência respiratória aguda e morte. A insuficiência respiratória aguda pode ser acompanhada por outros acontecimentos tais como infiltração intersticial pulmonar ou edema, visível através de radiografia torácica. Esta síndrome manifesta-se frequentemente na primeira ou segunda horas após o início da primeira perfusão. Os doentes com história de insuficiência pulmonar ou infiltração tumoral pulmonar podem estar em maior risco de desenvolver um resultado pior, devendo por isso ser tratados com maior precaução. Os doentes que desenvolvam síndrome de libertação de 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 nestes 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 e que podem estar em maior risco de desenvolverem síndrome de libertação de citoquinas grave, devem ser tratados com extrema precaução. Estes doentes devem ser rigorosamente monitorizados durante a primeira perfusão. Nestes doentes, deverá considerar-se a utilização de uma velocidade de perfusão reduzida 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.

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

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 MabThera, deverá ter-se em consideração a suspensão de fármacos anti-hipertensivos nas 12 horas anteriores à perfusão de MabThera.

Em 77% dos doentes tratados com a formulação intravenosa de MabThera observaram-se reações adversas associadas à perfusão intravenosa de todos os tipos (incluindo a síndrome de libertação de citoquinas acompanhada de hipotensão e broncospasmo em 10% dos doentes), ver secção 4.8. Estes sintomas são geralmente reversíveis com a interrupção da perfusão de MabThera e a administração de um antipirético, de um 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 citoquinas, por favor consulte o texto acima.

Foram observadas reações relacionadas com a administração em até 50% dos doentes tratados com a formulação subcutânea de MabThera nos ensaios clínicos. As reações que ocorreram no prazo de 24 horas após a injeção subcutânea consistiram primariamente em prurido eritematoso, erupção cutânea e

reações no local da injeção, tais como dor, edema e vermelhidão e foram geralmente ligeiras ou moderadas (grau 1 ou 2) e de natureza transitória.

As reações cutâneas locais foram muito frequentes nos doentes tratados com MabThera subcutâneo nos ensaios clínicos. Os sintomas incluíram dor, edema, induração, hemorragia, eritema, prurido e erupção cutânea (ver secção 4.8). Algumas reações cutâneas locais ocorreram mais do que 24 horas após a administração subcutânea de MabThera. A maioria das reações cutâneas locais observadas após a administração da formulação subcutânea de MabThera foram ligeiras ou moderadas e resolveram-se sem qualquer tratamento específico.

Antes de iniciarem as injeções subcutâneas de MabThera, todos os doentes têm sempre de receber antecipadamente uma dose completa de MabThera por perfusão intravenosa, utilizando a formulação intravenosa de MabThera. O risco mais elevado de desenvolver uma reação relacionada com a administração é geralmente observado no primeiro ciclo. O início da terapêutica com a perfusão intravenosa de MabThera permitirá uma melhor gestão das reações relacionadas com a administração, através da interrupção ou abrandamento da perfusão intravenosa.

Caso os doentes não sejam capazes de receber uma dose completa de MabThera por perfusão intravenosa antes da mudança, estes devem continuar os ciclos subsequentes com a formulação intravenosa de MabThera até que uma dose completa seja administrada por via intravenosa com sucesso. Por conseguinte, a mudança para a formulação subcutânea de MabThera pode ser realizada apenas no segundo ou subsequentes ciclos de tratamento.

Tal como com a formulação intravenosa, a formulação subcutânea de MabThera deve ser administrada sob a estrita supervisão de um profissional de saúde experiente e num ambiente que tenha disponíveis de imediato todos os meios de ressuscitação. A pré-medicação com um analgésico/antipirético e um anti-histamínico deve ser sempre administrada antes de cada dose da formulação subcutânea de MabThera. A pré-medicação com glucocorticoides também deve ser considerada.

Os doentes devem ser observados durante, pelo menos, 15 minutos após a administração subcutânea de MabThera. Pode ser apropriado um período mais longo nos doentes com risco aumentado de reações de hipersensibilidade.

Os doentes devem ser instruídos a contactar imediatamente os seus médicos assistentes caso os sintomas sugestivos de síndrome de libertação de citoquinas ou hipersensibilidade grave ocorram em qualquer altura após a administração do medicamento.

Afeções cardíacas

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

Toxicidade hematológica

Apesar de MabThera 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. A formulação intravenosa de MabThera foi usada 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 MabThera devem-se realizar regularmente contagens sanguíneas completas, incluindo a contagem dos neutrófilos e plaquetas.

Infeções

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

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

Em doentes tratados com a formulação intravenosa de MabThera foram notificados casos de reativação de hepatite B, incluindo hepatite fulminante com desfecho fatal. A maioria destes doentes também esteve exposta a quimioterapia citotóxica. O rastreio do vírus da hepatite B (VHB) deve ser realizado em todos os doentes antes do início do tratamento com MabThera. 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 MabThera. 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.

Foram notificados casos muito raros de LMP durante a utilização pós-comercialização da formulação intravenosa de MabThera no LNH (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 MabThera para os doentes com LNH e a vacinação com vacinas com agentes virais vivos não é recomendada. Os doentes tratados com MabThera 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, os doentes com LNH de baixo grau recidivante que receberam a formulação intravenosa de MabThera em monoterapia apresentaram, comparativamente a voluntários controlo saudáveis não tratados, uma menor taxa de resposta à vacinação com o antigénio de anulação do tétano (16% vs. 81%) e com o neoantigénio *Keyhole Limpet Haemocyanin* (KLH) (4% vs. 69% quando avaliado quanto ao aumento do título de anticorpos >2 vezes).

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 MabThera.

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 MabThera.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

A administração concomitante de MabThera 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 MabThera.

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

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 contracetivos eficazes durante o tratamento e nos 12 meses após o tratamento com MabThera.

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 MabThera. Não estão disponíveis dados adequados e controlados na mulher grávida, no entanto, foi notificada a depleção transitória de células B e linfocitopenia em alguns bebés nascidos de mães expostas a MabThera durante a gravidez. Foram observados efeitos similares nos estudos em animais (ver secção 5.3). Por estas razões, MabThera não deve ser administrado a mulheres grávidas, exceto se o possível benefício ultrapassar o potencial risco.

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 MabThera e nos 12 meses após o tratamento com MabThera.

Fertilidade

Os estudos em animais não revelaram efeitos deletérios de rituximab ou da hialuronidase humana recombinante (rHuPH20) nos órgãos reprodutivos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

A informação descrita nesta secção diz respeito à utilização de MabThera em contexto oncológico. Para informação sobre as indicações autoimunes, consulte o RCM da formulação intravenosa de MabThera.

Sumário do perfil de segurança

Durante o programa de desenvolvimento, o perfil de segurança da formulação subcutânea de MabThera foi comparável ao da formulação intravenosa, com exceção de reações cutâneas locais. Reações cutâneas locais, incluindo reações no local da injeção foram muito frequentes nos doentes tratados com a formulação subcutânea de MabThera. No ensaio SABRINA (BO22334), de fase 3, foram notificadas reações cutâneas locais em até 20% dos doentes tratados com MabThera subcutâneo. As reações cutâneas locais mais frequentes no grupo de MabThera subcutâneo foram eritema no local da injeção (13%), dor no local da injeção (7%) e edema no local da injeção (4%). Os acontecimentos

observados após a administração subcutânea foram ligeiros ou moderados, com exceção de um doente que notificou uma reação cutânea local de intensidade Grau 3 (erupção cutânea no local da injeção) após a primeira administração subcutânea de MabThera (Ciclo 2). No grupo de MabThera subcutâneo as reações cutâneas locais de qualquer grau foram mais frequentes durante o primeiro ciclo subcutâneo (Ciclo 2), seguido do segundo, e a incidência diminuiu com as injeções subsequentes.

Reações adversas notificadas com a utilização da formulação subcutânea de MabThera

O risco de reações agudas relacionadas com a administração associadas à formulação subcutânea de MabThera foi avaliado em dois ensaios clínicos abertos envolvendo doentes com linfoma folicular durante a indução e manutenção (SABRINA/BO 22334) e durante a manutenção apenas (SparkThera/ BP22333). No ensaio SABRINA, foram notificadas reações graves relacionadas com a administração (grau ≥ 3) em dois doentes (2%) após a administração da formulação subcutânea de MabThera. Estes acontecimentos foram erupção cutânea de Grau 3 no local da injeção e boca seca.
No ensaio SparkThera, não foram notificadas reações graves relacionadas com a administração.

Reações adversas notificadas com a utilização da formulação intravenosa de MabThera

Experiência no linfoma não-Hodgkin e leucemia linfocítica crónica

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

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

Os acontecimentos infeciosos (predominantemente bacterianos e virais) ocorreram em aproximadamente 30-55% dos doentes durante os ensaios clínicos em doentes com LNH e em 30-50% dos doentes durante os ensaios clínicos em doentes com LLC.

As reações adversas graves mais frequentemente observadas ou notificadas foram:
- Reações relacionadas com a perfusão (incluindo a síndrome de libertação de citoquinas, síndrome de lise tumoral), ver secção 4.4.
- Infeções, ver secção 4.4.
- Afeções cardiovasculares, ver secção 4.4.

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

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

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

Resumo tabulado das reações adversas

Tabela 1 RAMs notificadas em ensaios clínicos ou durante a farmacovigilância pós-comercialização em doentes com LNH e LLC tratados com MabThera em monoterapia/manutenção ou em associação com quimioterapia

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raras	Muito raras	Desconhecida
Infeções e infestações	Infeções bacterianas, infeções virais, +bronquite	Sépsis, +pneumonia, + infeção febril, +herpes zóster, + infeção do trato respiratório, infeções fúngicas, infeções de etiologia desconhecida, +bronquite aguda, +sinusite, hepatite B[1]		Infeção viral grave[2]		
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[4], 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]

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raras	Muito raras	Desconhecida
Cardiopatias		+ Enfarte do miocárdio[4 e 6], arritmia, +fibrilhação auricular, taquicardia, +cardiopatia	+Insuficiência ventricular esquerda, + taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia 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]	
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 musculosqueléticas 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, +calafrios, +insuficiência multiorgânica[4]	Dor no local da perfusão			

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raras	Muito raras	Desconhecida
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 (≥ 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 recidivante/ refratária [2] ver também a secção "infeção" abaixo [3] ver também a secção "reações adversas do foro hematológico" abaixo [4] ver também a secção "reações relacionadas com a perfusão" abaixo. Casos fatais raramente notificados [5] sinais e sintomas de neuropatia craniana. Ocorridos várias vezes até vários meses após a conclusão da terapêutica com MabThera [6] observado principalmente em doentes com condição cardíaca prévia e/ou quimioterapia cardiotóxica e foram maioritariamente associados a reações relacionadas com a perfusão [7] incluem 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 MabThera comparativamente aos braços controlo: hematotoxicidade, infeção neutropénica, infeção do trato urinário, alterações sensoriais, pirexia.

Foram notificados sinais e sintomas sugestivos de reações relacionadas com a perfusão em mais de 50% dos doentes em ensaios clínicos envolvendo a formulação intravenosa de MabThera, e foram observados predominantemente durante a primeira perfusão, geralmente na primeira ou segunda hora. Estes sintomas incluíram principalmente febre, arrepios e tremores. Outros sintomas incluíram rubor, angioedema, broncospasmo, vómitos, náuseas, urticária/erupção cutânea, fadiga, cefaleia, irritação da garganta, rinite, prurido, dor, taquicardia, hipertensão, hipotensão, dispneia, dispepsia, astenia e características de síndrome de lise tumoral. As reações relacionadas com a perfusão graves (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 multiorgânica, síndrome de lise tumoral, síndrome de libertação de citoquinas, insuficiência renal e insuficiência respiratória foram notificadas com uma frequência menor ou desconhecida. A incidência dos sintomas relacionados com a perfusão diminuiu substancialmente com as perfusões intravenosas subsequentes e é <1% dos doentes no oitavo ciclo de tratamento contendo MabThera.

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções
O MabThera 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 zóster, foram notificadas com uma incidência maior nos braços dos ensaios aleatorizados contendo MabThera. Foram notificadas infeções graves em cerca de 4% dos doentes tratados com MabThera em monoterapia. Frequências maiores de infeções globais, incluindo infeções de grau 3 ou 4, foram observadas durante a terapêutica de manutenção com MabThera 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 MabThera. A maioria dos doentes tinha recebido MabThera em associação com quimioterapia ou como parte do transplante de células estaminais hematopoiéticas. São exemplos destas infeções virais graves as infeções causadas por vírus herpes (Citomegalovírus, Vírus Varicela Zóster e Vírus Herpes Simplex), vírus JC (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 MabThera em associação com quimioterapia citotóxica. Foi observada progressão do sarcoma de Kaposi em doentes expostos a MabThera 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 MabThera 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 o tratamento de manutenção com MabThera 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 MabThera em associação com quimioterapia, leucopenia de grau 3/4 (R-CHOP 88% vs. CHOP 79%), neutropenia (R-CVP 24% vs. CVP 14%; R-CHOP 97% vs. CHOP 88%), foram geralmente notificadas com maiores frequências quando comparadas a quimioterapia isoladamente. No entanto, a maior incidência de neutropenia em doentes tratados com MabThera e quimioterapia não foi associada a maior incidência de infeções e infestações comparativamente a doentes tratados com quimioterapia isoladamente. 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 MabThera.

Em estudos com MabThera, em doentes com macroglobulinemia de Waldenstrom, foram observados aumentos transitórios nos níveis séricos de IgM após o início do tratamento, os quais podem estar associados a hiperviscosidade e sintomas relacionados. O aumento transitório de 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 MabThera 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 cardiopatias de grau 3/4 foi comparável entre os doentes tratados com MabThera e os em observação. Os 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 MabThera comparativamente a <1% em observação. Em ensaios avaliando MabThera 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 MabThera 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.

Sistema respiratório
Foram notificados casos de doença pulmonar intersticial, alguns destes com desfecho fatal.

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, desenvolveram 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.

Foram notificados casos de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) / síndrome de leucoencefalopatia reversível posterior (RPLS). Os sinais e sintomas incluem alterações visuais, cefaleia, convulsão 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 e/ou quimioterapia imunossupressiva.

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

Níveis de IgG
No ensaio clínico para avaliação de MabThera 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 MabThera. No grupo de observação, os níveis medianos de IgG aumentaram subsequentemente para valores acima do LLN, mas permaneceram constantes no grupo MabThera. A proporção de doentes com níveis de IgG abaixo do LLN foi de cerca de 60% no grupo MabThera ao longo dos 2 anos do período de tratamento, enquanto no grupo de observação decresceu (36% após 2 anos).

