

Exmo(a). Sr(a). Dr(a).

Amadora, 04 de Novembro de 2009
Refª DRA/406/2009

**Comunicação dirigida aos Profissionais de Saúde sobre Rituximab (MabThera) e
Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) em doentes tratados para a Artrite
Reumatóide**

Exmo(a). Sr(a). Dr(a).,

Resumo

MabThera em associação com o metotrexato é indicado no tratamento dos doentes adultos com artrite reumatóide activa, grave, que tiveram uma resposta inadequada ou foram intolerantes a outros fármacos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARD), incluindo uma ou mais terapêuticas inibidoras do factor de necrose tumoral (TNF).

Em Setembro de 2009, foi notificado um caso de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) com desfecho fatal num doente com artrite reumatóide (AR) que não tinha sido previamente tratado com metotrexato ou um inibidor do TNF. Este caso constitui o terceiro caso de LMP notificado em doentes com AR a receber MabThera. Foram também notificados casos de LMP em doentes com outras doenças auto-imunes tratados com MabThera.

- Os médicos devem ter conhecimento que a LMP (a qual é habitualmente fatal) foi agora notificada num doente sem outros factores de risco, com excepção dos associados ao tratamento com MabThera.
- Relembramos que MabThera não está indicado no tratamento de primeira linha na AR.

Informação adicional sobre a questão de segurança

A Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) é uma doença rara do sistema nervoso central, progressiva e desmielinizante, que habitualmente leva à morte ou a incapacidade grave. A LMP é causada pela activação do vírus JC. O vírus JC encontra-se na forma latente em 40 a 80% dos adultos saudáveis. Os factores que levam à activação desta infecção latente não são ainda completamente conhecidos. A LMP tem sido notificada em doentes infectados pelo VIH, doentes oncológicos imunocomprometidos, doentes sujeitos a transplante e doentes com doenças auto-imunes, na ausência de tratamento com MabThera. Não existem intervenções conhecidas que possam prevenir ou tratar adequadamente a LMP.

Este terceiro caso de LMP foi notificado num doente com artrite reumatóide (AR) tratado com MabThera. Este caso ocorreu numa mulher de 73 anos de idade com diagnóstico de AR seronegativa há 3 anos. Os tratamentos anteriores e/ou concomitantes para a AR incluíram leflunomida, hidroxiquina e prednisona. A história clínica adicional incluía hipertensão, hipotireoidismo, osteoporose, bronquite recorrente e um acidente cerebrovascular. Em Fevereiro de 2009, a doente recebeu um ciclo de MabThera (1000 mg administrados com 2 semanas de intervalo) e 4 a 6 meses após o tratamento com MabThera, desenvolveu disestesia e ataxia. A LMP foi diagnosticada a partir dos sintomas clínicos, resultados de imagens por ressonância magnética (IRM) e a detecção de ADN do vírus JC no líquido cefalorraquidiano (LCR) por PCR.

Este é o primeiro caso de LMP num doente com artrite reumatóide tratado com Mabthera que não tinha recebido previamente tratamento com metotrexato ou um inibidor do TNF.

Anteriormente, 2 casos fatais de LMP confirmada tinham sido notificados em doentes com AR tratados com MabThera. Esses casos envolveram uma mulher de 51 anos de idade e uma mulher de 73 anos de idade com possíveis factores de risco para o desenvolvimento da LMP, incluindo cancro orofaríngeo tratado com quimioterapia e radioterapia e/ou linfopenia prolongada prévia e durante o tratamento com MabThera.

Aproximadamente 100.000 doentes com AR foram expostos ao MabThera.

O mecanismo potencial de MabThera no desenvolvimento da LMP não é claro. MabThera (rituximab) é um anticorpo monoclonal que se liga ao antígeno CD20 localizado na superfície dos linfócitos B normais e malignos e está indicado no tratamento de diversas neoplasias e na AR (ver o Resumo das Características do Medicamento).

Recomendações adicionais para os profissionais de saúde

Os médicos devem estar atentos aos primeiros sinais e sintomas sugestivos de LMP. Estes incluem distúrbios visuais, disfunção motora e compromisso cognitivo, geralmente associado a falta de destreza, cegueira, fraqueza extrema tal como hemiparesia, e alterações de comportamento. Os sinais adicionais são défice sensorial, vertigens e crises convulsivas.

Se um doente desenvolver estes sintomas, MabThera deve ser descontinuado até o diagnóstico de LMP ser excluído e deve ser considerada a consulta com um médico neurologista.

O médico deve avaliar o doente para determinar se os sintomas são indicativos de disfunção neurológica, e se esses sintomas são sugestivos de LMP. Em caso de dúvida, deve ser realizada avaliação adicional, que poderá incluir imagens por ressonância magnética (IRM), punção lombar para teste do ADN do vírus JC no LCR, e a repetição da avaliação neurológica (ver secção 4.4 do RCM).

Contacto para notificação

Relembramos os profissionais de saúde para continuar a notificar reacções adversas de acordo com o sistema nacional de notificação espontânea, ao INFARMED, através dos seguintes contactos:

Telefone: 21 798 71 40/41

Fax: 21 798 73 97

e.mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Adicionalmente, esta informação poderá ser notificada à Roche através do nº de telefone 214257101, fax nº 214257052 ou e-mail amadora.farmacovigilancia@roche.com.

Contacto para informações

Para qualquer questão ou informação adicional, por favor contacte-nos através do número do telefone 214257069.

Agradecendo a atenção e colaboração prestadas a este assunto, subscrevemo-nos com os melhores cumprimentos,

Atentamente,



Nuno Santos

Medical Affairs Director



Miguel Sanches

Medical Director

Anexo: RCM de MabThera

1. NOME DO MEDICAMENTO

MabThera 500 mg (10 mg/ml) concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada solução contém 10 mg/ml de Rituximab.

Cada frasco para injectáveis para administração única 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 inactivação viral específica e procedimentos de remoção.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Líquido límpido e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Linfoma não-Hodgkin (LNH)

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

O tratamento de manutenção com MabThera é indicado nos doentes com linfoma folicular recidivante/refractário, que responderam à terapêutica de indução com quimioterapia, com ou sem MabThera.

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

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).

Leucemia linfocítica crónica (LLC)

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

Ver secção 5.1, para informação adicional.

Artrite reumatóide

MabThera em associação com o metotrexato é indicado no tratamento dos doentes adultos com artrite reumatóide activa, grave, que tiveram uma resposta inadequada ou foram intolerantes a outros fármacos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARD), incluindo uma ou mais terapêuticas inibidoras do factor de necrose tumoral (TNF).

4.2 Posologia e modo de administração

As perfusões de MabThera devem ser administradas sob a estrita supervisão de um médico experiente e num ambiente que tenha disponíveis de imediato todos os meios de ressuscitação.

Posologia

Linfoma não-Hodgkin

Ajuste posológico no decurso do tratamento

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

Linfoma não-Hodgkin folicular

Associação terapêutica

A dose recomendada de MabThera, em associação com quimioterapia como terapêutica de indução, em doentes previamente não tratados, com LNH folicular recidivante/refractário é de: 375 mg/m² 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 glucocorticóide do regime de quimioterapia, se aplicável.

Monoterapia/Manutenção

A dose recomendada de MabThera, utilizado como terapêutica de manutenção, para tratamento de doentes com LNH folicular recidivante/refractário que tenham respondido a terapêutica de indução com quimioterapia, com ou sem MabThera, é de: 375 mg/m² de superfície corporal, administrado uma vez de 3 em 3 meses, até à progressão da doença ou por um período máximo de dois anos.

A dose recomendada de MabThera, em monoterapia, utilizado como terapêutica de indução em doentes adultos com linfoma folicular de grau III-IV que sejam quimioresistentes ou que estejam na sua segunda ou subsequente recidiva após quimioterapia é de: 375 mg/m² de 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 LNH folicular recidivante/refractário, a dose recomendada é de: 375 mg/m² 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

MabThera deve ser utilizado em associação com o regime de quimioterapia CHOP. A posologia recomendada é de 375 mg/m² de superfície corporal, administrado no 1º dia de cada ciclo de quimioterapia, durante 8 ciclos, após a perfusão intravenosa do glucocorticóide 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.

Leucemia linfocítica crónica

Em doentes com LLC é recomendada profilaxia com hidratação adequada e administração de uricostáticos (medicamentos que diminuam o ácido úrico) a partir das 48 horas antes do início da

terapêutica, para reduzir o risco de síndrome de lise tumoral. Para doentes com LLC em que a contagem dos linfócitos é $> 25 \times 10^9/L$ é recomendada a administração intravenosa de 100 mg de prednisona/prednisolona, imediatamente antes da perfusão com MabThera, para reduzir a taxa e gravidade de reacções agudas à perfusão e/ou síndrome de libertação de citoquinas.

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

Artrite reumatóide

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 actividade da doença deve ser monitorizada regularmente. Os dados clínicos da segurança e eficácia de ciclos de tratamento subsequentes são limitados. Num estudo observacional de coorte, pequeno, aproximadamente 600 doentes que evidenciavam a continuação da actividade da doença, repetiram o tratamento por 2-5 ciclos, 6-12 meses após o ciclo anterior (Ver secções 4.8 e 5.1).

Alguns doentes desenvolveram anticorpos anti-químéricos humanos (HACA), após o primeiro ciclo de MabThera (ver secção 5.1). A presença de HACA pode estar associada ao agravamento das reacções alérgicas à perfusão, após a segunda perfusão em ciclos subsequentes. Adicionalmente, num caso de HACA, após a administração de ciclos de tratamento subsequentes, foi observada a falência da depleção das células B. Desta forma, antes da administração de ciclos subsequentes de MabThera deve ser cuidadosamente considerada a relação benefício/risco da terapêutica com MabThera. Se for considerado repetir o ciclo de tratamento, não deve ser administrado um novo ciclo com um intervalo inferior a 16 semanas.

Durante o tratamento com MabThera, pode manter-se a terapêutica anterior com glucocorticóides, salicilatos, fármacos anti-inflamatórios não esteróides ou analgésicos.

Os doentes com artrite reumatóide devem receber tratamento intravenoso com 100 mg de metilprednisolona, 30 minutos antes da administração de MabThera, para diminuir a probabilidade e gravidade das reacções agudas relacionadas com a perfusão (ver modo de administração).

Primeira perfusão de cada ciclo

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

Segunda perfusão de cada ciclo

A dose seguinte de MabThera pode ser administrada a uma velocidade de perfusão inicial de 100 mg/h, que pode ser aumentada em 100 mg/h, cada 30 minutos, até um máximo de 400 mg/h.

Populações especiais

Utilização em pediatria

MabThera não é recomendado em crianças e adolescentes devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Idosos

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

Modo de Administração

No tratamento do linfoma não-Hodgkin e da leucemia linfocítica crónica, se MabThera não for administrado em associação com regimes de quimioterapia contendo glucocorticóides, deve ser considerada a pré-medicação com glucocorticóides.

Antes de cada perfusão de MabThera deve administrar-se sempre, como pré-medicação, um antipirético e um anti-histamínico, como por exemplo paracetamol e difenidramina.

Primeira perfusão

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

Perfusões seguintes

As doses seguintes de MabThera podem ser administradas (por perfusão) a uma velocidade inicial de 100 mg/h, e aumentadas em incrementos de 100 mg/h, cada 30 minutos, até um máximo de 400 mg/h.

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 citocinas (ver secção 4.4). Os doentes que desenvolvam evidência de reacções graves, especialmente dispneia grave, broncospasmo ou hipoxia devem, de imediato, interromper a perfusão. Os doentes com linfoma não-Hodgkin devem então ser avaliados para detecção da síndrome de lise tumoral através de análises laboratoriais apropriadas e radiografia do tórax para detecção 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 reacções adversas graves, a decisão de parar o tratamento deverá ser seriamente considerada caso a caso.

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

4.3 Contra-indicações

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

Hipersensibilidade à substância activa, a qualquer um dos excipientes ou às proteínas murinas originais.

Infecções activas graves (ver secção 4.4).

Contra-indicações da utilização na artrite reumatóide

Hipersensibilidade à substância activa, a qualquer um dos excipientes ou às proteínas murinas originais.

Infecções activas graves (ver secção 4.4).

Insuficiência cardíaca grave (Classe IV New York Heart Association) ou cardiopatia não controlada grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

O uso de MabThera poderá estar associado 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, análise do líquido cefalorraquidiano (CSF) para detecção 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 detecção 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

Os doentes com grande carga tumoral ou com um número elevado ($\geq 25 \times 10^9/L$) de células malignas circulantes, tais como os doentes com LLC, que podem estar em maior risco de desenvolverem síndrome de libertação de citocinas grave, só 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 $>25 \times 10^9/L$.

A ***síndrome de libertação de citocinas grave*** caracteriza-se por dispneia grave, muitas vezes acompanhada de broncospasmo e hipóxia, além de febre, arrepios, calafrios, urticária e angioedema. Esta síndrome pode estar associado a algumas características da ***síndrome de lise tumoral*** tais como hiperuricemia, hipercaliemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiência renal aguda, elevação da Lactato desidrogenase (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 citocinas grave devem interromper de imediato a perfusão (ver secção 4.2) e devem receber tratamento sintomático agressivo. Uma vez que a melhoria inicial dos sintomas clínicos pode ser seguida de deterioração, estes doentes devem ser rigorosamente monitorizados até que a síndrome de lise tumoral e o infiltrado pulmonar estejam resolvidos ou excluídos. A continuação do tratamento destes doentes após resolução completa dos sinais e sintomas raramente resultou na repetição da síndrome de libertação de citocinas grave.

Em 10 % dos doentes tratados com MabThera observaram-se reacções adversas relacionadas com a perfusão incluindo a síndrome de libertação de citocinas (ver secção 4.8) acompanhado de hipotensão e broncospasmo. 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 glucocorticóides se necessário. Para as reacções adversas graves relativas à síndrome de libertação de citocinas, por favor consulte o texto acima.

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

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

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

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. 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.

Deve ter-se em atenção a necessidade de realização, de forma regular, de hemograma completo, incluindo a contagem de plaquetas, no decurso da monoterapia com MabThera. Quando MabThera é administrado em associação com o regime CHOP ou CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona), deve realizar-se regularmente o hemograma completo, de acordo com a prática médica convencional.

Durante a terapêutica com MabThera podem ocorrer infecções graves, incluindo infecções fatais (ver secção 4.8). MabThera não deve ser administrado a doentes com uma infecção activa, grave (ex. tuberculose, septicemia e infecções oportunistas, ver secção 4.3).