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

Subpopulações de doentes -MabThera em monoterapia
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 notificaram RAMs durante a repetição do tratamento com ciclos adicionais de MabThera foi semelhante à percentagem de doentes que notificaram RAMs na exposição inicial (RAMs de qualquer grau e grau 3/4).

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 MabThera dos ensaios clínicos nos seres humanos. A dose intravenosa mais elevada de MabThera testada até à data nos seres humanos é de 5000 mg (2250 mg/m^2), 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.

Três doentes do estudo SABRINA (BO22334) com a formulação subcutânea de MabThera receberam inadvertidamente a formulação subcutânea através da via intravenosa, até uma dose máxima de rituximab de 2780 mg, não se tendo observado um efeito nocivo. Os doentes que experienciem sobredosagem ou erro de medicação devem ser cuidadosamente monitorizados.

Foram notificados cinco casos de sobredosagem com MabThera 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 fármaco-terapêutico: Agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01X C02

A formulação subcutânea de MabThera contém hialuronidase humana recombinante (rHuPH20), uma enzima utilizada para aumentar a dispersão e a absorção de substâncias coadministradas, quando administrados por via subcutânea.

O rituximab liga-se especificamente ao antigénio transmembranar, CD20, uma fosfoproteína não-glicosilada, localizada nos linfócitos B maduros e nos linfócitos pré-B. O antigénio 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 antigénio não se internaliza pela ligação aos anticorpos, nem se desprende da superfície celular. O CD20 não circula no plasma sob a forma de antigénio livre, pelo que não compete para a ligação aos anticorpos.

O domínio Fab do rituximab liga-se ao antigénio 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 antigénio 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 MabThera. Nos doentes tratados devido a tumores hematológicos, a recuperação das células B iniciou-se 6 meses após o tratamento e geralmente atingiu o valor normal dentro de 12 meses após a conclusão do tratamento, embora nalguns doentes possa demorar mais (até um tempo de recuperação mediano de 23 meses após a terapia de indução). Nos doentes com artrite reumatoide, após duas perfusões de 1000 mg de MabThera com um intervalo de 14 dias, foi observada a depleção imediata das células B periféricas. A contagem das células B periféricas começou a aumentar a partir da semana 24 e a repopulação foi observada na semana 40, na maioria doentes, quer tenham recebido MabThera em monoterapia ou em associação com o metotrexato.

<u>Experiência clínica da formulação subcutânea de MabThera no linfoma Não-Hodgkin</u>

A experiência clínica da formulação subcutânea de MabThera no linfoma não-Hodgkin baseia-se nos dados de um ensaio clínico de fase III (SABRINA BO22334) em doentes com linfoma folicular (LF) e de um ensaio clínico de fase Ib de determinação/confirmação de dose (SparkThera BP22333) em doentes com LF. Os resultados do ensaio clínico BP22333 são apresentados na secção 5.2.

Ensaio clínico B022334 (SABRINA)
Foi realizado um ensaio clínico aberto, controlado, aleatorizado, internacional, multicêntrico, constituído por duas etapas, em doentes com linfoma folicular não previamente tratado para investigar a não inferioridade do perfil farmacocinético, eficácia e segurança da formulação subcutânea de MabThera em associação com CHOP ou CVP *versus* à formulação intravenosa de MabThera em associação com CHOP ou CVP.

O objetivo da primeira etapa foi estabelecer a dose subcutânea de rituximab que resultou em níveis séricos da C_{vale} comparáveis entre a formulação subcutânea de MabThera e a formulação intravenosa de MabThera, quando administrada como parte de um tratamento de indução a cada 3 semanas (ver secção 5.2). A etapa 1 recrutou doentes não previamente tratados (n=127) com Linfoma Folicular (LF) CD20 positivo de Grau 1, 2 ou 3a.

O objetivo da etapa 2 foi fornecer dados adicionais de eficácia e segurança de rituximab subcutâneo, comparado com rituximab intravenosos, utilizando a dose subcutânea de 1400 mg estabelecida na etapa 1. Doentes não previamente tratados com Linfoma Folicular CD20 positivo de Grau 1, 2 ou 3a (n=283) foram incluídos na etapa 2.

O desenho geral do ensaio foi idêntico para ambas as etapas e os doentes foram aleatorizados para os seguintes dois grupos de tratamento:

- Formulação subcutânea de MabThera (n=205); primeiro ciclo com a formulação intravenosa de MabThera mais 7 ciclos com a formulação subcutânea de MabThera em associação com, até 8 ciclos de quimioterapia CHOP ou CVP, administrados a cada 3 semanas.
  A formulação intravenosa de MabThera foi utilizada com a dose padrão de 375 mg/m^2 de área de superfície corporal.
  A formulação subcutânea de MabThera foi administrada com uma dose fixa de 1400 mg.
  Os doentes que atingiram, pelo menos, resposta parcial (RP) entraram na terapêutica de manutenção com a formulação subcutânea de MabThera a cada 8 semanas, durante 24 meses.

- Formulação intravenosa de MabThera (n=205); 8 ciclos da formulação intravenosa de MabThera em associação com, até 8 ciclos de quimioterapia CHOP ou CVP, administrados a cada 3 semanas.
  A formulação intravenosa de MabThera foi utilizada com a dose padrão de 375 mg/m^2.
  Os doentes que atingiram, pelo menos, RP entraram na terapêutica de manutenção com a formulação intravenosa de MabThera a cada 8 semanas, durante 24 meses.

Os principais resultados de eficácia da análise agrupada de 410 doentes das etapas 1 e 2 do SABRINA são mostrados na tabela 2.

Tabela 2 Resultados de eficácia do SABRINA (BO22334) (População intenção-de-tratar)

		Etapas 1 e 2 Agrupadas N = 410	
		Formulação intravenosa de Rituximab (n = 205)	**Formulação subcutânea de Rituximab (n = 205)**
ORR[a]	**Estimativa pontual**	**84,9% (n = 174)**	**84,4% (n = 173)**
	IC 95%	**[79,2%; 89,5%]**	**[78,7%; 89,1%]**
CRR	**Estimativa pontual**	**31,7% (n = 65)**	**32,2% (n = 66)**
	IC 95%	**[25,4%; 38,6%]**	**[25,9%; 39,1%]**
PFS[b]	**Proporção com eventos PFS**	**34,6% (n = 71)**	**31,7% (n = 65)**
	***Hazard ratio* (IC 95%)**	**0,90 [0,64%; 1,26%]**	

ORR – Taxa de Resposta Global
CRR – Taxa de Resposta Completa
PFS – Sobrevivência livre de progressão (proporção com evento, progressão da doença/recaída ou morte por qualquer causa)
[a] - no final da indução
[b] - no momento da análise final (mediana de seguimento de 58 meses)

Análises exploratórias mostraram que as taxas de resposta entre subgrupos de área de superfície corporal (ASC), quimioterapia e género não foram notavelmente diferentes da população ITT.

Imunogenicidade
Os dados do programa de desenvolvimento da formulação subcutânea de MabThera indicam que a formação de anticorpos anti-rituximab após a administração subcutânea é comparável à observada após a administração intravenosa. No ensaio SABRINA (BO22334) a incidência de anticorpos anti-rituximab induzidos/intensificados pelo tratamento foi baixa e semelhante nos grupos intravenoso e subcutâneo (1,9% vs. 2%, respetivamente). A incidência de anticorpos anti-rHuPH20 induzidos/intensificados pelo tratamento foi de 8% no grupo intravenoso, comparando com 15% no grupo subcutâneo, sendo que nenhum doente com teste positivo para anticorpos anti-rHuPH20 tinha teste positivo para anticorpos neutralizantes.

A proporção global de doentes em que se verificou anticorpos anti-rHuPH20 permaneceu geralmente constante ao longo do período de seguimento em ambas as coortes. Desconhece-se a relevância clínica do desenvolvimento de anticorpos anti-rituximab ou de anticorpos anti-rHuPH20 após o tratamento com a formulação subcutânea de MabThera.
Não houve impacto aparente da presença de anticorpos anti-rituximab ou anti-rHuPH20 na segurança ou eficácia.

<u>Experiência clínica do concentrado para solução para perfusão de MabThera no linfoma não-Hodgkin</u>

Linfoma folicular

Em associação com quimioterapia, tratamento inicial

Num ensaio clínico aberto e aleatorizado, 322 doentes com linfoma folicular, não previamente tratados, foram aleatorizados para receber o regime de quimioterapia CVP (750 mg/m^2 de ciclofosfamida, 1,4 mg/m^2 de vincristina até um máximo de 2 mg no dia 1 e 40 mg/m^2/dia de prednisolona, nos dias 1-5) de 3 em 3 semanas, durante oito ciclos, ou 375 mg/m^2 de MabThera em associação com CVP (R-

CVP). MabThera foi administrado no primeiro dia de cada ciclo de tratamento. Um total de 321 doentes (162 R-CVP, 159 CVP) receberam tratamento e foram analisados quanto à eficácia. O tempo mediano de seguimento foi de 53 meses. R-CVP originou um benefício significativamente superior comparativamente a CVP no objetivo principal, 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 da doença ou morte comparativamente ao CVP, 33,6 meses e 14,7 meses, respetivamente (p < 0,0001, teste *log-rank*). A duração mediana 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 ensaios aleatorizados utilizando MabThera em associação com um regime de quimioterapia diferente de 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 principais resultados dos quatro ensaios são sumarizados na tabela 3.

Tabela 3 Resumo dos resultados principais de quatro ensaios de fase III, aleatorizados, para avaliação do benefício de MabThera com diferentes regimes de quimioterapia no linfoma folicular

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

A análise primária pré-especificada foi realizada por um período mediano de observação de 25 meses desde a aleatorização, a terapêutica de manutenção com MabThera 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 4).

Com o tratamento de manutenção com MabThera, também foram observados benefícios significativos dos objetivos secundários sobrevivência livre de evento (EFS), tempo até novo tratamento anti-linfoma (TNLT), tempo até nova quimioterapia (TNCT) e taxa de resposta global (ORR) na análise primária (Tabela 4).

Dados do seguimento alargado dos doentes em estudo (mediana de seguimento de 9 anos) confirmou o benefício a longo prazo da terapêutica de manutenção com MabThera em termos de PFS, EFS, TNLT e TNCT (Tabela 4).

Tabela 4 Resumo dos resultados de eficácia para manutenção com MabThera vs. observação da análise primária com protocolo definido e após 9 anos de mediana de seguimento (análise final)

	Análise primária (mediana de seguimento: 25 meses)		Análise final (mediana de seguimento: 9,0 anos)	
	Observação N=513	**MabThera N=505**	**Observação N=513**	**MabThera N=505**
Eficácia primária				
Sobrevivência livre de progressão (mediana)	NE	NE	4,06 anos	10,49 anos
Valor de p log-rank	<0,0001		<0,0001	
Hazard ratio (IC 95%)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
Redução do risco	50%		39%	
Eficácia secundária				
Sobrevivência global (mediana)	NE	NE	NE	NE
Valor de p log-rank	0,7246		0,7948	
Hazard ratio (IC 95%)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
Redução do risco	11%		-6%	
Sobrevivência livre de eventos (mediana)	38 meses	NE	4,04 anos	9,25 anos
Valor de p log-rank	<0,0001		<0,0001	
Hazard ratio (IC 95%)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
Redução do risco	46%		36%	
TNLT (mediana)	NE	NE	6,11 anos	NE
Valor de p log-rank	0,0003		<0,0001	
Hazard ratio (IC 95%)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
Redução do risco	39%		34%	
TNCT (mediana)	NE	NE	9,32 anos	NE
Valor de p log-rank	0,0011		0,0004	
Hazard ratio (IC 95%)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
Redução do risco	40%		39%	
Taxa de resposta global*	55%	74%	61%	79%
Valor de p do teste do qui-quadrado	<0,0001		<0,0001	
Odds ratio (IC 95%)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Taxa de resposta completa (CR/CRu)*	48%	67%	53%	67%
Valor de p do teste do qui-quadrado	<0,0001		<0,0001	
Odds ratio (IC 95%)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

* no final da manutenção/observação; resultados da análise final baseiam-se na mediana de seguimento de 73 meses.
NE: não possível de estimar no momento do cut off clínico, TNCT: tempo até nova quimioterapia; TNLT: tempo até novo tratamento anti-linfoma.

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

Linfoma folicular refratário/recidivante
Num ensaio clínico de fase III, prospetivo, aberto, multicêntrico e internacional, 465 doentes com linfoma folicular refratário/recidivante foram aleatorizados, na primeira fase, para receber terapêutica de indução com CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisolona; n=231) ou MabThera mais CHOP (R-CHOP, n=234). Os dois grupos de tratamento estavam bem equilibrados relativamente às características basais e ao estádio 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 MabThera (n=167) ou para observação (n=167). O tratamento de manutenção com MabThera consistiu numa perfusão única de MabThera 375 mg/m^2 de área de superfície corporal, administrada de 3 em 3 meses, até à progressão da doença, ou por um período máximo de dois anos.

A análise final da eficácia incluiu todos os doentes aleatorizados para as duas fases do ensaio. Após o tempo de observação mediano de 31 meses para os 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 5).

Tabela 5 Fase de indução: resumo dos resultados de eficácia de CHOP vs. R-CHOP (tempo de observação mediano 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 (*hazard ratio*)
[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, o tempo de observação mediano foi de 28 meses a partir da aleatorização para a manutenção. O tratamento de manutenção com MabThera 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 de manutenção com MabThera, 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 MabThera, 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 MabThera vs. 57% no grupo em observação. A análise da sobrevivência global confirmou o benefício significativo da manutenção com MabThera sobre a observação (p=0,0039, teste *log-rank*). O tratamento de manutenção com MabThera reduziu o risco de morte em 56% (IC 95%; 22%-75%).

Tabela 6 Fase de manutenção: resumo dos resultados de eficácia de MabThera vs. observação (tempo de observação mediano de 28 meses)

Parâmetro de eficácia	Estimativa Kaplan-Meier da mediana do tempo até ao evento (meses)			Redução do Risco
	Observação (N = 167)	MabThera (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 MabThera 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 6). O tratamento de manutenção com MabThera 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 MabThera originou um benefício significativo na sobrevivência global dos doentes que responderam a CHOP e nos que responderam a R-CHOP, embora seja necessário um seguimento mais prolongado para confirmar esta observação.

Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B

Num ensaio aleatorizado, 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 de quimioterapia CHOP padrão (750 mg/m^2 de ciclofosfamida, 50 mg/m^2 de doxorrubicina, 1,4 mg/m^2 de vincristina até um máximo de 2 mg no dia 1 e 40 mg/m^2/dia de prednisolona, nos dias 1-5), de 3 em 3 semanas, durante oito ciclos, ou 375 mg/m^2 de MabThera mais CHOP (R-CHOP). MabThera foi administrado no primeiro dia do ciclo de tratamento.