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

Em doentes a receber MabThera foram notificados casos de reactivação de hepatite B, incluindo hepatite fulminante com desenlace fatal. A maioria destes doentes também esteve exposta a quimioterapia citotóxica. Informação limitada de um estudo em doentes com LLC recidivante/refractária sugere que o tratamento com MabThera pode também piorar a consequência de infecções primárias pelo vírus da hepatite B. Deve ser considerado o rastreio do vírus da hepatite B (VHB) em doentes de alto risco antes do início do tratamento com MabThera. Os doentes portadores de hepatite B e os doentes com história de hepatite B devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente aos sinais clínicos e laboratoriais de infecção activa por VHB durante e por vários meses após a terapêutica com MabThera.

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 rituximab em associação com quimioterapia ou como parte de um transplante de células hematopoéticas indiferenciadas.

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 com LNH recidivante de baixo grau, que receberam MabThera em monoterapia, apresentaram uma menor taxa de resposta à vacinação com o antígeno de anulação do tétano (16 % vs. 81 %) e com o neoantígeno Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4 % vs. 69 % quando avaliado quanto ao aumento do título de anticorpos >2 vezes). Nos doentes com LCC, resultados similares são assumíveis 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 antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, *influenza A*, papeira, rubéola, varicela) foram mantidos durante pelo menos 6 meses após o tratamento com MabThera.

Artrite Reumatóide

Reacções relacionadas com a perfusão

MabThera está associado a reacções à perfusão, que poderão estar relacionadas com a libertação de citocinas e/ou outros mediadores químicos. A pré-medicação com glucocorticóides intravenosos reduz significativamente a incidência e a gravidade destes acontecimentos (ver secção 4.8).

A maioria dos acontecimentos relacionados com a perfusão notificados foi de gravidade ligeira a moderada. A proporção dos doentes afectados diminuiu nas perfusões subsequentes. As reacções 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 glucocorticóides, se necessário. Na maioria dos casos, a perfusão pôde ser reiniciada, reduzindo a velocidade em 50 % (e.x. de 100 mg/h para 50 mg/h), após a resolução completa dos sintomas.

Após a administração intravenosa de proteínas aos doentes, incluindo de MabThera, foram notificadas reacções anafiláticas ou outras reacções de hipersensibilidade. Devem estar disponíveis, para utilização imediata, os medicamentos necessários ao tratamento de reacções de hipersensibilidade, como por exemplo epinefrina (adrenalina), anti-histamínicos e glucocorticóides, para o caso de ocorrer uma reacção alérgica durante a administração de MabThera. A presença de HACA pode estar associada ao agravamento das reacções alérgicas ou à perfusão, após a segunda perfusão em ciclos de tratamento subsequentes (ver secção 5.1).

Nos ensaios clínicos, 10/990 (1 %) dos doentes com artrite reumatóide, que receberam a primeira perfusão de MabThera, com qualquer dose, sofreram uma reacção grave durante a perfusão (ver secção 4.8).

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, deve ser considerado o risco de complicações cardiovasculares resultantes de reacções 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.

Infecções

Durante a terapêutica com MabThera podem ocorrer infecções graves, incluindo infecções fatais (ver secção 4.8). MabThera não deve ser administrado a doentes com uma infecção activa, grave (ex. tuberculose, septicemia e infecções oportunistas, ver secção 4.3), ou a doentes gravemente

imunocomprometidos (ex. em caso de hipogamaglobulinemia ou com níveis de CD4 ou CD8 muito baixos). O médico deve ser cauteloso ao considerar a utilização de MabThera em doentes com história clínica de infecções crónicas ou recorrentes, ou em doentes cuja situação clínica subjacente os predispõe para infecções graves (ver secção 4.8).

Os doentes que apresentarem sinais e sintomas de infecção 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 re-avaliados relativamente ao risco potencial de infecções.

Foram notificados casos muito raros de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) na sequência da utilização de MabThera no tratamento da artrite reumatóide e doenças auto-imunes, incluindo Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) e Vasculite. Estes casos envolveram doentes com múltiplos factores de risco para a LMP, incluindo a doença subjacente e a terapêutica imunossupressora ou quimioterapia de longa duração.

Nos doentes com linfoma não-Hodgkin, a receber rituximab em associação com quimioterapia citotóxica, foram notificados casos muito raros de reactivação da hepatite B (ver linfoma não-Hodgkin).

Imunização

Os médicos devem rever o estado de vacinação do doente e seguir as normas orientadoras actuais de imunização, antes 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 estudo aleatorizado, doentes com AR tratados com MabThera e metotrexato tiveram taxas de resposta ao antígeno 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 neoantígeno 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, a proporção de doentes com títulos de anticorpos positivos contra *S. pneumoniae*, *influenza*, papeira, rubéola, varicela e toxóide tetânico foi geralmente semelhante à proporção no início.

Utilização concomitante/sequencial de outros DMARDs

Não é recomendada a utilização concomitante de MabThera e de outras terapêuticas anti-reumáticas, para além das especificadas na indicação e posologia para a artrite reumatóide.

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 infecção 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 infecção.

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 reumatóide (ver secção 4.8),

actualmente, o risco potencial de desenvolvimento de tumores sólidos não pode ser excluído, embora os dados actuais não pareçam sugerir um risco aumentado.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Actualmente, 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 do rituximab.

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

Os doentes com títulos de anticorpos humanos anti-ratinho ou anticorpos humanos anti-quiméricos (HAMA/HACA) podem apresentar reacções alérgicas ou de hipersensibilidade quando tratados com outros anticorpos monoclonais, de diagnóstico ou terapêuticos.

Numa pequena coorte de doentes com artrite reumatóide, 280 doentes receberam terapêutica subsequente com outros DMARDs, dos quais 185 receberam um DMARD biológico após MabThera. Nestes doentes, a taxa de infecções clinicamente relevantes durante o tratamento com MabThera foi de 6,99 por 100 doentes-ano, comparativamente a 5,49 por 100 doentes-ano após o tratamento com o DMARD biológico.

4.6 Gravidez e aleitamento

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 ao rituximab durante a gravidez. Por estas razões, MabThera não deverá ser administrado a mulheres grávidas, excepto se os benefícios potenciais ultrapassarem os eventuais riscos.

Devido ao longo tempo de retenção do rituximab nos doentes com depleção de células B, as mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o período de tratamento e até 12 meses após a conclusão da terapêutica com MabThera.

Os estudos de toxicidade do desenvolvimento, realizados em macacos cynomolgus, não evidenciaram embriotoxicidade no útero. Na prole de animais, com exposição materna a MabThera, verificou-se uma depleção na população de células B, no período pós-natal. Nos ensaios clínicos não foram estudados os níveis de células B nos recém-nascidos humanos, após a exposição materna a MabThera.

Aleitamento

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 detectado no leite do macaco, as mulheres não devem amamentar durante o tratamento com MabThera e nos 12 meses após o tratamento com MabThera.

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 actividade farmacológica e os efeitos adversos notificados até à data não indicam como provável a ocorrência desse efeito.

4.8 Efeitos indesejáveis

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

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

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

- Reacções relacionadas com a perfusão (incluindo síndrome de libertação de citocinas, síndrome de lise tumoral), ver secção 4.4.
- Infecções, ver secção 4.4.
- Acontecimentos cardiovasculares, ver secção 4.4.

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

A frequência de RAMs notificadas com MabThera, em monoterapia ou em associação com quimioterapia, são resumidas nas tabelas abaixo. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e raras ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1000$). As RAMs identificadas apenas durante a experiência pós-comercialização, e para as quais não foi possível estimar a frequência, são listadas em “desconhecida”.

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

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Desconhecida
Infecções e infestações	infecções bacterianas, infecções virais, +bronquite	sepsis, +pneumonia, + infecção febril, +herpes zoster, + infecção do tracto respiratório, infecções fúngicas, infecções de etiologia desconhecida, +bronquite aguda, +sinusite, hepatite B ¹		infecção viral grave ²

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Desconhecida
Doenças do sangue e do sistema linfático	neutropenia, leucopenia, +neutropenia febril, +trombocitopenia	anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	alterações da coagulação, anemia aplástica, anemia hemolítica, linfadenopatia	neutropenia tardia ³ , aumento transitório dos níveis séricos de IgM ³
Doenças do sistema imunitário	reações relacionadas com a perfusão, angioedema	hipersensibilidade		síndrome de lise tumoral ⁴ , síndrome de libertação de citoquinas ⁴ , doença do soro, anafilaxia
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 craniana, neuropatia periférica, paralisia do nervo facial ⁵ , perda de outros sentidos ⁵
Afecções oculares		alterações da lacrimação, conjuntivite		perda de visão grave ⁵
Afecções 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	insuficiência cardíaca ^{4 e 6} , acontecimentos cardíacos graves ^{4 e 6}
Vasculopatias		hipertensão, hipotensão ortostática, hipotensão		vasculite (predominantemente cutânea), vasculite leucocitoclastica

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Desconhecida
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		broncospasmo ⁴ , doença respiratória, dor torácica, dispneia, intensificação da tosse, rinite	asma, bronquiolite obliterante, alteração pulmonar, hipoxia	insuficiência respiratória ⁴ , infiltrados pulmonares, pneumonite intersticial
Doenças gastrointestinais	náuseas	vómitos, diarreia, dor abdominal, disfagia, estomatite, obstipação, dispepsia, anorexia, irritação da garganta	aumento abdominal	perfuração gastrointestinal ⁷
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	prurido, erupção cutânea, ⁺ alopecia	urticária, sudorese, suores nocturnos, ⁺ afecção cutânea		reações cutâneas bolhosas graves, necrólise epidérmica tóxica ⁷
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		hipertonia, mialgia, artralgia, lombalgia, dor no pescoço, dor		
Doenças renais e urinárias				insuficiência renal ⁴
Perturbações gerais e alterações no local de administração	febre, arrepios, astenia, cefaleia	dor no local do tumor, rubor, mal-estar, síndrome gripal, ⁺ fadiga, ⁺ arrepios, ⁺ insuficiência multiorgânica ⁴	dor no local de perfusão	
Exames complementares de diagnóstico	diminuição dos níveis de IgG			

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

¹ inclui infecções primárias e reactivação; a frequência é baseada no regime R-FC na LLC na LLC recidivante/ refractária

² ver também a secção da infecção abaixo

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

⁴ ver também a secção das reacções 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 cardiotoxica e foram maioritariamente associados a reacções 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, infecção neutropénica, infecção do tracto urinário, alterações sensoriais, pirexia.

Reacções relacionadas com a perfusão

Foram notificados sinais e sintomas sugestivos de reacções relacionadas com a perfusão em mais de 50% dos doentes em ensaios clínicos, e foram observados predominantemente durante a primeira perfusão, geralmente na primeira ou segunda hora. Estes sintomas incluíram principalmente febre,

arrepios e calafrios. Outros sintomas incluíram rubor, angioedema, broncospasmo, vômitos, náusea, urticária/erupção cutânea, fadiga, cefaleia, irritação da garganta, rinite, prurido, dor, taquicardia, hipertensão, hipotensão, dispneia, dispepsia, astenia e características de síndrome de lise tumoral. Reações graves relacionadas com a perfusão (tais como broncospasmo, hipotensão) ocorreram em até 12 % dos casos. Reações adicionais notificadas em alguns casos foram enfarte do miocárdio, fibrilhação auricular, edema pulmonar e trombocitopenia aguda reversível. Exacerbações de condições cardíacas pré-existentes, tais como angina pectoris ou insuficiência cardíaca congestiva ou acontecimentos cardíacos graves (insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, fibrilhação auricular), edema pulmonar, falência multi-orgânica, síndrome de lise tumoral, síndrome de libertação de citoquinas, insuficiência renal e insuficiência respiratória foram notificadas com uma frequência menor ou desconhecida. A incidência de reações relacionadas com a perfusão diminuiu substancialmente com perfusões subsequentes e é <1 % dos doentes no oitavo ciclo de tratamento contendo MabThera.

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 candida localizadas, bem como por Herpes zoster, 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, reactivadas 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 Zoster e Vírus Herpes Simplex), vírus JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) e vírus da hepatite C. Foram notificados casos de reactivação da hepatite B, a maioria dos quais em indivíduos a receber MabThera em associação com quimioterapia citotóxica. Em doentes com LLC recidivante/refractária, a incidência da infecção por hepatite B grau 3/4 (infecção primária e reactivação) foi de 2 % no R-FC vs 0 % no FC. Foi observada progressão do sarcoma de Kaposi em doentes expostos ao rituximab com sarcoma de Kaposi pré-existente. Estes casos ocorreram em indicações não aprovadas e a maioria dos doentes era VIH positivo.

Reacções 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. Em 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, e a neutropenia não foi prolongada no grupo MabThera. 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 estadio 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/refractária, 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.

Reacções cardiovasculares

Foram notificadas reacções 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, isquémia 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, infecção, 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/refractária (4 % R-FC, 4 % FC).

Acontecimentos neurológicos

Durante o período de tratamento, quatro doentes (2 %) tratados com R-CHOP, todos com factores 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/refractária (3 % R-FC, 3 % FC).

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, 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).

Sub-populações de doentes (MabThera em monoterapia)

Doentes idosos (≥ 65 anos):

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

Doença volumosa

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

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).

Sub-populações de doentes -MabThera em terapêutica de associação

Doentes idosos (≥ 65 anos)

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

Experiência na artrite reumatóide

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

A eficácia clínica de MabThera, em associação com o metotrexato, foi estudada em três ensaios clínicos controlados e em dupla ocultação (um ensaio de fase III e dois ensaios de fase II), em doentes com artrite reumatóide. Mais de 1000 doentes receberam pelo menos um ciclo de tratamento e foram seguidos por períodos variáveis entre 6 meses a 3 anos; aproximadamente 600 doentes receberam dois ou mais ciclos de tratamento, durante o período de acompanhamento.

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. Na Tabela abaixo estão descritas as RAMs que ocorreram com uma diferença de pelo menos 2% comparativamente ao braço controlo e mais frequentemente nos doentes que receberam pelo menos uma perfusão de MabThera, em comparação com os doentes que receberam placebo, no ensaio clínico de fase III e na população combinada dos ensaios clínicos de fase II. As frequências são definidas como muito frequente ($\geq 1/10$) e frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Dentro de cada classe de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Nos ensaios clínicos de Fase II e III, as reacções adversas mais frequentes devido à administração de 2x1000 mg de MabThera foram reacções agudas à perfusão. As reacções relacionadas com a perfusão ocorreram em 15 % dos doentes, após a primeira perfusão de rituximab e em 5 % dos doentes a receber placebo. Após a segunda perfusão, as reacções relacionadas com a perfusão diminuíram para 2 %, no grupo do rituximab e no grupo placebo. A informação de segurança recolhida durante a experiência pós-comercialização reflecte o perfil de reacções adversas esperado, tal como observado em ensaios clínicos com MabThera (ver secção 4.4).