A análise final da eficácia incluiu todos os doentes aleatorizados (197 CHOP, 202 R-CHOP) e um tempo de observação mediano de aproximadamente 31 meses. Os dois grupos de tratamento eram bem equilibrados nas características basais e no estádio da doença. A análise final confirmou que o tratamento com R-CHOP estava associado a uma melhoria clinicamente relevante e estatisticamente significativa na duração da sobrevivência livre de eventos (o parâmetro primário da eficácia; sendo os eventos: morte, recidiva ou progressão do linfoma, ou instituição de um novo tratamento anti-linfoma) (p=0,0001). A estimativa Kaplan-Meier da duração mediana da sobrevivência livre de eventos foi de

35 meses no braço tratado com R-CHOP, em comparação com 13 meses no braço 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 a 57,4% no grupo tratado com CHOP. Uma análise subsequente da duração da sobrevivência global realizada com um tempo de observação mediano 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 (taxas de resposta, sobrevivência livre de progressão, sobrevivência livre de doença, duração da resposta) verificou o efeito do tratamento R-CHOP em comparação com CHOP. Após 8 ciclos, a taxa de resposta completa foi de 76,2% no grupo R-CHOP e de 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 (género, idade, Índice Internacional de Prognóstico ajustado à idade, estádio *Ann Arbor*, ECOG, β-2 microglobulina, LDH, albumina, sintomas B, doença volumosa, locais extranodais, envolvimento da medula óssea), a taxa de risco da sobrevivência livre de eventos e da sobrevivência global (R-CHOP relativamente a CHOP) foi inferior a 0,83 e 0,95, respetivamente. R-CHOP foi associado a benefícios nos doentes de baixo risco e nos doentes de alto risco de acordo com o IIP ajustado à idade.

Resultados clínicos laboratoriais
Nos 67 doentes estudados para presença de HAMA não se observou resposta de anticorpos. Dos 356 doentes estudados em relação a ADA, 1,1% (4 doentes) foi positivo.

População pediátrica
A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com rituximab em todos os sub-grupos da população pediátrica com linfoma folicular. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A farmacocinética do rituximab após a administração de uma dose única de 375 mg/m^2, 625 mg/m^2 e 800 mg/m^2 de MabThera subcutâneo foi comparada a 375 mg/m^2 de MabThera intravenoso em doentes com LF. Após a administração subcutânea, a absorção do rituximab é lenta, atingindo as concentrações máximas cerca de 3 dias após a administração. Foi estimada uma biodisponibilidade absoluta de 71% com base na análise farmacocinética populacional. A exposição do rituximab aumentou proporcionalmente com a dose entre o intervalo da dose subcutânea de 375 mg/m^2 a 800 mg/m^2. Os parâmetros farmacocinéticos, tais como a depuração, volume de distribuição e semivida de eliminação, foram comparáveis para ambas as formulações.

Ensaio BP22333 (SparkThera)
Um ensaio clínico de fase Ib, constituído por 2 etapas, para investigar a farmacocinética, segurança e tolerabilidade da formulação subcutânea de MabThera em doentes com linfoma folicular (LF), como parte do tratamento de manutenção.
Na 2ª etapa, foi administrada uma dose fixa de 1400 mg da formulação subcutânea de MabThera por injeção subcutânea durante o tratamento de manutenção, após pelo menos, um ciclo com a formulação intravenosa de MabThera a doentes com LF que tinham respondido previamente à formulação intravenosa de MabThera na indução.

A comparação dos dados da C_{max} mediana prevista para a formulação subcutânea e intravenosa de MabThera estão resumidos na tabela 7.

Tabela 7: Ensaio BP22333 (SparkThera): Absorção – Parâmetros farmacocinéticos de MabThera SC face a MabThera IV

	MabThera Subcutâneo	MabThera Intravenoso
C_{max} mediana prevista (q2m) µg/ml	201	209
C_{max} mediana prevista (q3m) µg/ml	189	184

O T_{max} mediano na formulação subcutânea de MabThera foi de aproximadamente 3 dias quando comparado ao Tmax que ocorre no fim ou perto do fim da perfusão da formulação intravenosa.

Ensaio BO22334 (SABRINA)
A formulação subcutânea de MabThera a uma dose fixa de 1400 mg foi administrada por via subcutânea de três em três semanas durante 6 ciclos durante a indução, após o primeiro ciclo com formulação intravenosa de MabThera, nos doentes com LF não previamente tratados, em associação com quimioterapia. A C_{max} sérica de rituximab no 7º ciclo foi similar entre os dois braços de tratamento, com valores de média geométrica (CV%) de 250,63 (19,01) µg/ml e 236,82 (29,41) µg/ml para as formulações intravenosa e subcutânea, respetivamente, com o rácio da média geométrica resultante ($C_{max, SC}/C_{max, IV}$) de 0,941 (IC 90%: 0,872, 1,015).

Distribuição/Eliminação

As médias geométricas de C_{vale} e AUCτ dos ensaios BP22333 e BO22334 estão resumidas na Tabela 8.

Tabela 8: Distribuição/Eliminação – Parâmetros farmacocinéticos de MabThera subcutâneo face a MabThera intravenoso

Ensaio BP22333 (SparkThera)				
	Média geométrica de C_{vale} (q2m) µg/ml	Média geométrica de C_{vale} (q3m) µg/ml	Média geométrica de AUCτ ciclo 2 (q2m) µg.dia/ml	Média geométrica de AUCτ ciclo 2 (q3m) µg.dia/ml
Formulação subcutânea de MabThera	32,2	12,1	5430	5320
Formulação intravenosa de MabThera	25,9	10,9	4012	3947
Ensaio BO22334 (SABRINA)				
	Média geométrica de C_{vale} antes da dose do 8º ciclo µg/ml		Média geométrica de AUC no 7º ciclo µg.dia/ml	
Formulação subcutânea de MabThera	134,6		3778	
Formulação intravenosa de MabThera	83,1		2734	

Na análise farmacocinética populacional envolvendo 403 doentes com linfoma folicular que receberam uma perfusão única ou perfusões múltiplas de MabThera por via intravenosa e/ou subcutânea, em monoterapia ou em associação com quimioterapia, as estimativas da população para a depuração inespecífica (CL_1), depuração específica inicial (CL_2) (para a qual contribuíram

provavelmente as células B ou a carga tumoral) e o volume de distribuição do compartimento central (V_1) foram de 0,194 l/dia, 0,535 l/dia e 4,37 l/dia, respetivamente. A mediana estimada do tempo de semivida de eliminação terminal da formulação subcutânea de MabThera foi de 29,7 dias (intervalo de 9,9 a 91,2 dias). A análise do conjunto de dados continha 6003 amostras quantificáveis de 403 doentes que receberam rituximab por via IV e/ou SC dos ensaios BP22333 (3736 amostras de 277 doentes) e B022334 (2267 amostras de 126 doentes). Vinte e nove (0,48%) observações pós-dose (todas do ensaio BP22333) eram inferiores ao limite de quantificação. Não se verificaram valores de co-variáveis em falta, exceto a contagem das células B na linha basal. A carga tumoral na linha basal estava disponível apenas no ensaio B022334.

Populações especiais

No ensaio clínico B022334, observou-se um efeito entre a superfície corporal e os rácios de exposição registados no 7ºciclo para a formulação subcutânea de rituximab 1400 mg de três em três semanas e a formulação intravenosa de rituximab 375 mg/m^2 de três em três semanas, com rácios de C_{vale} de 2,29, 1,31 e 1,41 em doentes com área de superfície corporal (ASC) reduzida, média e elevada, respetivamente (ASC baixa ≤ 1,70 m^2; 1,70 m^2 < ASC média < 1,90 m^2; ASC elevada >1,90 m^2). Os rácios de AUCτ correspondentes foram de 1,66, 1,17 e 1,32.

Não houve evidência de dependências clinicamente relevantes da farmacocinética de rituximab na idade e género.

Foram detetados anticorpos anti-rituximab em apenas 13 doentes e estes não resultaram em quaisquer aumentos clinicamente relevantes na depuração em estado estacionário.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O rituximab revelou ser altamente específico em relação ao antigénio 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. Em adição, a rHuPH20 não demonstrou efeitos na qualidade do esperma.

Nos estudos de desenvolvimento embriofetal realizados em ratinhos, a rHuPH20 causou a diminuição do peso fetal e a perda de implantações a exposições sistémicas que excedem suficientemente a exposição terapêutica humana. Não existe evidência de dismorfogénese (isto é, teratogénese) resultante da exposição sistémica a rHuPH20.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Hialuronidase humana recombinante (rHuPH20)
L-histidina
Cloridrato de L-histidina monohidratado
α,α-trealose di-hidratada
L-metionina
Polissorbato 80 (E433)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não se observaram incompatibilidades entre a formulação subcutânea de MabThera e o material de polipropileno ou policarbonato da seringa ou o aço inoxidável do dispositivo de transferência, as agulhas de injeção e as rolhas de polietileno forma de cone Luer.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado
30 meses

Após a primeira abertura
Uma vez transferida do frasco para injetáveis para a seringa, a solução da formulação subcutânea é fisicamente e quimicamente estável durante 48 horas a 2 °C – 8 °C e subsequentemente durante 8 horas a 30 ºC à luz do dia difusa.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser usado imediatamente. Se não for usado imediatamente, a preparação deve ser efetuada em condições assépticas controladas e validadas. As condições e o tempo de armazenamento antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Manter o recipiente dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
Condições de conservação do medicamento após a primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis, de vidro tipo I, incolor, com rolha de borracha butílica com selo de alumínio e disco de abertura fácil de plástico cor de rosa contendo 1400 mg/11,7 ml de rituximab.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

MabThera é fornecido em frascos para injetáveis para utilização única, estéreis e isentos de conservantes e pirogénios. Nos frascos para injetáveis, está incluída uma etiqueta autocolante destacável, que especifica a dosagem, via de administração e indicação. Esta etiqueta autocolante deve ser retirada do frasco para injetáveis e colada à seringa antes da administração. Os seguintes pontos devem ser respeitados rigorosamente em relação ao uso e eliminação de seringas e de outros materiais cortantes:

- As agulhas e as seringas não devem ser nunca reutilizadas
- Coloque todas as agulhas e seringas usadas num recipiente para objetos cortantes (recipiente descartável à prova de perfuração).

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

EU/1/98/067/003

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

Data da primeira autorização: 2 de junho de 1998
Data da última renovação: 2 de junho de 2008

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.

1. NOME DO MEDICAMENTO

MabThera 1600 mg solução para injeção subcutânea

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 120 mg de rituximab.

Cada frasco para injetáveis contém 1600 mg/13,4 ml de rituximab.

O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico de ratinho/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 ratinho. 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

Solução injetável.

Líquido límpido a opalescente incolor a amarelado com pH de 5,2 - 5.8 e osmolaridade de 300 - 400 mOsmol/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

MabThera, em associação com quimioterapia, é indicado em adultos no tratamento de doentes com leucemia linfocítica crónica (LLC) não tratada previamente e recidivante/refratária. Apenas estão disponíveis dados limitados de eficácia e segurança em doentes previamente tratados com anticorpos monoclonais incluindo MabThera ou doentes refratários a MabThera com quimioterapia anterior.

Consultar a secção 5.1 para mais informação.

4.2 Posologia e modo de administração

MabThera 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 MabThera, deve ser sempre administrada pré-medicação com um antipirético e anti-histamínico (por exemplo, paracetamol e difenidramina).

A pré-medicação com glucocorticoides deve ser considerada se MabThera não for administrado em associação com um regime de quimioterapia contendo glucocorticoide.

Posologia

A dose recomendada da formulação subcutânea de MabThera utilizada em doentes adultos é uma injeção subcutânea com uma dose fixa de 1600 mg, independentemente da área de superfície corporal do doente.

Antes de iniciarem as injeções subcutâneas de MabThera, todos os doentes têm sempre de receber antecipadamente uma dose completa de MabThera por perfusão intravenosa, utilizando a formulação intravenosa de MabThera (ver secção 4.4).

Caso os doentes não sejam capazes de receber uma dose completa de MabThera por perfusão intravenosa antes da mudança, estes devem continuar os ciclos subsequentes com a formulação intravenosa de MabThera até que uma dose completa seja administrada por via intravenosa com sucesso. Por conseguinte, a mudança para a formulação subcutânea de MabThera pode ser realizada apenas no segundo ou subsequentes ciclos de tratamento.

É importante verificar a rotulagem dos medicamentos de forma a garantir que a formulação (intravenosa ou subcutânea) e a dosagem apropriadas são administradas ao doente como prescrito.

A formulação subcutânea de MabThera não está destinada à administração por via intravenosa e deve ser apenas administrada por injeção subcutânea. A dosagem de 1600 mg é destinada ao uso subcutâneo apenas na LLC.

Em doentes com LLC, é recomendada a profilaxia com hidratação adequada e administração de uricostáticos nas 48 horas antes do início da terapêutica para redução do risco de síndrome de lise tumoral. Para os doentes com LLC cujas contagens de linfócitos são > 25 x 10^9/l é recomendada a administração intravenosa de prednisona/prednisolona 100 mg imediatamente antes da administração de MabThera para diminuir a taxa e a gravidade de reações agudas à perfusão e/ou síndrome de libertação de citoquinas.

A dose recomendada de MabThera, em associação com quimioterapia, para doentes não tratados previamente e recidivantes/refratários é: 375 mg/m^2 de área de superfície corporal da formulação intravenosa de MabThera administrada no dia 0 do primeiro ciclo de tratamento seguido da formulação subcutânea de MabThera injetada a uma dose fixa de 1600 mg, por ciclo, no dia 1 de cada ciclo subsequente (no total: 6 ciclos). A quimioterapia deve ser dada após a administração de MabThera.

Ajustes de dose durante o tratamento

Não se recomenda a redução da dose de MabThera. Quando MabThera 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).

Populações especiais

População pediátrica
A segurança e eficácia de MabThera em crianças com idade inferior a 18 anos ainda não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis.

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

Modo de administração

Injeções subcutâneas
A formulação subcutânea de MabThera 1600mg deve ser apenas administrada por injeção subcutânea, durante aproximadamente 7 minutos. A agulha de injeção hipodérmica só deve ser colocada na seringa imediatamente antes da administração, de modo a evitar a potencial obstrução da agulha.

A formulação subcutânea de MabThera deve ser injetada por via subcutânea na parede abdominal e nunca em áreas em que a pele esteja avermelhada, lesionada, sensível, endurecida ou onde existam sinais ou cicatrizes.