Tabela 2 **Resumo das Reacções Adversas Medicamentosas notificadas nos ensaios clínicos ou durante a vigilância pós-comercialização ocorridas em Doentes com Artrite Reumatóide a receber Mabthera**

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Infecções e Infestações	Qualquer infecção, infecção do tracto respiratório superior	infecções do tracto urinário	
Doenças do sistema imunitário	* Reacções relacionadas com a perfusão (náuseas, calafrios, rinite, urticária, afrontamentos), hipertensão, erupção cutânea, pirexia, prurido, irritação da garganta e hipotensão		* Reacções relacionadas com a perfusão (edema generalizado, broncoespasmo, sibilos, edema da laringe, edema angioneurótico, prurido generalizado, anafilaxia, reacção anafilactóide)
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Doenças do Metabolismo e da Nutrição		Hipercolesterolemia	
Doenças do Sistema Nervoso		Parastesia, enxaqueca	
Doenças Gastrointestinais		dispepsia	
Afecções Musculoesqueléticas		Artralgia / Dor musculoesquelética, osteoartrite	

*Reacções que ocorrem durante ou no período de 24 horas após a perfusão. Ver também reacções relacionadas com a perfusão abaixo. Reacções relacionadas com a perfusão podem ocorrer como resultado de hipersensibilidade e/ou do mecanismo de acção.

Os termos seguintes foram notificados como acontecimentos adversos durante os ensaios clínicos, no entanto, foram notificados com uma incidência semelhante nos braços MabThera comparativamente aos braços controlo: infecções do tracto respiratório inferior/pneumonia, dor abdominal, espasmos musculares e astenia.

Ciclos Múltiplos

Os dados limitados dos ensaios clínicos no tratamento de doentes com AR com ciclos múltiplos, parecem estar associados a um perfil de RAMs semelhante ao observado após a primeira exposição. No entanto, com base nos dados disponíveis, na sequência da repetição da exposição dos doentes HACA positivos a rituximab, não pode ser excluído o agravamento das reacções à perfusão ou reacções alérgicas e a falência da depleção das células B após o rituximab. A incidência das reacções agudas à perfusão nos ciclos de tratamento subsequentes foi geralmente inferior à incidência na primeira perfusão de MabThera.

Reacções relacionadas com a perfusão

Na sequência da primeira exposição a MabThera, em 79/540 (15 %) doentes foram observados sintomas sugestivos de reacções agudas à perfusão (por exemplo prurido, febre, urticária/erupção cutânea, arrepios, pirexia, tremor, espirros, edema angioneurótico, irritação da garganta, tosse e broncoespasmo, com ou sem hipotensão ou hipertensão associadas). Num estudo comparando o efeito do regime de glucocorticóides, estes acontecimentos foram observados em 5/149 (3 %) doentes, na primeira perfusão de placebo e em 42/192 (22 %) doentes que receberam a primeira perfusão de 1000 mg de rituximab. A pré-medicação com glucocorticóides intravenosos reduziu significativamente a incidência e a gravidade destes acontecimentos adversos. Dos doentes que

receberam 1000 mg de rituximab, sem pré-medicação com glucocorticóides, 18/65 (28 %) desenvolveram uma reacção aguda à perfusão, em comparação com 24/127 (19 %) doentes que receberam pré-medicação com glucocorticóides intravenosos.

Infeções

Nos doentes tratados com MabThera a taxa de infeções foi de aproximadamente 0,9 por doente ano. As infeções foram na sua maioria infeções das vias respiratórias superiores e infeções das vias urinárias. Nos doentes tratados com MabThera a incidência de infeções clinicamente significativas, algumas das quais foram fatais, foi de 0,05 por doente ano.

Foram notificados casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva com desenlace fatal após a utilização de MabThera no tratamento de doenças auto-imunes. Estas incluem a Artrite Reumatóide e outras doenças auto-imunes não-aprovadas, como o Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) e a Vasculite. Todos os casos notificados apresentavam múltiplos factores de risco para a LMP, incluindo a doença subjacente e/ou a terapêutica imunossupressora ou quimioterapia de longa duração.

Neoplasias malignas

Os dados clínicos, referentes ao número de ciclos múltiplos, em particular, são muito limitados para avaliar a incidência potencial de neoplasias malignas após a exposição a rituximab. No entanto, a informação actual não parece sugerir um risco aumentado. Estão a decorrer estudos de segurança prolongados.

Cardiovascular

Nos ensaios clínicos com MabThera, foram observados acontecimentos cardíacos em 11 % dos doentes. Nos ensaios controlados com placebo, os acontecimentos cardíacos graves foram notificados com igual frequência nos doentes tratados com MabThera e nos doentes tratados com placebo (2 %).

4.9 Sobredosagem

Não se observou ocorrência de sobredosagem no decorrer dos ensaios clínicos em seres humanos. No entanto, não se testaram doses únicas superiores a 1000 mg nos ensaios clínicos controlados.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmaco-terapêutico: anticorpos monoclonais, código ATC: L01X C02

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

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

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

A contagem das células B periféricas diminuiu para valores inferiores aos normais após a primeira dose de MabThera. Nos doentes tratados devido a tumores hematológicos, a recuperação das células B iniciou-se 6 meses após o tratamento, atingindo o valor normal entre 9 e 12 meses após a conclusão do tratamento. Nos doentes com artrite reumatóide, 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 re-população foi observada na semana 40, na maioria dos doentes, quer tenham recebido Mabthera em monoterapia ou em associação com o metotrexato.

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

Linfoma não-Hodgkin folicular

Monoterapia

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

No estudo fundamental, 166 doentes com LNH das células B folicular ou de baixo grau, recidivante ou resistente à quimioterapia, receberam 375 mg/m² 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 % (IC₉₅ % 41 %-56 %), sendo a taxa de resposta completa (RC) de 6 % e a taxa de resposta parcial (RP) de 42 %. O valor mediano do tempo decorrido até progressão (TDP), projectado, nos doentes que apresentaram resposta favorável foi de 13,0 meses. Numa análise dos subgrupos, a TRG foi superior em doentes com sub-tipos histológicos B, C e D da *International Working Formulation* (IWF) relativamente aos doentes com sub-tipo A de IWF (58 % vs 12 %), superior em doentes cuja lesão mais extensa apresentava diâmetro máximo < 5 cm vs > 7 cm (53 % vs 38 %) e superior em doentes em recidiva sensíveis à quimioterapia relativamente aos doentes em recidiva resistentes (definida como uma duração da resposta < 3 meses) à quimioterapia (50 % vs 22 %). A TRG em doentes com transplante autólogo da medula óssea (TAMO), anteriormente tratados foi de 78 % versus 43 % nos doentes sem TAMO. A idade, o sexo, o grau do linfoma, o diagnóstico inicial, a presença ou ausência da doença volumosa, HDL normal ou elevado e a presença de doença extranodal não tiveram efeito estatisticamente significativo (teste exacto 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 factores foram identificados como factores 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 multicêntrico, de braço único, 37 doentes com LNH das células B folicular ou de baixo grau, recidivante ou resistente à quimioterapia, receberam oito vezes, 375 mg/m² de MabThera por perfusão intravenosa, uma vez por semana. A TRG foi de 57 % (Intervalo de Confiança 95%, 41 %-73 %; RC 14 %, RP 43 %), com um valor mediano de TDP, projectado, 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, 39 doentes com LNH das células B folicular ou de baixo grau, com doença volumosa (lesões individuais de diâmetro ≥ 10 cm), recidivante ou resistente à quimioterapia, receberam quatro vezes 375 mg/m² de MabThera por perfusão intravenosa, uma vez por semana. A TRG foi de 36 % (IC₉₅ % 21 %-51 %; RC 3 %, RP 33 %), com um valor mediano de TDP, projectado, nos doentes que apresentaram resposta favorável, de 9,6 meses (intervalo de 4,5 a 26,8 meses).

Re-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 objectiva a um ciclo de tratamento anterior com MabThera, foram tratados, novamente, 4 vezes com 375 mg/m² 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. Nos 60 re-tratamentos do ensaio clínico, a TRG foi de 38 % (ICI₉₅ % 26 %-51 %; RC 10 %, RP 28 %), com um valor de TDP mediano, projectado, 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/m² de ciclofosfamida, 1,4 mg/m² de vincristina até um máximo de 2 mg no dia 1 e 40 mg/m²/dia de prednisolona, nos dias 1-5) de 3 em 3 semanas, durante oito ciclos, ou 375 mg/m² de 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, respectivamente ($p < 0,0001$, 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 3.

Tabela 3 **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	Treatmento, 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,	42	85	49	EFS mediano: 36	42-meses

Estudo	Treatmento, n	Tempo mediano de acompanhamento, meses	ORR, %	CR, %	TTF/PFS/ EFS mediano, meses	Taxas de OS, %
	183 R-CHVP- IFN, 175		94	76	Não atingido p < 0,0001	84 91 p = 0,029

EFS – Sobrevida livre de eventos

TTP – Tempo até à progressão da doença ou morte

PFS – Sobrevida livre de progressão

TTF – Tempo até falência do tratamento

Taxas de OS – Taxas de sobrevivência no momento da análise

Terapêutica de manutenção

Num ensaio clínico de fase III, prospectivo, aberto, multicêntrico e internacional, 465 doentes com LNH folicular refractário/recidivante foram aleatorizados, na primeira fase, para receber terapêutica de indução com CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, 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 estadio 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/m² de superfície corporal, administrada de 3 em 3 meses, até à progressão da doença, ou pelo período máximo de dois anos.

A análise final da eficácia incluiu todos os doentes aleatorizados para as duas fases do ensaio. Após o tempo mediano de observação de 31 meses, dos doentes aleatorizados na fase de indução, R-CHOP melhorou significativamente os resultados nos doentes com LNH folicular refractário/recidivante em comparação com CHOP (ver a Tabela 4).

Tabela 4 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 objectivo 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 5 Fase de manutenção: resumo dos resultados de eficácia de MabThera vs. observação (mediana do tempo de observação de 28 meses)

Objectivo 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	
<i>Sobrevivência livre de progressão (PFS)</i>	14,3	42,2	<0,0001	61%
<i>Sobrevivência Global</i>	NR	NR	0,0039	56%
<i>Tempo até novo tratamento do linfoma</i>	20,1	38,8	<0,0001	50%
<i>Sobrevivência livre de doença^a</i>	16,5	53,7	0,0003	67%
<i>Análise de Subgrupos PFS</i>				
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%
<i>OS</i>				
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 5). 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

Num ensaio randomizado, aberto, um total de 399 doentes idosos (com idades entre os 60 e 80 anos) com linfoma difuso de grandes células B, não tratados previamente, receberam o regime CHOP convencional (750 mg/m² de ciclofosfamida, 50 mg/m² de doxorubicina, 1,4 mg/m² de vincristina até um máximo de 2 mg no dia 1 e 40 mg/m²/dia de prednisona, nos dias 1-5), de 3 em 3 semanas, durante oito ciclos, ou 375 mg/m² de 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 estadio da doença. A análise final confirmou que o tratamento com R-CHOP estava associado a uma melhoria clinicamente relevante, e estatisticamente significativa na duração da sobrevivência sem acontecimentos (parâmetro primário da eficácia; sendo os acontecimentos: morte, recidiva, progressão do linfoma, ou instituição de um novo tratamento

anti-linfoma) ($p=0,0001$). A estimativa Kaplan Meier da duração média da sobrevivência sem acontecimentos foi de 35 meses no grupo tratado com R-CHOP, em comparação com 13 meses no grupo tratado com CHOP, representando uma redução do risco de 41 %. Aos 24 meses a estimativa da sobrevivência global foi de 68,2 % no grupo tratado com R-CHOP, em comparação 57,4 % no grupo tratado com CHOP. Uma análise subsequente da duração da sobrevivência global, realizada com um tempo mediano de observação de 60 meses, confirmou o benefício do tratamento R-CHOP relativamente ao CHOP ($p=0,0071$), representando uma redução do risco de 32 %.

A análise de todos os parâmetros secundários (taxa de resposta, sobrevivência sem progressão da doença, sobrevivência sem doença, duração da resposta) verificou o efeito do tratamento R-CHOP em comparação com CHOP. Após 8 ciclos, a taxa de respostas completas foi de 76,2 % no grupo R-CHOP e 62,4 % no grupo CHOP ($p=0,0028$). O risco de progressão da doença foi reduzido em 46 % e o risco de recidiva em 51 %. Em todos os subgrupos de doentes (sexo, idade, Índice Internacional de Prognóstico ajustado à idade, estadió Ann Arbor, ECOG, β -2 microglobulina, HDL, 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, respectivamente. 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 não se observou resposta em relação a anticorpos humanos anti-rato (HAMA). Dos 356 doentes estudados em relação ao HACA, 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/refractária, foram distribuídos para receber quimioterapia FC ($25\text{mg}/\text{m}^2$ fludarabina, $250\text{ mg}/\text{m}^2$ 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 $375\text{ mg}/\text{m}^2$ durante o primeiro ciclo um dia antes da quimioterapia e numa dose de $500\text{ mg}/\text{m}^2$ no dia 1 de cada ciclo de tratamento subsequente. Os doentes eram excluídos do estudo na LLC recidivante/refractária se tivessem sido previamente tratados com anticorpos monoclonais ou caso fossem refractários (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 6a e Tabela 6b) e 552 doentes (276 R-FC, 276 FC) no estudo da LLC recidivante/refractária (Tabela 7) foram analisados quanto à eficácia.

No estudo em primeira linha, a mediana de sobrevivência livre de progressão (objectivo primário) foi de 40 meses no grupo R-FC e 32 meses no grupo FC ($p < 0,0001$; teste *log-rank*). A análise da sobrevivência global demonstrou um aumento da sobrevivência favorável ao braço R-FC ($p=0,0427$; teste *log-rank*), no entanto, é necessário um período de acompanhamento superior para confirmar esta observação. 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.