Não estão disponíveis dados sobre a injeção noutras localizações do organismo. Por conseguinte, as injeções devem ser restringidas à parede abdominal.

Durante o decurso do tratamento com a formulação subcutânea de MabThera, outros medicamentos para administração subcutânea devem ser preferencialmente administrados em locais de injeção diferentes.

Caso uma injeção seja interrompida, esta pode ser retomada no mesmo local ou pode ser utilizada outra localização, se apropriado.

Administração da perfusão intravenosa
Para informação sobre instruções de dose e modo de administração, deve ser consultado o Resumo das Características do Medicamento (RCM) de MabThera 100 mg e 500 mg concentrado para solução para perfusão.

4.3 Contraindicações

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

Infeções ativas, graves (ver secção 4.4).

Doentes gravemente imunocomprometidos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade
De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registados.

A informação descrita na secção 4.4 refere-se à utilização da formulação subcutânea de MabThera nas indicações aprovadas "*Tratamento do linfoma não-Hodgkin*" *(dosagem de 1400 mg)* e "*Tratamento da leucemia linfocítica crónica" (dosagem de 1600 mg)*. Para informação sobre outras indicações, consulte o RCM da formulação intravenosa de MabThera.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

A utilização de MabThera pode estar associada a um risco aumentado de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). A intervalos regulares, os doentes devem ser monitorizados relativamente a quaisquer sintomas ou sinais neurológicos, novos ou que se agravem, sugestivos de LMP. Se houver suspeita de LMP, a administração deve ser suspensa até que seja excluída a LMP. O médico deve avaliar o doente para determinar se os sintomas são indicativos de disfunção neurológica e 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, a análise do líquido cefalorraquidiano (CSF) para deteção do ADN do vírus JC, e a repetição das avaliações neurológicas.

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

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

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

Reações associadas com a administração/perfusão intravenosa

MabThera está associado a reações relacionadas com a administração/perfusão intravenosa, 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. Estas não estão especificamente relacionadas com a via de administração de MabThera e podem ser observadas com ambas as formulações.

Foram notificadas reações associadas à perfusão intravenosa graves com desfecho fatal durante a utilização pós-comercialização da formulação intravenosa de MabThera. O seu início varia entre os 30 minutos a 2 horas após o início da primeira perfusão de MabThera intravenoso. 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 broncospasmo e hipoxia, além de febre, arrepios, tremores, 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 estar associada a insuficiência respiratória aguda e morte. A insuficiência respiratória aguda pode ser acompanhada por outros acontecimentos tais como infiltração intersticial pulmonar ou edema, visível através de radiografia torácica. Esta síndrome manifesta-se frequentemente na primeira ou segunda horas após o início da primeira perfusão. Os doentes com história de insuficiência pulmonar ou infiltração tumoral pulmonar podem estar em maior risco de desenvolver um resultado pior, devendo por isso ser tratados com maior precaução. Os doentes que desenvolvam síndrome de libertação de 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 nestes 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 doentes com LLC, e que podem estar em maior risco de desenvolverem síndrome de libertação de citoquinas grave, devem ser tratados com extrema precaução. Estes doentes devem ser rigorosamente monitorizados durante a primeira perfusão. Nestes doentes, deverá considerar-se a utilização de uma velocidade de perfusão reduzida 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.

Foram notificadas reações anafiláticas e outras reações de hipersensibilidade, após a administração intravenosa de proteínas aos doentes. Em contraste com a síndrome de libertação de citoquinas, as reações de hipersensibilidade puras ocorrem tipicamente minutos após o início da perfusão. Os medicamentos necessários ao tratamento das reações de hipersensibilidade, como por exemplo epinefrina (adrenalina), anti-histamínicos e glucocorticoides, devem estar disponíveis para utilização imediata no caso de ocorrer uma reação alérgica durante a administração de MabThera. As manifestações clínicas de anafilaxia podem parecer semelhantes a manifestações clínicas da síndrome

de libertação de citoquinas (como acima descrito). As reações atribuídas a hipersensibilidade foram notificadas em menor número do que as reações atribuídas à libertação de citoquinas.

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 MabThera, deverá ter-se em consideração a suspensão de fármacos anti-hipertensivos nas 12 horas anteriores à perfusão de MabThera.

Em 77% dos doentes tratados com a formulação intravenosa de MabThera observaram-se reações adversas associadas à perfusão intravenosa de todos os tipos (incluindo a síndrome de libertação de citoquinas acompanhada de hipotensão e broncospasmo em 10% dos doentes), ver secção 4.8. Estes sintomas são geralmente reversíveis com a interrupção da perfusão de MabThera e a administração de um antipirético, de um 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 citoquinas, por favor consulte o texto acima.

Foram observadas reações relacionadas com a administração em até 50% dos doentes tratados com a formulação subcutânea de MabThera nos ensaios clínicos. As reações que ocorreram no prazo de 24 horas após a injeção subcutânea consistiram primariamente em prurido eritematoso, erupção cutânea e reações no local da injeção, tais como dor, edema e vermelhidão e foram geralmente ligeiras ou moderadas (grau 1 ou 2) e de natureza transitória (ver secção 4.8).

As reações cutâneas locais foram muito frequentes nos doentes tratados com MabThera subcutâneo nos ensaios clínicos. Os sintomas incluíram dor, edema, induração, hemorragia, eritema, prurido e erupção cutânea (ver secção 4.8). Algumas reações cutâneas locais ocorreram mais do que 24 horas após a administração subcutânea de MabThera. A maioria das reações cutâneas locais observadas após a administração da formulação subcutânea de MabThera foram ligeiras ou moderadas e resolveram-se sem qualquer tratamento específico.

Antes de iniciarem as injeções subcutâneas de MabThera, todos os doentes têm sempre de receber antecipadamente uma dose completa de MabThera por perfusão intravenosa, utilizando a formulação intravenosa de MabThera. O risco mais elevado de desenvolver uma reação relacionada com a administração é geralmente observado no primeiro ciclo. O início da terapêutica com a perfusão intravenosa de MabThera permitirá uma melhor gestão das reações relacionadas com a administração, através da interrupção ou abrandamento da perfusão intravenosa.

Caso os doentes não sejam capazes de receber uma dose completa de MabThera por perfusão intravenosa antes da mudança, estes devem continuar os ciclos subsequentes com a formulação intravenosa de MabThera até que uma dose completa seja administrada por via intravenosa com sucesso. Por conseguinte, a mudança para a formulação subcutânea de MabThera pode ser realizada apenas no segundo ou subsequentes ciclos de tratamento.

Tal como com a formulação intravenosa, a formulação subcutânea de MabThera deve ser administrada sob a estrita supervisão de um profissional de saúde experiente e num ambiente que tenha disponíveis de imediato todos os meios de ressuscitação. A pré-medicação com um analgésico/antipirético e um anti-histamínico deve ser sempre administrada antes de cada dose da formulação subcutânea de MabThera. A pré-medicação com glucocorticoides também deve ser considerada.

Os doentes devem ser observados durante, pelo menos, 15 minutos após a administração subcutânea de MabThera. Pode ser apropriado um período mais longo nos doentes com risco aumentado de reações de hipersensibilidade.

Os doentes devem ser instruídos a contactar imediatamente os seus médicos assistentes caso os sintomas sugestivos de síndrome de libertação de citoquinas ou hipersensibilidade grave ocorram em qualquer altura após a administração do medicamento.

Afeções cardíacas

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

Toxicidade hematológica

Apesar de MabThera em monoterapia não ser mielossupressor, deve tomar-se precaução no tratamento de doentes com contagem de neutrófilos < 1,5 x 10^9/l e/ou contagem de plaquetas < 75 x 10^9/l, dado que a experiência clínica nesta população é limitada. A formulação intravenosa de MabThera foi usada 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 MabThera devem-se realizar regularmente contagens sanguíneas completas, incluindo a contagem dos neutrófilos e plaquetas.

Infeções

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

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

Em doentes tratados com a formulação intravenosa de MabThera foram notificados casos de reativação de 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 MabThera pode também agravar as consequências da infeção primária por hepatite B. O rastreio do vírus da hepatite B (VHB) deve ser realizado em todos os doentes antes do início do tratamento com MabThera. 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 MabThera. 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.

Foram notificados casos muito raros de LMP durante a utilização pós-comercialização da formulação intravenosa de MabThera na LLC (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 MabThera para os doentes com LNH e LLC e a vacinação com vacinas com agentes virais vivos não é recomendada. Os doentes tratados com MabThera 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, os doentes com LNH de baixo grau recidivante que receberam a formulação intravenosa de MabThera em monoterapia apresentaram, comparativamente a voluntários controlo saudáveis não tratados, uma menor taxa de resposta à vacinação com o antigénio de anulação

do tétano (16% vs. 81%) e com o neoantigénio *Keyhole Limpet Haemocyanin* (KLH) (4% vs. 69% quando avaliado quanto ao aumento do título de anticorpos >2 vezes). Para doentes com LLC, são assumidos resultados semelhantes considerando as similaridades entre ambas as doenças, mas tal não foi investigado em 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 MabThera.

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 MabThera.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Em doentes com LLC, a administração concomitante de MabThera 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 MabThera.

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

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 contracetivos eficazes durante o tratamento e nos 12 meses após o tratamento com MabThera.

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 MabThera. Não estão disponíveis dados adequados e controlados na mulher grávida, no entanto, foi notificada a depleção transitória de células B e linfocitopenia em alguns bebés nascidos de mães expostas a MabThera durante a gravidez. Foram observados efeitos similares nos estudos em animais (ver secção 5.3). Por estas razões, MabThera não deve ser administrado a mulheres grávidas, exceto se o possível benefício ultrapassar o potencial risco.

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 MabThera e nos 12 meses após o tratamento com MabThera.

Fertilidade

Os estudos em animais não revelaram efeitos deletérios de rituximab ou da hialuronidase humana recombinante (rHuPH20) nos órgãos reprodutivos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

A informação descrita nesta secção diz respeito à utilização de MabThera em contexto oncológico. Para informação sobre as indicações autoimunes, consulte o RCM da formulação intravenosa de MabThera.

Sumário do perfil de segurança

Durante o programa de desenvolvimento, o perfil de segurança da formulação subcutânea de MabThera foi comparável ao da formulação intravenosa, com exceção de reações cutâneas locais. Reações cutâneas locais, incluindo reações no local da injeção foram muito frequentes nos doentes tratados com a formulação subcutânea de MabThera. No ensaio SABRINA (BO22334), de fase 3, foram notificadas reações cutâneas locais em até 20% dos doentes tratados com MabThera subcutâneo. As reações cutâneas locais mais frequentes no grupo de MabThera subcutâneo foram eritema no local da injeção (13%), dor no local da injeção (7%) e edema no local da injeção (4%). Os acontecimentos observados após a administração subcutânea foram ligeiros ou moderados, com exceção de um doente que notificou uma reação cutânea local de intensidade Grau 3 (erupção cutânea no local da injeção) após a primeira administração subcutânea de MabThera (Ciclo 2). No grupo de MabThera subcutâneo as reações cutâneas locais de qualquer grau foram mais frequentes durante o primeiro ciclo subcutâneo (Ciclo 2), seguido do segundo, e a incidência diminuiu com as injeções subsequentes. Foram observados acontecimentos semelhantes no ensaio em LLC, SAWYER (BO25341), e foram notificados em até 42% dos doentes no braço de MabThera subcutâneo. As reações cutâneas locais mais frequentes foram eritema no local da injeção (26%), dor no local da injeção (16%) e tumefação no local da injeção (5%). Dois doentes no ensaio SAWYER tiveram reações cutâneas locais de Grau 3 (eritema no local da injeção, dor no local da injeção e tumefação no local da injeção).

Reações adversas notificadas com a utilização da formulação subcutânea de MabThera

O risco de reações agudas relacionadas com a administração associadas à formulação subcutânea de MabThera foi avaliado em três ensaios clínicos: SparkThera e SABRINA (os dois ensaios em LNH) e no ensaio em LLC, SAWYER.
No ensaio SABRINA, foram notificadas reações graves relacionadas com a administração (grau ≥ 3) em dois doentes (2%) após a administração da formulação subcutânea de MabThera. Estes acontecimentos foram erupção cutânea de Grau 3 no local da injeção e boca seca.
No ensaio SparkThera, não foram notificadas reações graves relacionadas com a administração.
No SAWYER (BO25341) foram notificadas reações graves relacionadas com a administração (Grau≥3) em quatro doentes (5%) após administração subcutânea de MabThera. Estes acontecimentos foram trombocitopenia de Grau 4 e ansiedade, eritema e urticária no local de injeção de Grau 3.

Reações adversas notificadas com a utilização da formulação intravenosa de MabThera

Experiência no linfoma não-Hodgkin e leucemia linfocítica crónica

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

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

Os acontecimentos infeciosos (predominantemente bacterianos e virais) ocorreram em aproximadamente 30-55% dos doentes durante os ensaios clínicos em doentes com LNH e em 30-50% dos doentes durante os ensaios clínicos em doentes com LLC.

As reações adversas graves mais frequentemente observadas ou notificadas foram:

- Reações relacionadas com a perfusão (incluindo a síndrome de libertação de citoquinas, síndrome de lise tumoral), ver secção 4.4.
- Infeções, ver secção 4.4.
- Afeções cardiovasculares, ver secção 4.4.

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

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

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

Resumo tabulado das reações adversas

Tabela 1 RAMs notificadas em ensaios clínicos ou durante a farmacovigilância pós-comercialização em doentes com LNH e LLC tratados com MabThera em monoterapia/manutenção ou em associação com quimioterapia

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raras	Muito raras	Desconhecida
Infeções e infestações	Infeções bacterianas, infeções virais, +bronquite	Sépsis, +pneumonia, + infeção febril, +herpes zóster, + infeção do trato respiratório, infeções fúngicas, infeções de etiologia desconhecida, +bronquite aguda, +sinusite, hepatite B[1]		Infeção viral grave[2]		
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[4], 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]

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raras	Muito raras	Desconhecida
Cardiopatias		+ Enfarte do miocárdio[4 e 6], arritmia, +fibrilhação auricular, taquicardia, +cardiopatia	+Insuficiência ventricular esquerda, + taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia 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]	
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 musculosqueléticas 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, +calafrios, +insuficiência multiorgânica[4]	Dor no local da perfusão			

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raras	Muito raras	Desconhecida
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 (≥ 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 recidivante/ refratária [2] ver também a secção "infeção" abaixo [3] ver também a secção "reações adversas do foro hematológico" abaixo [4] ver também a secção "reações relacionadas com a perfusão" abaixo. Casos fatais raramente notificados [5] sinais e sintomas de neuropatia craniana. Ocorridos várias vezes até vários meses após a conclusão da terapêutica com MabThera [6] observado principalmente em doentes com condição cardíaca prévia e/ou quimioterapia cardiotóxica e foram maioritariamente associados a reações relacionadas com a perfusão [7] incluem 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 MabThera comparativamente aos braços controlo: hematotoxicidade, infeção neutropénica, infeção do trato urinário, alterações sensoriais, pirexia.

Foram notificados sinais e sintomas sugestivos de reações relacionadas com a perfusão em mais de 50% dos doentes em ensaios clínicos envolvendo a formulação intravenosa de MabThera, e foram observados predominantemente durante a primeira perfusão, geralmente na primeira ou segunda hora. Estes sintomas incluíram principalmente febre, arrepios e tremores. Outros sintomas incluíram rubor, angioedema, broncospasmo, vómitos, náuseas, urticária/erupção cutânea, fadiga, cefaleia, irritação da garganta, rinite, prurido, dor, taquicardia, hipertensão, hipotensão, dispneia, dispepsia, astenia e características de síndrome de lise tumoral. As reações relacionadas com a perfusão graves (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 multiorgânica, síndrome de lise tumoral, síndrome de libertação de citoquinas, insuficiência renal e insuficiência respiratória foram notificadas com uma frequência menor ou desconhecida. A incidência dos sintomas relacionados com a perfusão diminuiu substancialmente com as perfusões intravenosas subsequentes e é <1% dos doentes no oitavo ciclo de tratamento contendo MabThera.

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções
O MabThera 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 zóster, foram notificadas com uma incidência maior nos braços dos ensaios aleatorizados contendo MabThera. Foram notificadas infeções graves em cerca de 4% dos doentes tratados com MabThera em monoterapia. Frequências maiores de infeções globais, incluindo infeções de grau 3 ou 4, foram observadas durante a terapêutica de manutenção com MabThera 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 MabThera. A maioria dos doentes tinha recebido MabThera em associação com quimioterapia ou como parte do transplante de células estaminais hematopoiéticas. São exemplos destas infeções virais graves as infeções causadas por vírus herpes (Citomegalovírus, Vírus Varicela Zóster e Vírus Herpes Simplex), vírus JC (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 MabThera em associação com quimioterapia citotóxica. Em doentes com LLC recidivante/refratária, a incidência da infeção por hepatite B de grau 3/4 (reativação e infeção primária) foi de 2% no R-FC vs. 0% no FC. Foi observada progressão do sarcoma de Kaposi em doentes expostos a MabThera 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 MabThera 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 o tratamento de manutenção com MabThera 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 MabThera em associação com quimioterapia, leucopenia de grau 3/4 (R-CHOP 88% vs. CHOP 79%, R-FC 23% vs. FC 12%), neutropenia de grau 3/4 (R-CVP 24% vs. CVP 14%; R-CHOP 97% vs. CHOP 88%, R-FC 30% vs. FC 19% em LLC não tratada previamente), pancitopenia grau 3/4 (R-FC 3% vs. FC 1% em 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 MabThera e quimioterapia não foi associada a maior incidência de infeções e infestações comparativamente a doentes tratados com quimioterapia isoladamente. Estudos com a formulação intravenosa de MabThera, em LLC não tratada previamente e recidivante/refratária estabeleceram que em até 25% dos doentes tratados com R-FC, a neutropenia foi prolongada (definida por uma contagem de neutrófilos que permanece abaixo de $1x10^9$/l entre os dias 24 e 42 após a última dose) ou que ocorreu com início tardio (definida por uma contagem de neutrófilos abaixo de $1x10^9$/l depois de 42 dias após a última dose em doentes sem neutropenia prévia prolongada ou que recuperaram antes do dia 42) após o tratamento com MabThera 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 MabThera. No estudo em primeira linha na LLC, os doentes em estádio C de Binet experienciaram mais acontecimentos adversos no braço R-FC comparado com o braço FC (R-FC 83% vs. FC 71%). No estudo em LLC recidivante/refratária foi notificada trombocitopenia de grau 3/4 em 11% dos doentes no grupo R-FC comparado a 9% dos doentes no grupo FC.

Em estudos com MabThera, em doentes com macroglobulinemia de Waldenstrom, foram observados aumentos transitórios nos níveis séricos de IgM após o início do tratamento, os quais podem estar associados a hiperviscosidade e sintomas relacionados. O aumento transitório de 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 MabThera 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 cardiopatias de grau 3/4 foi comparável entre os doentes tratados com MabThera e os em observação. Os 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 MabThera comparativamente a <1% em observação. Em ensaios avaliando MabThera 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 MabThera 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 com desfecho fatal.

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, desenvolveram 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 em 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 incluem alterações visuais, cefaleia, convulsão 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 e/ou quimioterapia imunossupressiva.

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

Níveis de IgG
No ensaio clínico para avaliação de MabThera 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 MabThera. No grupo de observação, os níveis medianos de IgG aumentaram subsequentemente para valores acima do LLN, mas permaneceram constantes no grupo MabThera. A proporção de doentes com níveis de IgG abaixo do LLN foi de cerca de 60% no grupo MabThera ao longo dos 2 anos do período de tratamento, enquanto no grupo de observação decresceu (36% após 2 anos).

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

Subpopulações de doentes -MabThera em monoterapia
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 notificaram RAMs durante a repetição do tratamento com ciclos adicionais de MabThera foi semelhante à percentagem de doentes que notificaram RAMs na exposição inicial (RAMs de qualquer grau e grau 3/4).

Subpopulações de doentes – terapêutica de combinação com MabThera
Idosos (≥ 65 anos)
A incidência de acontecimentos adversos no sangue e linfáticos de grau 3/4 foi superior em doentes idosos comparativamente a doentes mais jovens (<65 anos), com LLC não tratada previamente ou recidivante/refratária.

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 MabThera dos ensaios clínicos nos seres humanos. A dose intravenosa mais elevada de MabThera testada até à data nos seres humanos é de 5000 mg (2250 mg/m^2), 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.

Três doentes do estudo em LNH, SABRINA (BO22334), com a formulação subcutânea de MabThera receberam inadvertidamente a formulação subcutânea através da via intravenosa, até uma dose máxima de rituximab de 2780 mg, não se tendo observado um efeito nocivo. Os doentes que experienciem sobredosagem ou erro de medicação com MabThera devem ser cuidadosamente monitorizados.

Foram notificados cinco casos de sobredosagem com MabThera 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 fármaco-terapêutico: Agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01X C02

A formulação subcutânea de MabThera contém hialuronidase humana recombinante (rHuPH20), uma enzima utilizada para aumentar a dispersão e a absorção de substâncias coadministradas, quando administrados por via subcutânea.

O rituximab liga-se especificamente ao antigénio transmembranar, CD20, uma fosfoproteína não-glicosilada, localizada nos linfócitos B maduros e nos linfócitos pré-B. O antigénio 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 antigénio não se internaliza pela ligação aos anticorpos, nem se desprende da superfície celular. O CD20 não circula no plasma sob a forma de antigénio livre, pelo que não compete para a ligação aos anticorpos.

O domínio Fab do rituximab liga-se ao antigénio 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 antigénio 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 MabThera. Nos doentes tratados devido a tumores hematológicos, a recuperação das células B iniciou-se 6 meses após o tratamento e geralmente atingiu o valor normal dentro de 12 meses após a conclusão do tratamento, embora nalguns doentes possa demorar mais (até um tempo de recuperação mediano de 23 meses após a terapia de indução). Nos doentes com artrite reumatoide, após duas perfusões de 1000 mg de MabThera com um intervalo de 14 dias, foi observada a depleção imediata das células B periféricas. A contagem das células B periféricas começou a aumentar a partir da semana 24 e a repopulação foi observada na semana 40, na maioria doentes, quer tenham recebido MabThera em monoterapia ou em associação com o metotrexato.

Experiência clínica da formulação subcutânea de MabThera na leucemia linfocítica crónica

Um ensaio de fase Ib, de duas etapas, multicêntrico, aleatorizado, em regime aberto e de grupos paralelos (SAWYER BO25341) foi realizado em doentes com LLC não tratada previamente para investigar a não inferioridade do perfil farmacocinético, juntamente com a eficácia e segurança da formulação subcutânea de MabThera em associação com quimioterapia.

O objetivo da etapa 1 foi selecionar uma dose da formulação subcutânea de MabThera que resultasse em níveis séricos da C_{vale} de MabThera comparáveis com a formulação de MabThera intravenoso. Foram recrutados um total de 64 doentes com LLC em qualquer momento antes do 5º ciclo, durante o seu tratamento com a formulação intravenosa de MabThera em associação com quimioterapia. A dose de 1600 mg da formulação subcutânea de MabThera foi selecionada para a etapa 2 do estudo.

O objetivo da etapa 2 foi estabelecer a não-inferioridade nos níveis de C_{vale} observados entre a dose subcutânea de MabThera selecionada e a dose intravenosa de MabThera de referência.
Foram aleatorizados um total de 176 doentes com LLC para os dois grupos de tratamento seguintes:

- MabThera subcutâneo (n=88); 1º ciclo de 375 mg/m^2 de MabThera intravenoso, em associação com quimioterapia e ciclos subsequentes (2-6) de MabThera subcutâneo 1600 mg, em associação com quimioterapia.

- MabThera intravenoso (n=88); 1º ciclo de 375 mg/m^2 de MabThera intravenoso, em associação com quimioterapia, seguido de até 5 ciclos de 500 mg/m^2 de MabThera intravenoso, em associação com quimioterapia.

As taxas de resposta para a análise de 176 doentes da etapa 2 do SAYWER são mostradas na Tabela 2.

Tabela 2 Resultados de eficácia do SAWYER (BO25341) (População intenção-de-tratar)

		Etapa 2 N = 176	
		Formulação intravenosa de Rituximab (n = 88)	**Formulação subcutânea de Rituximab (n = 88)**
ORR[a]	**Estimativa pontual**	**80,7% (n = 71)**	**85,2% (n = 75)**
	IC 95%	**[70,9%; 88,3%]**	**[76,1%; 91,9%]**
CRR[a]	**Estimativa pontual**	**31,8% (n = 28)**	**27,3% (n = 24)**
	IC 95%	**[22,3%; 42,6%]**	**[18,3%; 37,8%]**
PFS[b]	**Proporção com eventos PFS**	**42,0% (n = 37)**	**34,1% (n = 30)**
	IC 95%	**0,76 [0,47%; 1,23%]**	

ORR – Taxa de Resposta Global
CRR – Taxa de Resposta Completa
PFS – Sobrevivência livre de progressão (proporção com evento, progressão da doença/recaída ou morte por qualquer causa)
[a] – na visita de seguimento do 3º mês (Etapa 2)
[b] - no momento da análise final (mediana de seguimento de 53 meses)

Os resultados globais confirmam que a formulação de MabThera subcutâneo 1600 mg tem um perfil benefício/risco comparável ao da formulação de 500 mg/m^2 de MabThera intravenoso.

Imunogenicidade
Os dados do programa de desenvolvimento da formulação subcutânea de MabThera indicam que a formação de anticorpos anti-rituximab após a administração subcutânea é comparável à observada após a administração intravenosa. No ensaio SAWYER (BO25341), a incidência de anticorpos anti-rituximab induzidos/aumentados pelo tratamento foi semelhante nos dois braços de tratamento; 15% intravenoso vs. 12% subcutâneo. A incidência de anticorpos anti-rHuPH20 induzidos/aumentados pelo tratamento, apenas medidos nos doentes no braço subcutâneo, foi de 12%. Nenhum dos doentes com teste positivo para anticorpos anti- rHuPH20 teve teste positivo para anticorpos neutralizantes. Desconhece-se a relevância clínica do desenvolvimento de anticorpos anti-rituximab ou anti-rHuPH20 após o tratamento com a formulação subcutânea de MabThera. Não houve impacto da presença de anticorpos anti-rituximab ou anti-rHuPH20 na segurança, eficácia ou farmacocinética (PK) de MabThera.

Experiência clínica do MabThera concentrado para solução para perfusão na LLC

Em dois ensaios aleatorizados, de regime aberto, foram aleatorizados um total de 817 doentes não tratados previamente e 552 doentes com LLC recidivante/refratária para receberem ou quimioterapia FC (fludarabina 25 mg/m^2, ciclofosfamida 250 mg/m^2, nos dias 1-3), a cada 4 semanas, durante 6 ciclos ou MabThera em associação com FC (R-FC). MabThera foi administrado numa dose de 375 mg/m^2 durante o primeiro ciclo, um dia antes da quimioterapia, e numa dosagem de 500 mg/m^2 no dia 1 de cada ciclo de tratamento subsequente. Os doentes eram excluídos do estudo em LLC recidivante/refratária se tivessem sido previamente tratados com anticorpos monoclonais ou se fossem refratários (definido como a falha em alcançar a remissão parcial por, pelo menos, 6 meses) a fludarabina ou análogos de qualquer nucleósido. Um total de 810 doentes (403 R-FC, 407 FC) para o estudo em primeira linha (Tabela 2a e Tabela 2b) e 552 doentes (276 R-FC, 276 FC) para o estudo em LLC recidivante/refratária (Tabela 3) foram analisados quanto à eficácia.

No estudo em primeira linha, após um tempo de observação mediano de 48,1 meses, a PFS mediana foi de 55 meses no grupo R-FC e de 33 meses no grupo FC (p< 0,0001, teste log-rank). A análise da sobrevivência global mostrou um benefício significativo do tratamento R-FC sobre a quimioterapia FC isoladamente (p=0,0319, teste log-rank) (Tabela 2a). O benefício em termos de PFS foi consistentemente observado na maioria dos subgrupos de doentes analisados de acordo com o risco de doença na linha de base (i.e. estádio Binet A-C) (Tabela 2b).

Tabela 2a Tratamento em primeira linha da leucemia linfocítica crónica Resumo dos resultados de eficácia de MabThera mais FC vs. FC isoladamente – 48,1 meses de tempo de observação mediano

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

Taxa de resposta e taxas CR analisadas através do teste Qui-quadrado. NR: não atingido; N.A. não aplicável
*: apenas aplicável a doentes que atinjam CR, nPR, PR
**: apenas aplicável a doentes que atinjam CR

Tabela 2b Tratamento em primeira linha de leucemia linfocítica crónica Taxas de risco da sobrevivência livre de progressão de acordo com o estádio Binet (ITT) – a mediana de tempo de observação foi de 48,1 meses

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

IC: Intervalo de confiança

No estudo em LLC recidivante/refratária, a mediana da sobrevivência livre de progressão (objetivo primário) foi de 30,6 meses no grupo R-FC e de 20,6 meses no grupo FC (p=0,0002, teste log-rank). O benefício, em termos de PFS, foi observado em quase todos os subgrupos de doentes analisados de acordo com risco de doença na linha de base. Foi notificada uma ligeira, mas não significativa, melhoria na sobrevivência global no braço R-FC comparado com o braço FC.
Não estão disponíveis dados de farmacocinética (PK)/clínicos em doentes com doença refratária ou recidivante.