Tabela 6a 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 20,7 meses)

Parâmetro de Eficácia	Estimativa Kaplan-Meier da mediana do tempo até um acontecimento (Meses)			Redução do Risco
	FC (N = 407)	R-FC (N = 403)	Log-Rank valor de p	
<i>Sobrevivência livre de progressão (PFS)</i>	32,2	39,8	<0,0001	44%
<i>Sobrevivência global</i>	NR	NR	0,0427	36%
<i>Sobrevivência livre de acontecimentos</i>	31,1	39,8	<0,0001	45%

	Estimativa Kaplan-Meier da mediana do tempo até um acontecimento (Meses)			
Taxa de resposta (CR, nPR ou PR)	72,7%	86,1%	<0,0001	n.a.
Taxas CR	17,2%	36,0%	<0,0001	n.a.
Duração da resposta*	34,7	40,2	0,0040	39%
Sobrevivência livre de doença (DFS)**	NR.	NR	0,7882	7%
Tempo até novo tratamento	NR.	NR	0,0052	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

Tabela 6b Tratamento de primeira linha de leucemia linfocítica crónica
Sobrevivência livre de progressão de acordo com o estadió Binet (ITT)

Sobrevivência livre de progressão (PFS)	Número de doentes		Probabilidade de risco (IC 95%)	Valor de p (teste Wald, não ajustado)
	FC	R-FC		
Binet A	22	18	0,13 (0,03; 0,61)	0,0093
Binet B	257	259	0,45 (0,32; 0,63)	<0,0001
Binet C	126	125	0,88 (0,58; 1,33)	0,5406

IC: Intervalo de confiança

No estudo da LLC recidivante/refractária, a mediana de sobrevivência livre de progressão (objectivo 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 7 Tratamento da leucemia linfocítica crónica recidivante/refractária - 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%

	Estimativa Kaplan-Meier da mediana do tempo até um acontecimento (Meses)			
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 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/refractária, 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 o re-tratamento com MabThera.

Experiência Clínica na Artrite Reumatóide

A eficácia e a segurança de MabThera no tratamento dos sinais e sintomas da artrite reumatóide foram demonstradas em três ensaios clínicos multicêntricos, aleatorizados, controlados e em dupla ocultação.

O ensaio clínico 1 consistiu num estudo comparativo, em dupla ocultação, que incluiu 517 doentes com uma resposta inadequada ou que foram intolerantes a uma ou mais terapêuticas inibidoras do TNF. Os doentes elegíveis tinham artrite reumatóide activa, há pelo menos 6 meses, diagnosticada de acordo com os critérios do American College of Rheumatology (ACR), incluindo contagem de articulações tumefactas (SJC) (8(66 articulações) e articulações dolorosas (TJC) (8(68 articulações) e CRP ou ESR elevadas. O objectivo primário foi a percentagem de doentes que atingiu uma resposta ACR20, na semana 24. Os doentes receberam duas perfusões intravenosas de 1000 mg de MabThera, separadas entre si por um intervalo de 15 dias e cada uma precedida por uma perfusão intravenosa de 100 mg de metilprednisolona. Todos os doentes receberam concomitantemente, por via oral, metotrexato (10-25 mg/semana) e 60 mg de prednisolona nos dias 2-7 e 30 mg nos dias 8-14 após a primeira perfusão. Os doentes foram seguidos para além da semana 24, para obtenção de resultados a longo prazo, incluindo a avaliação radiográfica à 56ª semana. Durante este período, 81 % dos doentes do grupo placebo inicial receberam rituximab entre a 24ª e a 56ª semana, integrados num ensaio clínico de extensão, aberto.

O ensaio clínico 2 consistiu num estudo aleatorizado, controlado, em dupla ocultação, com duplo placebo, 3 x 3 multifactorial, em doentes com artrite reumatóide activa, que não responderam ao tratamento com outros 1 a 5 DMARDs. Foram comparadas duas doses diferentes de rituximab, administradas com ou sem um dos dois regimes de corticosteróides, por perfusão, em associação com metotrexato, uma vez por semana.

O ensaio clínico 3 consistiu num estudo controlado, em dupla ocultação e com duplo placebo, que avaliou o rituximab em monoterapia e o rituximab em associação com a ciclofosfamida ou o metotrexato, em doentes com artrite reumatóide activa, que não responderam a um ou mais DMARDs anteriores.

O grupo comparador nos três estudos recebeu metotrexato, uma vez por semana (10-25 mg por semana).

Resultados sobre a actividade da doença

Nos três ensaios clínicos, 2 x 1000 mg de rituximab aumentaram 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 8). O efeito do tratamento nos doentes foi semelhante, independentemente da presença do factor reumatóide, idade, sexo, superfície corporal, raça, número de tratamentos anteriores e do estadio 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 Reactivas (mg/dL).

Tabela 8 Ensaio Clínico Cruzado Comparando as Respostas ACR, na Semana 24 (População ITT)

	Resposta ACR	Placebo+MTX	Rituximab+MTX
Ensaio Clínico 1		N= 201	N= 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%) ¹
	ACR50	11 (5%)	80 (27%) ¹
	ACR70	3 (1%)	37 (12%) ¹
Ensaio Clínico 2		N= 143	N= 185
	ACR20	45 (31%)	96 (52%) ²
	ACR50	19 (13%)	61 (33%) ²
	ACR70	6 (4%)	28 (15%) ²
Ensaio Clínico 3		N= 40	N= 40
	ACR20	15 (38%)	28 (70%) ³
	ACR50	5 (13%)	17 (43%) ³
	ACR70	2 (5%)	9 (23%) ³

¹ p ≤ 0,0001; ² p ≤ 0,001; ³ p < 0,05

MTX - Metotrexato

No ensaio clínico 3, a resposta ACR20 nos doentes tratados com rituximab em monoterapia foi de 65 %, em comparação com 38 % com metotrexato isolado (p=0,025).

Os doentes tratados com rituximab apresentaram uma redução significativamente superior no índice de actividade da doença (DAS28), em relação aos doentes tratados com metotrexato isolado (a variação média do DAS28, desde o início do tratamento, foi de -1,9 vs -0,4, p < 0,0001, respectivamente). Foi atingida uma resposta *European League Against Rheumatism* (EULAR) boa a moderada por um número significativamente maior de doentes tratados com rituximab, em comparação com os doentes tratados com metotrexato, em monoterapia (Tabela 10).

Resposta radiográfica

No Ensaio clínico 1, realizado em doentes com uma resposta inadequada ou intolerantes a uma ou mais terapêuticas inibidoras do TNF, a lesão estrutural das articulações foi avaliada radiograficamente e expressa pela alteração no índice de Sharp total modificado e nos seus componentes, no índice de erosão e no índice de estreitamento do espaço articular. Na 56ª semana, os doentes que receberam inicialmente rituximab/MTX apresentaram uma progressão radiográfica significativamente inferior aos doentes que receberam apenas metotrexato. Antes da 56ª semana, 81 % dos doentes que receberam inicialmente metotrexato isolado foram tratados com rituximab como recurso nas semanas 16-24 ou no ensaio clínico de extensão. A proporção de doentes que não apresentaram erosão progressiva à 56ª semana foi também superior nos doentes tratados inicialmente com rituximab/MTX (Tabela 9).

Tabela 9 Alteração radiográfica média à 56ª semana no Ensaio clínico 1

	Placebo+MTX	Rituximab +MTX 2 × 1g
Ensaio clínico 1	(n = 184)	(n = 273)
Índice de Sharp total	2,31	1,00 p=0,0046
Índice de erosão	1,32	0,59 p=0,0114
Índice de estreitamento de espaço articular	0,99	0,41 p=0,0006
Proporção de doentes sem erosão progressiva à 56ª semana	52%	61% p=0,0494

Resultados sobre a qualidade de vida

Nos doentes tratados com rituximab foi observada uma redução significativa no índice de incapacidade (HAQ-DI) e de fadiga (FACIT-F) (Tabela 10) e uma melhoria nos domínios relativos à saúde física e mental do SF-36, em comparação com os doentes tratados com metotrexato isolado (Ensaio Clínico 1: SF-36 Físico 5,8 vs 0,9, SF-36 Mental 4,7 vs 1,3, respectivamente).

Tabela 10 Ensaio Clínico 1: Resultados sobre a Actividade da Doença e a Qualidade de Vida, na Semana 24

Resposta na Semana 24: Alterações desde o início do tratamento	Placebo+MTX ¹ N= 201 média (DP)	Rituximab+MTX ¹ N= 298 média (DP) modificação	valor de p
EULAR Boa/moderada	22%	65%	
HAQ ²	-0,1 (0,5)	-0,4 (0,6)	<0,0001
FACIT-F ³	-0,5 (9,8)	-9,1 (11,3)	<0,0001

¹ MTX; ² Health assessment questionnaire (HAQ); ³ Functional assessment of chronic illness therapy (FACIT-F)

Nos três ensaios clínicos, na semana 24, a proporção de doentes tratados com rituximab que apresentaram uma melhoria clinicamente relevante no HAQ-DI (definida como a diminuição da pontuação total individual de > 0,25) foi superior à verificada nos doentes que receberam metotrexato isolado.

Avaliação laboratorial

Nos ensaios clínicos, um total de 96/1039 (9,2 %) doentes com artrite reumatóide apresentaram testes de HACA positivos, na sequência da terapêutica com MabThera. Nestes doentes, o aparecimento de HACA não foi associado à deterioração clínica, ou ao aumento do risco, de reacções a perfusões subsequentes. A presença de HACA pode estar associada ao agravamento das reacções alérgicas ou à perfusão, após a segunda perfusão em ciclos de tratamento subsequentes. Adicionalmente, num caso de HACA, após a administração de ciclos de tratamento subsequentes, foi observada a falência da depleção das células B.

Em 675 doentes nos ensaios clínicos, foram observados as seguintes alterações na presença de anticorpos anti-nucleares (ANA), antes e depois do rituximab: 26 % ANA passaram de negativo a positivo e 32 % ANA passaram de positivo a negativo. Não houve qualquer evidência de novos desenvolvimentos de doença auto-imune.

Nos doentes com factor reumatóide (RF) positivo, nos três ensaios clínicos, após o tratamento com rituximab foi observada uma diminuição marcada na concentração do factor reumatóide (45-64 %).

Em 143/950 (15 %) doentes ocorreu hiperuricemia (grau 3/4), na maior parte dos casos nos dias 1 e/ou 15, após a perfusão. Esta não foi associada a qualquer sintoma clínico e nenhum destes doentes desenvolveu evidência de doença renal.

A concentração plasmática total de imunoglobulinas, a contagem total de linfócitos, e os glóbulos brancos, permaneceram geralmente dentro do limite normal após o tratamento com MabThera, com exceção de uma descida transitória na contagem de glóbulos brancos nas primeiras quatro semanas após a terapêutica. Em doentes com artrite reumatóide, os títulos dos anticorpos IgG específicos dos antígenos da papeira, rubéola, varicela, toxina do tétano, gripe e estreptococos *pneumococci* permaneceram estáveis durante 24 semanas, após a exposição a MabThera.

Ciclos de terapêutica múltiplos

Após completarem as 24 semanas do período comparativo do ensaio clínico, em dupla ocultação, os doentes foram incluídos num estudo de acompanhamento, aberto, de longa duração. Os doentes receberam ciclos de Mabthera subsequentes conforme a necessidade, segundo a avaliação da actividade da doença pelo médico e independentemente do valor da contagem de linfócitos B periféricos. O intervalo de tempo entre os ciclos foi variável, tendo a maioria dos doentes recebido terapêutica 6-12 meses após o ciclo anterior. Nalguns doentes foi necessário tratamento menos frequente. A resposta à terapêutica subsequente foi pelo menos da mesma magnitude do que após o ciclo de tratamento inicial, como evidenciado pela alteração do DAS28, desde o início do tratamento. Alteração média do DAS28, desde o início do tratamento: primeiro ciclo -2,18; segundo ciclo -2,75.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Linfoma não-Hodgkin

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

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

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

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

Leucemia linfocítica crônica

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

Artrite reumatóide

Após duas perfusões intravenosas de 1000 mg de rituximab, com um intervalo de duas semanas, o tempo de semi-vida terminal foi de 20,8 dias (8,58-35,9 dias), a depuração sistêmica 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 sistêmica e de tempo de semi-vida médios semelhantes: 0,26 L/dia e 20,4 dias, respectivamente. 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. Após a administração intravenosa de 500 e 1000 mg de rituximab, em duas situações, com duas semanas de intervalo, o valor da C_{max} média foi de 183 µg/mL (81,8-279 µg/mL) e 370 µg/mL (212 - 637 µg/mL), e o tempo de semi-vida médio foi de 17,9 dias (12,3 – 31,3 dias) e 19,7 dias (12,3 – 34,6 dias), respectivamente. Não estão disponíveis dados farmacocinéticos de doentes com insuficiência hepática e renal. Não estão disponíveis dados farmacocinéticos de doentes que receberam ciclos de terapêutica múltiplos. 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 semi-vida terminal médio de 19,2 dias.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O rituximab revelou ser altamente específico em relação ao antígeno CD20 nas células B. Os estudos de toxicidade realizados em macacos *Cynomolgus* não revelaram a existência de qualquer efeito, para além da depleção farmacológica esperada das células B no sangue periférico e no tecido linfóide. Os estudos de toxicidade do desenvolvimento foram realizados em macacos *cynomolgus*, com doses até 100 mg/kg (tratamento nos dias 20-50 de gestação) e não evidenciaram toxicidade fetal devido ao rituximab. No entanto, verificou-se uma depleção farmacológica das células B nos órgãos linfóides do feto, dependente da dose, que persistiu após o nascimento e foi acompanhada por uma diminuição no nível de IgG nos animais recém-nascidos afectados. Nestes animais, a contagem de células B voltou ao normal dentro de 6 meses, após o nascimento e não comprometeu a reacção à imunização.

Não se realizaram estudos prolongados em animais para estabelecer o potencial carcinogénico do rituximab, nem para determinar os seus efeitos sobre a fertilidade nos machos e nas fêmeas. Não se realizaram os testes convencionais para investigar a ocorrência de mutagenicidade, dado que esses testes não são relevantes para esta molécula. No entanto, dadas as suas características, é improvável que o rituximab possua qualquer potencial mutagénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Citrato de sódio
Polissorbato 80
Cloreto de sódio
Hidróxido de sódio
Ácido clorídrico
Água para preparações injectáveis

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

30 meses

A solução de MabThera preparada para perfusão é fisicamente e quimicamente estável durante 24 horas a 2 °C – 8 °C e subsequentemente 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, excepto se a diluição tiver sido efectuada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

Condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

6.6 Precauções especiais de eliminação

MabThera é fornecido em frascos para injectáveis 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 inspeccionados visualmente para detecção de eventuais partículas ou coloração anómala.

O produto não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

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

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: 20 de Maio de 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

21 de Agosto de 2009

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.