Tabela 3 Tratamento de leucemia linfocítica crónica recidivante/refratária – resumo dos resultados de eficácia para MabThera mais FC vs. FC isoladamente (a mediana de tempo de observação foi de 25,3 meses)

Parâmetro de eficácia	Estimativa de Kaplan-Meier do Tempo Mediano até ao Evento (Meses)			Redução do risco
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Log-Rank Valor de p	
Sobrevivência livre de progressão (PFS)	20,6	30,6	0.0002	35%
Sobrevivência global	51,9	NR	0,2874	17%
Sobrevivência livre de evento	19,3	28,7	0,0002	36%
Taxa de resposta (CR, nPR, ou PR)	58,0%	69,9%	0,0034	N.A.
Taxas CR	13,0%	24,3%	0,0007	N.A.
Duração de resposta *	27,6	39,6	0,0252	31%
Sobrevivência livre de doença (DFS)**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Tempo até novo tratamento da LLC	34,2	NR	0,0024	35%

Taxa de resposta e taxas CR analisadas através do teste Qui-quadrado.
*: apenas aplicável a doentes que atinjam CR, nPR, PR; NR: não atingido; N.A. não aplicável
**: apenas aplicável a doentes que atinjam CR

Resultados de outros estudos de suporte utilizando MabThera em associação com outros regimes de quimioterapia (incluindo CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustina e cladribina) para o tratamento de doentes com LLC não tratados previamente e/ou recidivantes/refratários também demonstraram taxas de resposta globais com benefício em termos de taxa de PFS, embora com toxicidade modestamente superior (especialmente mielotoxicidade). Estes estudos suportam o uso de MabThera com qualquer quimioterapia.
Dados em aproximadamente 180 doentes pre-tratados com MabThera demonstraram benefício clínico (incluindo CR) e suportam o re-tratamento com MabThera.

<u>População pediátrica</u>

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

<u>Absorção</u>

MabThera foi administrado subcutaneamente numa dose fixa de 1600 mg, em associação com quimioterapia (fludarabina e ciclofosfamida (FC)), durante 5 ciclos, em intervalos de 4 semanas, após o primeiro ciclo da formulação intravenosa de MabThera, em doentes com LLC não tratados previamente. A C_{max} sérica de MabThera no Ciclo 6 foi inferior no braço subcutâneo em relação ao braço intravenoso, com valores de média geométrica (CV%) de 202 (36,1) µg/ml e de 280 (24,6) µg/ml com o rácio da média geométrica resultante ($C_{max, SC}/C_{max, IV}$) de 0,719 (IC 90%: 0,653, 0,792). A média geométrica t_{max} no grupo de MabThera subcutâneo foi de, aproximadamente, 3 dias quando comparado com o t_{max} que ocorreu no final ou próximo do final da perfusão para o grupo de MabThera intravenoso. Os valores da média geométrica de C_{vale} (CV%) no Ciclo 5 (pré-dose do Ciclo 6) foram

superiores no grupo de MabThera subcutâneo comparado com o grupo de MabThera intravenoso; 97,5 µg/ml (42,6) versus 61,5 µg/ml (63,9), respetivamente com um rácio de média geométrica ajustado resultante [IC 90%] de 1,53 [1,27-1,85]. Similarmente, os valores da média geométrica de AUC (CV%) no Ciclo 6 foram superiores no grupo subcutâneo em relação ao grupo intravenoso; 4088 µg•dia/ml (34,2) versus 3630 µg•dia/ml (32,8) respetivamente) com um rácio de média geométrica ajustado resultante [IC 90% CI] de 1,10 [0,98-1,24].
Com base na análise farmacocinética da população do estudo BO25341 (SAWYER), foi estimada uma biodisponibilidade absoluta de 68,4%.

Distribuição/Eliminação

A semivida estimada da formulação de MabThera subcutâneo de 1600 mg é de 30 dias, a depuração estimada é de 0,22 l/dia e o volume de distribuição do compartimento central é de 4,65l.

Populações especiais
Tal como é característico para os anticorpos monoclonais, os parâmetros da PK de rituximab dependem de medições da superfície corporal. Todos os parâmetros de depuração e volume aumentaram com a ASC. Adicionalmente, o volume central foi ligeiramente inferior (9%) em mulheres comparativamente aos homens. Os parâmetros de absorção da formulação subcutânea diminuíram com o aumento do IMC. As simulações condicionadas que resumem o impacto de todas as dependências da superfície corporal na exposição de rituximab, demonstraram que, enquanto a dose fixa de subcutâneo conduz a diferenças superiores na exposição (C_{vale} e AUC_{τ}) entre indivíduos de superfície corporal baixa e elevada comparativamente à dosagem intravenosa ajustada ao peso corporal, ela permite manter os valores de C_{vale} e AUC_{τ} para todos os grupos de superfície corporal a níveis não inferiores aos níveis atingidos por dosagem intravenosa, atingindo assim pelo menos a mesma saturação de alvo que a dosagem intravenosa. Para indivíduos com peso > 90 kg, os valores de C_{vale} foram os mesmos nos regimes intravenoso e subcutâneo. Para indivíduos com peso 60-90 kg e < 60 kg, os valores médios da C_{vale} após a dosagem intravenosa foram de, aproximadamente, 16% e 34% inferiores quando comparados com o regime subcutâneo, respetivamente. De modo similar, para os indivíduos no tercil mais elevado de IMC, os valores de C_{vale} foram os mesmos para os regimes intravenoso e subcutâneo. Para os indivíduos nos tercis médio e baixo de ASC os valores médios de C_{vale} após a dosagem intravenosa foram, aproximadamente, 12% e 26% inferiores quando comparados com o regime subcutâneo.

Em adição à dependência da superfície corporal, a depuração dependente do tempo foi superior em indivíduos com um tamanho tumoral superior na linha de base, que é consistente com uma eliminação mediada pelo alvo. A depuração com maior dependência de tempo em indivíduos com uma maior carga da doença, conduzirá a uma exposição inicial mais baixa e maior tempo necessário para atingir a mesma exposição do que em indivíduos com uma carga de doença inferior.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O rituximab revelou ser altamente específico em relação ao antigénio 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. Em adição, a rHuPH20 não demonstrou efeitos na qualidade do esperma.

Nos estudos de desenvolvimento embriofetal realizados em ratinhos, a rHuPH20 causou a diminuição do peso fetal e a perda de implantações a exposições sistémicas que excedem suficientemente a exposição terapêutica humana. Não existe evidência de dismorfogénese (isto é, teratogénese) resultante da exposição sistémica a rHuPH20.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Hialuronidase humana recombinante (rHuPH20)
L-histidina
Cloridrato de L-histidina monohidratado
α,α-trealose di-hidratada
L-metionina
Polissorbato 80 (E433)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não se observaram incompatibilidades entre a formulação subcutânea de MabThera e o material de polipropileno ou policarbonato da seringa ou o aço inoxidável do dispositivo de transferência, as agulhas de injeção e as rolhas de polietileno forma de cone Luer.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado
30 meses

Após a primeira abertura
Uma vez transferida do frasco para injetáveis para a seringa, a solução da formulação subcutânea é fisicamente e quimicamente estável durante 48 horas a 2 °C – 8 °C e subsequentemente durante 8 horas a 30 ºC à luz do dia difusa.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser usado imediatamente. Se não for usado imediatamente, a preparação deve ser efetuada em condições assépticas controladas e validadas. As condições e o tempo de armazenamento antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Manter o recipiente dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
Condições de conservação do medicamento após a primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis, de vidro tipo I, incolor, com rolha de borracha butílica com selo de alumínio e disco de abertura fácil de plástico azul contendo 1600 mg/13,4 ml de rituximab.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

MabThera é fornecido em frascos para injetáveis para utilização única, estéreis e isentos de conservantes e pirogénios. Nos frascos para injetáveis, está incluída uma etiqueta autocolante destacável, que especifica a dosagem, via de administração e indicação. Esta etiqueta autocolante deve ser retirada do frasco para injetáveis e colada à seringa antes da administração. Os seguintes pontos devem ser respeitados rigorosamente em relação ao uso e eliminação de seringas e de outros materiais cortantes:

- As agulhas e as seringas não devem ser nunca reutilizadas
- Coloque todas as agulhas e seringas usadas num recipiente para objetos cortantes (recipiente descartável à prova de perfuração).

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

EU/1/98/067/004

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

Data da primeira autorização: 2 de junho de 1998
Data da última renovação: 2 de junho de 2008

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

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
Estados Unidos da América

Genentech, Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA 92056 5802
Estados Unidos da América

Samsung BioLogics
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon 21987,
Coreia

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639, Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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 RPS 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 autorização de introdução no mercado (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).

Se a data de apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a data de atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Indicações não-oncológicas:

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

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

A informação sobre MabThera 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 MabThera 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 MabThera.
- 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 contatar imediatamente o médico caso desenvolvam alguma.
- A necessidade de dar aos doentes um Cartão de Alerta do Doente em cada perfusão.

A informação sobre MabThera 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 contatar 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 MabThera 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 contatarem o seu profissional de saúde caso ocorram sintomas.

A informação para o médico, informação para o doente e o Cartão de Alerta do Doente devem ser acordados com a Autoridade Nacional Competente antes da sua distribuição.

Formulação subcutânea:

Todos os profissionais de saúde que administram a formulação subcutânea de MabThera irão receber um material educacional ("guia passo a passo" e "cartão comparativo") para minimizar o risco de utilização em indicações não aprovadas e erro na via de administração.

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	**Data limite**
De modo a caracterizar a segurança a longo prazo de Mabthera, o titular de AIM deve submeter o relatório final do estudo aleatorizado de fase 3 em curso (PEMPHIX WA29330).	Até ao 4º trimestre de 2020 (relatório final do estudo)

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

MabThera 100 mg concentrado para solução para perfusão

rituximab

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

1 frasco para injetáveis contém 10 mg/ml de rituximab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Citrato de sódio, polissorbato 80, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

EU/1/98/067/001

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

MabThera 100 mg concentrado para solução para perfusão

rituximab

IV

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

Frasco para injetáveis de 10 ml (10 mg/ml)
100 mg / 10 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

MabThera 500 mg concentrado para solução para perfusão

rituximab

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

1 frasco para injetáveis contém 10 mg/ml de rituximab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Citrato de sódio, polissorbato 80, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

EU/1/98/067/002

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

MabThera 500 mg concentrado para solução para perfusão

rituximab

IV

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

Frasco para injetáveis de 50 ml (10 mg/ml)
500 mg / 50 ml

6. OUTRAS

TEXTO DO CARTÃO DE ALERTA DO DOENTE PARA INDICAÇÕES NÃO ONCOLÓGICAS

Cartão de Alerta de MabThera para os doentes com doenças não oncológicas

Porque me foi dado este cartão?

Este medicamento pode fazer com que tenha infeções mais facilmente. Este cartão informa-o sobre:

- O que precisa saber antes de receber MabThera
- Quais são os sinais de uma infeção
- O que fazer caso pense estar a desenvolver uma infeção.

Também inclui o seu nome e o nome e contacto do médico no outro lado do cartão.

O que devo fazer com este cartão?

- 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 MabThera.

Guarde este cartão consigo durante 2 anos após a sua última dose de MabThera. Isto porque os efeitos secundários podem ocorrer vários meses após o fim do tratamento.

Quando não devo receber MabThera?

Não receba MabThera se tem uma infeção ativa ou um problema grave do seu sistema imunitário.

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar ou tomou previamente medicamentos que podem afetar o seu sistema imunitário (inclui a quimioterapia).

Que outra informação devo saber?

MabThera pode causar raramente uma infeção grave no cérebro, chamada "Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva" ou LMP. Esta pode ser fatal.

- Os sinais de LMP incluem:
  - -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.

Se desenvolver qualquer um destes sinais, informe o médico ou enfermeiro imediatamente. Deve também informá-los sobre o seu tratamento com MabThera.

Onde posso obter mais informação?

Consulte o folheto informativo de MabThera para mais informação.

Data de início do tratamento e informação sobre contactos

Data da perfusão mais recente: _____
Data da primeira perfusão:
Nome do Doente:_____
Nome do Médico:_____
Contactos do Médico:_____

Certifique-se que tem consigo uma lista de todos os seus medicamentos sempre que consultar um profissional de saúde.

Fale com o seu médico ou enfermeiro se tiver qualquer questão sobre a informação deste cartão.

Quais são os sinais de uma infeção? Esteja atento aos seguintes possíveis sinais de infeção: • Febre ou tosse persistentes • Perda de peso • 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 MabThera.**	

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

MabThera 1400 mg solução para injeção subcutânea

rituximab

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

1 frasco para injetáveis contém 1400 mg/11,7 ml de rituximab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Hialuronidase humana recombinante (rHuPH20)
L-histidina
Cloridrato de L-histidina monohidratado
α,α-trealose di-hidratada
L-metionina
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1400 mg / 11,7 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via subcutânea apenas.
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 (2ºC-8ºC). Não congelar.
Manter o frasco para injetáveis 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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

EU/1/98/067/003

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

MabThera 1400 mg solução para injeção subcutânea

rituximab

subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para administração subcutânea

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1400 mg/11,7 ml

6. OUTRAS

Informação a constar na etiqueta destacável

Lot
MabThera 1400 mg
Rituximab

1400 mg/11,7 ml

SC para linfomas não-Hodgkin

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

MabThera 1600 mg solução para injeção subcutânea

rituximab

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

1 frasco para injetáveis contém 1600 mg/13,4 ml de rituximab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Hialuronidase humana recombinante (rHuPH20)
L-histidina
Cloridrato de L-histidina monohidratado
α,α-trealose di-hidratada
L-metionina
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1600 mg / 13,4 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via subcutânea apenas.
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 (2ºC-8ºC). Não congelar.
Manter o frasco para injetáveis 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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

EU/1/98/067/004

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

MabThera 1600 mg solução para injeção subcutânea

rituximab

subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para administração subcutânea

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1600 mg/13,4 ml

6. OUTRAS

Informação a constar na etiqueta destacável

Lot
MabThera 1600 mg
Rituximab

1600 mg/13,4 ml

SC para leucemia linfocítica crónica

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

MabThera 100 mg concentrado para solução para perfusão
MabThera 500 mg concentrado para solução para perfusão
rituximab

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

1. O que é MabThera e para que é utilizado

O que é MabThera
MabThera contém a substância ativa "rituximab". Esta é um tipo de proteína chamada de "anticorpo monoclonal" que se liga à superfície de um tipo de glóbulos brancos chamado "linfócito B". Quando o rituximab se liga à superfície desta célula, provoca a sua morte.

Para que é utilizado MabThera
MabThera pode ser usado no tratamento de várias doenças diferentes em adultos e crianças. O seu médico pode prescrever-lhe MabThera para o tratamento de:

a) Linfoma não-Hodgkin
Esta é uma doença do tecido linfático (parte do sistema imunitário) que afeta um tipo de glóbulos brancos chamado Linfócitos B.
Em adultos, MabThera pode ser usado isoladamente ou com outros medicamentos chamados "quimioterapia".
Nos doentes adultos em que o tratamento esteja a funcionar, MabThera pode ser utilizado como tratamento de manutenção durante 2 anos após a conclusão do tratamento inicial.
Em crianças e adolescentes, MabThera é usado em associação com "quimioterapia".

b) Leucemia linfocítica crónica
A leucemia linfocítica crónica (LLC) é a forma mais comum de leucemia no adulto. A LLC afeta um linfócito particular, a célula B, que tem origem na medula óssea e se desenvolve nos nódulos linfáticos. Os doentes com LLC possuem demasiados linfócitos anormais, que se acumulam principalmente na medula óssea e no sangue. A proliferação destes linfócitos B anormais é a causa dos sintomas que poderá apresentar. MabThera em associação com quimioterapia destrói estas células, que são removidas gradualmente do organismo por processos biológicos.

c) Artrite reumatoide
MabThera é usado no tratamento da artrite reumatoide. A artrite reumatoide é uma doença das articulações. Os linfócitos B causam alguns dos sintomas que os doentes apresentam. MabThera é usado no tratamento da artrite reumatoide, em doentes que já experimentaram outros medicamentos, mas estes já deixaram de funcionar, não funcionaram suficientemente bem ou tenham causado efeitos secundários. MabThera é usado habitualmente em associação com outro medicamento denominado metotrexato.

MabThera atrasa a lesão das suas articulações causada pela artrite reumatoide e melhora a sua capacidade de realizar as atividades diárias.

As melhores respostas ao MabThera são observadas naqueles que têm uma análise ao sangue positiva para o fator reumatoide (FR) e/ou antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP). Ambas as análises são frequentemente positivas na artrite reumatoide e auxiliam na confirmação do diagnóstico.

d) Granulomatose com poliangite ou poliangite microscópica
MabThera em associação com corticosteroides é usado para o tratamento de adultos e crianças com 2 ou mais anos de idade com granulomatose com poliangite (designada anteriormente granulomatose de Wegener) ou 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.

e) Pênfigo vulgar (*Pemphigus vulgaris*)
MabThera é usado no tratamento de doentes com pênfigo vulgar moderado a grave. Pênfigo vulgar é uma doença autoimune que causa bolhas dolorosas na pele e no revestimento da boca, nariz, garganta e genitais.

2. O que precisa de saber antes de utilizar MabThera

Não utilize MabThera 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 artrite reumatoide, granulomatose com poliangite, poliangite microscópica ou pênfigo vulgar.

Não utilize MabThera 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 MabThera.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado MabThera se:
- pensa que tem ou alguma vez teve no passado uma infeção no fígado. Isto porque, em poucos casos, MabThera 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 MabThera. O seu médico poderá ter que ter cuidados especiais consigo durante o tratamento com MabThera.

Se tem artrite reumatoide, granulomatose com poliangite, poliangite microscópica ou pênfigo vulgar, 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 MabThera, são as que ajudam a combater uma infeção, pelo que deve esperar que a infeção passe antes de lhe ser administrado MabThera. Informe também o seu médico, se no passado teve muitas infeções ou teve 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 MabThera ou até alguns meses após receber MabThera. O seu médico irá verificar se deve tomar alguma vacina, antes de receber tratamento com MabThera.

Crianças e adolescentes
Linfoma não-Hodgkin
MabThera pode ser usado para o tratamento de crianças e adolescentes, com 6 meses de idade ou mais, com linfoma não-Hodgkin, especificamente linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) positivo para CD20, linfoma de Burkitt (LB) / leucemia de Burkitt (leucemia aguda das células B maduras) (LAB) ou linfoma tipo Burkitt (LTB).
Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado este medicamento, caso tenha, ou a sua criança tenha, uma idade inferior a 18 anos.

Granulomatose com poliangite ou poliangite microscópica
MabThera pode ser usado para o tratamento de crianças e adolescentes, com 2 ou mais anos de idade, com granulomatose com poliangite (anteriormente designada granulomatose de Wegener) ou poliangite microscópica. Não existe muita informação sobre a utilização de MabThera em crianças e adolescentes com outras doenças.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado este medicamento, caso tenha, ou a sua criança tenha, uma idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e MabThera
Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se você está a tomar, tomou recentemente ou pode vir a tomar quaisquer outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica ou medicamentos à base de plantas. Isto porque MabThera pode afetar o modo como alguns dos outros medicamentos funcionam. Por outro lado, alguns dos outros medicamentos podem afetar o modo como MabThera 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 MabThera. Isto porque algumas pessoas têm uma descida da sua pressão sanguínea enquanto lhe estão a administrar MabThera.
- 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 MabThera.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas
Não se sabe se MabThera tem algum efeito na sua capacidade de conduzir veículos ou utilizar ferramentas ou máquinas.

MabThera contém sódio

Este medicamento contém 52,6 mg de sódio em cada frasco para injetáveis de 10 ml e 263,2 mg de sódio por frasco para injetáveis de 50 ml. Isto é equivalente a 2,6% (por frasco para injetáveis de 10 ml) e 13,2% (por frasco para injetáveis de 50 ml) da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como utilizar MabThera

Como é administrado
MabThera 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.

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

Medicamentos administrados antes de cada administração de MabThera
Antes de lhe ser administrado MabThera, 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 MabThera isoladamente*
  MabThera ser-lhe-á administrado uma vez por semana durante 4 semanas. É possível repetir os ciclos de tratamento com MabThera.
- *Se estiver a receber MabThera com quimioterapia,* MabThera 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 MabThera como tratamento de manutenção a cada 2 ou 3 meses, durante dois anos. O seu médico pode alterar o tratamento, dependendo da forma como responder a este medicamento.
- Se tiver menos de 18 anos de idade, irá receber MabThera com quimioterapia. Ser-lhe-á administrado MabThera até 6 vezes durante um período de 3,5 – 5,5 meses.

b) Se for tratado para a leucemia linfocítica crónica
Se estiver a ser tratado com MabThera em associação com quimioterapia, irá receber perfusões de MabThera no dia 1 de cada ciclo, num total de 6 ciclos. Cada ciclo tem a duração de 28 dias. A quimioterapia deve ser administrada após a perfusão de MabThera. O seu médico decidirá se deve administrar terapêutica de suporte concomitante.

c) Se for tratado para a artrite reumatoide
Cada ciclo de tratamento é constituído por duas perfusões separadas, as quais são administradas com um intervalo de 2 semanas. É possível repetir os ciclos de tratamento com MabThera. Dependendo dos sinais e sintomas da doença, o seu médico decidirá quando deve receber mais MabThera, o que pode acontecer apenas após vários meses.

d) Se for tratado para a granulomatose com poliangite ou poliangite microscópica
O tratamento com MabThera consiste em quatro perfusões separadas administradas com um intervalo de uma semana entre cada uma. Os corticosteroides serão geralmente administrados por injeção antes do início do tratamento com MabThera. Os corticosteroides administrados por via oral podem ser iniciados a qualquer altura pelo seu médico para tratar a sua doença.
Se tem 18 ou mais anos de idade e responder bem ao tratamento, pode ser-lhe dado MabThera como tratamento de manutenção. Este irá ser administrado em 2 perfusões separadas, com um intervalo de 2 semanas, seguidas de 1 perfusão a cada 6 meses durante, pelo menos, 2 anos. Dependendo da sua resposta ao medicamento, o seu médico poderá decidir tratá-lo com MabThera por um período de tempo maior (até 5 anos).

e) Se for tratado para pênfigo vulgar
Cada ciclo de tratamento consiste em duas perfusões separadas, administradas com um intervalo de duas semanas. Se responder bem ao tratamento, poder-lhe-á ser administrado MabThera como tratamento de manutenção. Este ser-lhe-á administrado um ano e 18 meses após o tratamento inicial e a cada 6 meses, se necessário, ou o seu médico pode alterar o tratamento, dependendo da forma como responder a este medicamento.

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 24 horas após a perfusão, pode desenvolver febre, arrepios e tremores. Menos frequentemente, alguns doentes podem desenvolver dor no local da perfusão, bolhas ou comichão na pele, enjoo (náuseas), cansaço, dores de cabeça, dificuldade respiratória, tensão arterial aumentada, pieira, desconforto na garganta, sensação de inchaço da língua ou da garganta, comichão ou corrimento nasal, vómitos, rubor ou palpitações, ataque cardíaco ou baixo número de plaquetas. Se tiver uma doença do coração ou angina de peito, estas reações podem agravar-se. Se desenvolver, ou o seu filho 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 MabThera se estas reações forem graves.

Infeções
Informe o seu médico imediatamente se desenvolver, ou o seu filho desenvolver, sinais de uma infeção, incluindo:
- febre, tosse, infeção da garanta, 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 MabThera 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".

Se está a ser tratado para a artrite reumatoide, granulomatose com poliangite, poliangite microscópica ou pênfigo vulgar, encontrará também esta informação no cartão de alerta para o doente que lhe foi dado pelo seu médico. É importante que guarde este cartão de alerta e o mostre ao seu parceiro ou prestador de cuidados de saúde.

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 desenvolver algum destes sintomas.**

Outros efeitos secundários incluem:

a) Se for tratado, ou o seu filho for tratado, para o linfoma não-Hodgkin ou para a leucemia linfocítica crónica

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 indivíduos):
- infeções virais ou bacterianas, bronquite
- número baixo de glóbulos brancos do sangue, com ou sem febre ou 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 "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, 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 (broncospasmo), inflamação, irritação nos pulmões, garganta ou seios nasais, falta de ar, nariz com corrimento
- sentir-se doente (vómitos), 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 oxigénio 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.

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.

Crianças e adolescentes com linfoma non-Hodgkin:
Em geral, os efeitos secundários em crianças e adolescentes com linfoma não-Hodgkin foram semelhantes aos observados em adultos com linfoma não-Hodgkin ou leucemia linfocítica crónica. Os efeitos secundários mais comuns foram febre associada com baixo número de um tipo de células sanguíneas (neutrófilos), inflamação ou feridas no revestimento da língua, e reações alérgicas (hipersensibilidade).

b) Se for tratado para a artrite reumatoide

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 indivíduos):
- Infeções tais como pneumonia (bacteriana)
- Dor ao passar a urina (infeção do trato urinário)
- Reações alérgicas que são mais prováveis de ocorrer durante uma perfusão, mas que podem ocorrer até 24 horas após a perfusão
- Alterações da tensão arterial, náuseas, erupção na pele, febre, sentir-se com comichão, nariz a pingar ou entupido e espirros, agitação, batimento do coração rápido, cansaço
- Dor de cabeça
- Alterações nos exames laboratoriais realizados pelo seu médico. Estas incluem uma diminuição da quantidade de algumas proteínas específicas do sangue (imunoglobulinas) que ajudam a proteger contra as infeções.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 indivíduos):
- Infeções tais como inflamação do tubo brônquico (bronquite)
- Uma sensação de repleção ou uma dor pulsátil atrás do nariz, bochechas e olhos (sinusite), dor abdominal, vómitos e diarreia, problemas de respiração
- Infeção fúngica no pé (pé de atleta)
- Níveis de colesterol no sangue elevados
- Sensações anormais da pele, tais como adormecimento, formigueiro, picadas ou ardor, ciática, enxaqueca, tonturas
- Perda de cabelo
- Ansiedade, depressão
- Indigestão, diarreia, refluxo ácido, irritação e/ou ulceração da garganta e boca
- Dor de barriga, costas, músculos e/ou articulações.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 indivíduos):
- Retenção excessiva de fluídos na face e organismo
- Inflamação, irritação e/ou aperto nos pulmões e garganta, tosse
- Reações na pele incluindo urticária, comichão e erupção na pele
- Reações alérgicas incluindo síbilos ou falta de ar, inchaço da face e da língua, colapso.

Efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 indivíduos):
- Complexidade de sintomas que ocorreram dentro de algumas semanas após a perfusão de MabThera incluindo reações do tipo alérgico como erupção na pele, comichão, dor na articulação, glândulas linfáticas inchadas e febre.
- 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.

Outros efeitos secundários devidos ao MabThera raramente notificados incluem a diminuição do número de glóbulos brancos do sangue (neutrófilos) que ajudam a combater as infeções. Algumas infeções podem ser graves (ver informação sobre ***Infeções*** nesta secção).

c) Se for tratado, ou o seu filho for tratado, para a granulomatose com poliangite ou poliangite microscópica

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 indivíduos):
- Infeções, tais como infeções no peito, infeções do trato urinário (dor ao passar a urina), constipações e infeções 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
- Febre
- Corrimento ou entupimento nasal
- 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.

Crianças e adolescentes com granulomatose com poliangite ou poliangite microscópica
Em geral, os efeitos secundários em crianças e adolescentes com granulomatose com poliangite ou poliangite microscópica foram semelhantes aos observados em adultos com granulomatose com poliangite ou poliangite microscópica. Os efeitos secundários mais comuns foram infeções, reações alérgicas e sensação de enjoo (náuseas).

d) Se for tratado para pênfigo vulgar

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 indivíduos):
- Reações alérgicas, que é mais provável que ocorram durante uma perfusão, mas que podem ocorrer até 24 horas após a perfusão
- Dor de cabeça
- Infeções como infeções torácicas
- Depressão de longa duração
- Perda de cabelo.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 indivíduos):
- Infeções, tais como constipação comum infeções por herpes, infeções oculares, candidíase oral e infeções do trato urinário (dor ao urinar)
- Alterações de humor, tais como irritabilidade e depressão
- Problemas de pele, tais como comichão, urticária e nódulos benignos
- Sentir-se cansado ou tonto
- Febre• Dor nas articulações ou costas
- Dor de barriga
- Dores musculares
- Batimento cardíaco mais rápido do que o normal.

MabThera pode também causar alterações nos exames laboratoriais realizados pelo seu médico.
Se estiver a receber MabThera com outros medicamentos, alguns dos efeitos secundários que pode desenvolver podem dever-se aos outros medicamentos.

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 MabThera

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 ºC – 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 MabThera

- A substância ativa de MabThera é o rituximab.
  O frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de rituximab (10 mg/ml).
  O frasco para injetáveis de 50 ml contém 500 mg de rituximab (10 mg/ml).

- Os outros componentes são citrato de sódio, polissorbato 80, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de MabThera e conteúdo da embalagem

MabThera é uma solução límpida e incolor, fornecida como concentrado para solução para perfusão.
Frasco para injetáveis de 10 ml - Embalagem com 2 frascos para injetáveis
Frasco para injetáveis de 50 ml - Embalagem com 1 frasco para injetáveis

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Fabricante

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta
(See Ireland)

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 7 039831

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom
Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Este folheto foi revisto pela última vez em

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.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

brancos chamado “linfócito B”. Quando o

Folheto informativo: Informação para o doente

MabThera 1400 mg solução para injeção subcutânea
rituximab

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

1. O que é MabThera e para que é utilizado

O que é MabThera
MabThera contém a substância ativa “rituximab”. Esta é um tipo de proteína chamada de “anticorpo monoclonal” que se liga à superfície de um tipo de glóbulos brancos chamado “linfócito B”. Quando o rituximab se liga à superfície desta célula, provoca a sua morte.
MabThera está disponível como um medicamento administrado gota a gota numa veia (chamado MabThera 100 mg ou 500 mg concentrado para solução para perfusão) e como um medicamento para administração por injeção debaixo da sua pele (chamado MabThera 1400 mg ou MabThera 1600 mg solução para injeção subcutânea).

Para que é utilizado MabThera
MabThera 1400 mg é usado para tratar o Linfoma Não-Hodgkin em adultos.
- Esta é uma doença do tecido linfático (parte do sistema imunitário) que afeta um tipo de glóbulos brancos chamado Linfócitos B.

MabThera 1400 mg pode ser usado isoladamente ou com outros medicamentos chamados por “quimioterapia”.

Ser-lhe-á sempre administrado MabThera gota a gota numa veia (perfusão intravenosa) no início do seu tratamento.

Depois disto, ser-lhe-á administrado MabThera através de uma injeção por debaixo da sua pele. O seu médico irá decidir quando começar as injeções de MabThera.

Nos doentes em que o tratamento esteja a funcionar, MabThera pode ser utilizado como tratamento de manutenção durante 2 anos após a conclusão do tratamento inicial.

2. O que precisa de saber antes de utilizar MabThera

Não utilize MabThera se:
- tem alergia ao rituximab, a outras proteínas semelhantes ao rituximab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- tem alergia à hialuronidase (uma enzima que ajuda a aumentar a absorção da substância ativa injetada)
- se tem uma infeção ativa grave de momento
- Se tem um sistema imunitário enfraquecido.

Não utilize MabThera 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 MabThera.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado MabThera se:
- pensa que tem ou alguma vez teve no passado, uma infeção no fígado. Isto porque, em poucos casos, MabThera 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 MabThera. O seu médico poderá ter que ter cuidados especiais consigo durante o tratamento com MabThera.

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 MabThera em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e MabThera
Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se você está a tomar, tomou recentemente ou pode vir a tomar quaisquer outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica ou medicamentos à base de plantas. Isto porque MabThera pode afetar o modo como alguns dos outros medicamentos funcionam. Por outro lado, alguns dos outros medicamentos podem afetar o modo como MabThera 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 MabThera. Isto porque algumas pessoas têm uma descida da sua pressão sanguínea enquanto lhe estão a administrar MabThera.
- 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 MabThera.

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

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

Condução de veículos e utilização de máquinas
Não se sabe se MabThera tem algum efeito na sua capacidade de conduzir veículos ou utilizar ferramentas ou máquinas.

Sódio
MabThera 1400 mg contém menos de 1mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como utilizar MabThera

Como é utilizado
MabThera 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.

Ser-lhe-á sempre administrado MabThera gota a gota numa veia (perfusão intravenosa) no início do seu tratamento.

Depois disto, ser-lhe-á administrado MabThera através de uma injeção por debaixo da sua pele (injeção subcutânea) durante aproximadamente 5 minutos. Existe uma etiqueta destacável no frasco para injetáveis de vidro que especifica a medicação. O seu médico ou enfermeiro irá colocar a etiqueta na seringa antes da injeção.

O seu médico irá decidir quando começar as injeções de MabThera.

Quando injetado debaixo da sua pele, o medicamento é administrado na área do estômago e não noutras partes do organismo ou em áreas do estômago em que a pele esteja vermelha, lesionada, sensível, endurecida ou que estejam presentes sinais ou cicatrizes.

Medicamentos administrados antes de cada administração de MabThera
Antes de lhe ser administrado MabThera, 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
- MabThera ser-lhe-á administrado no mesmo dia que a sua quimioterapia. Isto é realizado geralmente a cada 3 semanas, até 8 vezes.
- Se responder bem ao tratamento, poder-lhe-á ser administrado MabThera como tratamento de manutenção a cada 2 ou 3 meses, durante 2 anos.
  O seu médico pode alterar o tratamento, dependendo da forma como responder a este medicamento.

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, alguns destes efeitos secundários foram fatais.

Reações onde o medicamento é injetado
Muitos doentes desenvolvem alguns efeitos secundários locais onde MabThera é injetado. Estes incluem: dor, inchaço, nódoa negra, hemorragia, vermelhidão da pele, comichão e erupção na pele. O seu médico pode decidir interromper o seu tratamento com MabThera 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).

Pode ter infeções mais facilmente durante o seu tratamento com MabThera. Estas são frequentemente constipações, mas têm ocorrido casos de pneumonia ou infeções do trato urinário. Estas estão descritas em "Outros efeitos secundários".

Outros efeitos secundários incluem:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 doentes):
- infeções virais ou bacterianas, bronquite
- número baixo de glóbulos brancos do sangue, com ou sem febre ou 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 doentes):
- infeções do sangue (sepsis), 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 "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
- Tontura, 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, 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 (broncospasmo), inflamação, irritação nos pulmões, garganta ou seios nasais, falta de ar, nariz com corrimento
- sentir-se doente (vómitos), 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
- dor tumoral

- 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 doentes):
- 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 oxigénio a chegar aos órgãos
- inchaço do estômago.

Efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 doentes):
- 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
- insuficiência dos rins
- Perda de visão grave (sinal de danos nos nervos cerebrais).

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.

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

Se estiver a receber MabThera em associação com outros medicamentos, alguns dos efeitos secundários que pode sentir podem dever-se aos outros medicamentos.

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 MabThera

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 ºC a 8 °C). Não congelar. Manter o frasco 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 MabThera 1400 mg solução para injeção subcutânea

- A substância ativa é o rituximab. Cada frasco para injetáveis contém 1400 mg/11,7 ml de rituximab. Cada ml contém 120 mg de rituximab.
- Os outros componentes são a hialuronidase humana recombinante (rHuPH20), L-histidina, Cloridrato de L-histidina monohidratado, α,α-trealose di-hidratada, L-metionina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de MabThera 1400 mg solução para injeção subcutânea e conteúdo da embalagem
MabThera é um líquido límpido a opalescente, incolor a amarelado, pronto a usar e é fornecido como solução para injeção subcutânea num frasco para injetáveis de vidro incolor com uma rolha de borracha butílica com selo de alumínio e disco de abertura fácil de plástico cor de rosa

Cada frasco para injetáveis contém 1400 mg/11,7 ml de rituximab. Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Fabricante
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta
(See Ireland)

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 7 039831

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom
Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Este folheto foi revisto pela última vez em

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.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

Folheto informativo: Informação para o doente

MabThera 1600 mg solução para injeção subcutânea
rituximab

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

1. O que é MabThera e para que é utilizado

O que é MabThera
MabThera contém a substância ativa "rituximab". Esta é um tipo de proteína chamada de "anticorpo monoclonal" que se liga à superfície de um tipo de glóbulos brancos chamado "linfócito B". Quando o rituximab se liga à superfície desta célula, provoca a sua morte.
MabThera está disponível como um medicamento administrado gota a gota numa veia (chamado MabThera 100 mg ou 500 mg concentrado para solução para perfusão) e como um medicamento para administração por injeção debaixo da sua pele (chamado MabThera 1400 mg ou MabThera 1600 mg solução para injeção subcutânea).

Para que é utilizado MabThera
MabThera 1600 mg é usado para tratar a leucemia linfocítica crónica em adultos.
- A leucemia linfocítica crónica (LLC) é a forma mais comum de leucemia no adulto. A LLC afeta um tipo de glóbulos brancos, chamado linfócitos B, que tem origem na medula óssea e se desenvolve nos gânglios linfáticos. Os doentes com LLC possuem demasiados linfócitos anormais, que se acumulam principalmente na medula óssea e no sangue. A proliferação destes linfócitos B anormais é a causa dos sintomas que poderá apresentar.
  MabThera em associação com quimioterapia destrói estas células, que são removidas gradualmente do organismo por processos biológicos.

Ser-lhe-á administrado MabThera 1600 mg com outros medicamentos chamados de "quimioterapia".

Ser-lhe-á sempre administrado MabThera gota a gota numa veia (perfusão intravenosa) no início do seu tratamento.

Depois disto, ser-lhe-á administrado MabThera através de uma injeção por debaixo da sua pele. O seu médico irá decidir quando começar as injeções de MabThera.

2. O que precisa de saber antes de utilizar MabThera

Não utilize MabThera se:
- tem alergia ao rituximab, a outras proteínas semelhantes ao rituximab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)

- tem alergia à hialuronidase (uma enzima que ajuda a aumentar a absorção da substância ativa injetada)
- se tem uma infeção ativa grave de momento
- Se tem um sistema imunitário enfraquecido.

Não utilize MabThera 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 MabThera.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado MabThera se:
- pensa que tem ou alguma vez teve no passado, uma infeção no fígado. Isto porque, em poucos casos, MabThera 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 MabThera. O seu médico poderá ter que ter cuidados especiais consigo durante o tratamento com MabThera.

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 MabThera em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e MabThera
Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se você está a tomar, tomou recentemente ou pode vir a tomar quaisquer outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica ou medicamentos à base de plantas. Isto porque MabThera pode afetar o modo como alguns dos outros medicamentos funcionam. Por outro lado, alguns dos outros medicamentos podem afetar o modo como MabThera 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 MabThera. Isto porque algumas pessoas têm uma descida da sua pressão sanguínea enquanto lhe estão a administrar MabThera.
- 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 MabThera.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas
Não se sabe se MabThera tem algum efeito na sua capacidade de conduzir veículos ou utilizar ferramentas ou máquinas.

Sódio
MabThera 1600 mg contém menos de 1mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como utilizar MabThera

Como é utilizado
MabThera 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.

Ser-lhe-á sempre administrado MabThera gota a gota numa veia (perfusão intravenosa) no início do seu tratamento.

Depois disto, ser-lhe-á administrado MabThera através de uma injeção por debaixo da sua pele (injeção subcutânea) durante aproximadamente 7 minutos. Existe uma etiqueta destacável no frasco para injetáveis de vidro que especifica a medicação. O seu médico ou enfermeiro irá colocar a etiqueta na seringa antes da injeção.

O seu médico irá decidir quando começar as injeções de MabThera.

Quando injetado debaixo da sua pele, o medicamento é administrado na área do estômago e não noutras partes do organismo ou em áreas do estômago em que a pele esteja vermelha, lesionada, sensível, endurecida ou que estejam presentes sinais ou cicatrizes.

Medicamentos administrados antes de cada administração de MabThera
Antes de lhe ser administrado MabThera, 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

Quando for tratado com MabThera, em associação com quimioterapia, vai receber uma perfusão de MabThera no dia 0 do ciclo 1, depois injeções subcutâneas no dia 1 de cada ciclo subsequente. O número total de ciclos é 6. Cada ciclo tem a duração de 28 dias. A quimioterapia deve ser dada após a administração de MabThera.

O seu médico decidirá se deve receber terapêutica concomitante de suporte.

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, alguns destes efeitos secundários foram fatais.

Reações onde o medicamento é injetado
Muitos doentes desenvolvem alguns efeitos secundários locais onde MabThera é injetado. Estes incluem: dor, inchaço, nódoa negra, hemorragia, vermelhidão da pele, comichão e erupção na pele. O seu médico pode decidir interromper o seu tratamento com MabThera 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).

Pode ter infeções mais facilmente durante o seu tratamento com MabThera. Estas são frequentemente constipações, mas têm ocorrido casos de pneumonia ou infeções do trato urinário. Estas estão descritas em "Outros efeitos secundários".

Outros efeitos secundários incluem:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 doentes):
- infeções virais ou bacterianas, bronquite
- número baixo de glóbulos brancos do sangue, com ou sem febre ou 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 doentes):
- infeções do sangue (sepsis), 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 "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
- Tontura, 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, 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 (broncospasmo), inflamação, irritação nos pulmões, garganta ou seios nasais, falta de ar, nariz com corrimento
- sentir-se doente (vómitos), 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
- dor tumoral
- 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 doentes):
- 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 oxigénio a chegar aos órgãos
- inchaço do estômago.

Efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 doentes):
- 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
- insuficiência dos rins
- Perda de visão grave (sinal de danos nos nervos cerebrais).

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.

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

Se estiver a receber MabThera em associação com outros medicamentos, alguns dos efeitos secundários que pode sentir podem dever-se aos outros medicamentos.

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 MabThera

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 ºC a 8 °C). Não congelar. Manter o frasco 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 MabThera 1600 mg solução para injeção subcutânea

- A substância ativa é o rituximab. Cada frasco para injetáveis contém 1600 mg/13,4 ml de rituximab. Cada ml contém 120 mg de rituximab.
- Os outros componentes são a hialuronidase humana recombinante (rHuPH20), L-histidina, Cloridrato de L-histidina monohidratado, α,α-trealose di-hidratada, L-metionina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de MabThera 1600 mg solução para injeção subcutânea e conteúdo da embalagem
MabThera é um líquido límpido a opalescente, incolor a amarelado, pronto a usar e é fornecido como solução para injeção subcutânea num frasco para injetáveis de vidro incolor com uma rolha de borracha butílica com selo de alumínio e disco de abertura fácil de plástico azul.

Cada frasco para injetáveis contém 1600 mg/13,4 ml de rituximab. Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Fabricante
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta
(See Ireland)

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 7 039831

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom
Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Este folheto foi revisto pela última vez em

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.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.