

MabThera® SC
(rituximabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Solução para infusão
1400 mg / 11,7 mL

Antineoplásico**APRESENTAÇÕES**

Solução injetável

Caixa com 1 frasco-ampola de 15 mL com 11,7 mL (1.400 mg / 11,7 mL)

VIA SUBCUTÂNEA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola com 11,7 mL contém

Princípio ativo: rituximabe 1.400 mg**Excipientes:** hialuronidase humana recombinante (rHuPH20)*, L-histidina, cloridrato de L-histidina monoidratado, α,α -trealose di-hidratada, L-metionina, polissorbato 80 e água para injetáveis.

* Hialuronidase humana recombinante (rHuPH20) é uma enzima usada para aumentar a dispersão e absorção do medicamento quando administrado por via subcutânea.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

As informações disponíveis nesta bula aplicam-se exclusivamente a **MabThera® SC 1.400 mg** e **MabThera®** (via intravenosa).

1. INDICAÇÕES**MabThera® SC 1.400 mg** é indicado para o tratamento de:**Linfoma não Hodgkin (LNH)**

- pacientes com linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo, em combinação à quimioterapia CHOP;
- pacientes com linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo não tratados previamente, em combinação com quimioterapia;
- pacientes com linfoma folicular, como tratamento de manutenção após resposta à terapia de indução.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A administração de **MabThera®** (via intravenosa) em monoterapia ou em combinação com quimioterapia em pacientes com LNH demonstrou benefícios significativos, que incluem melhoras substanciais na sobrevida livre de progressão (SLP) e / ou sobrevida global (SG), com um perfil de segurança estabelecido, conforme evidenciado em seus estudos clínicos (vide mais informações na bula específica de **MabThera®** (via intravenosa)).

A experiência clínica da formulação subcutânea de **MabThera® SC 1.400 mg** para a indicação de LNH foi baseada nos resultados do estudo clínico de fase III (Sabrina BO22334) em pacientes com linfoma folicular (LF) e no estudo fase Ib de definição e confirmação de dose (SparkThera BP22333) em pacientes com LF. Os resultados do estudo BP22333 são apresentados no item “3. Características farmacológicas”.

1. Linfoma não Hodgkin folicular não tratado previamente BO22334 (SABRINA)

Um estudo aberto, controlado, randomizado, multicêntrico, internacional de fase III em dois estágios foi conduzido em pacientes com linfoma folicular não tratado previamente, para investigar o perfil farmacocinético de não inferioridade, bem como de eficácia e segurança de **MabThera® SC 1.400 mg** em combinação com CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) ou CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisolona) *versus* **MabThera®**

(via intravenosa) em combinação com CHOP ou CVP seguido de terapia de manutenção com **MabThera**[®] SC 1.400 mg ou **MabThera**[®] (via intravenosa).

O objetivo do primeiro estágio foi estabelecer a dose de rituximabe SC que resultou em concentrações comparáveis de rituximabe sérico no vale (C_{trough}), em comparação a **MabThera**[®] (via intravenosa), quando administrado como parte do tratamento de indução a cada três semanas (vide item “Farmacocinética – Distribuição”). O estágio 1 recrutou pacientes com linfoma folicular grau 1, 2 ou 3a não tratados previamente e com CD20 positivo (n = 127).

O objetivo do estágio 2 foi fornecer dados de eficácia e segurança adicionais para **MabThera**[®] SC 1.400 mg, em comparação com **MabThera**[®] (via intravenosa), ao utilizar a dose de 1.400 mg por via subcutânea estabelecida no estágio 1. Pacientes com linfoma folicular grau 1, 2 ou 3a não tratados previamente e com CD20 positivo (n = 283) foram recrutados no estágio 2.

O desenho geral do estudo foi idêntico entre ambos os estágios, e os pacientes foram randomizados nos dois grupos de tratamento a seguir:

- **MabThera**[®] SC 1.400 mg (n = 205): primeiro ciclo de **MabThera**[®] (via intravenosa) mais sete ciclos de **MabThera**[®] SC 1.400 mg em combinação com até oito ciclos de quimioterapia CHOP ou CVP administrados a cada três semanas. **MabThera**[®] (via intravenosa) foi usado na dose padrão de 375 mg / m². **MabThera**[®] SC 1.400 mg foi administrado em dose fixa. Pacientes que alcançaram, pelo menos, resposta parcial (RP) entraram na terapia de manutenção com **MabThera**[®] SC uma vez a cada oito semanas, por 24 meses.
- **MabThera**[®] (via intravenosa) (n = 205): oito ciclos de **MabThera**[®] (via intravenosa), em combinação com até oito ciclos de quimioterapia CHOP ou CVP administrados a cada três semanas. **MabThera**[®] (via intravenosa) foi administrado na dose padrão de 375 mg / m². Pacientes que alcançaram, pelo menos, RP entraram na terapia de manutenção com **MabThera**[®] (via intravenosa) administrado uma vez a cada oito semanas, por 24 meses.

No conjunto de análises dos 410 pacientes, as estimativas pontuais da taxa de resposta global foram 84,4% (95% IC: 78,7; 89,1) e 83,4% (95% IC: 77,6; 88,2) nos braços de **MabThera**[®] (via intravenosa) e **MabThera**[®] SC 1.400 mg, respectivamente. As estimativas pontuais da taxa de resposta completa foram 31,7% (95%IC: 25,4; 38,6) e 32,7% (95%IC: 26,3; 39,6) nos braços de **MabThera**[®] (via intravenosa) e **MabThera**[®] SC 1.400 mg, respectivamente. Análise exploratória mostrou que as taxas de resposta entre os subgrupos de superfície de área corpórea (SAC), quimioterapia e gênero não foram notavelmente diferentes na população ITT.

Imunogenicidade

Dados do programa de desenvolvimento da formulação subcutânea indicam que a formação de anticorpos anti-rituximabe (HACAs) após administração subcutânea é comparável àquela observada após administração intravenosa.

No estudo SABRINA (BO22334), a incidência de anticorpos anti-rituximabe induzidos / aumentados por tratamento no grupo subcutâneo foi baixa e similar ao observado no grupo intravenoso (1,5% IV *versus* 2% SC). A incidência de anticorpos anti-rHuPH20 induzidos / aumentados por tratamento foi 8% no grupo intravenoso, em comparação com 13% no grupo subcutâneo, e nenhum dos pacientes com teste positivo para anticorpos anti-rHuPH20 teve teste positivo para anticorpos neutralizantes.

A proporção total de pacientes em que foram encontrados anticorpos anti-rHuPH20 permaneceu, geralmente, constante durante o período de acompanhamento em ambos os grupos.

A relevância clínica do desenvolvimento de anticorpos anti-rituximabe ou anti-rHuPH20 após tratamento com **MabThera**[®] SC 1.400 mg não é conhecida. Não há impacto da presença de anticorpos anti-rituximabe ou anti-rHuPH20 na segurança ou na eficácia do estudo.

Referências bibliográficas

1. Coiffier B, et al. Long-Term Outcome of Patients in the LNH-98.5 Trial, the First Randomized Study Comparing Rituximab-CHOP to Standard CHOP Chemotherapy in DLBCL Patients: A Study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116:2040– 2045.
2. Hiddemann W, et al. Frontline Therapy with Rituximab Added to the Combination of Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (CHOP) Significantly Improves the Outcome for Patients with Advanced-Stage Follicular Lymphoma Compared with Therapy with CHOP Alone: Results of a Prospective Randomized Study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005;106:3725– 3732.
3. Marcus R, et al. Phase III Study of R-CVP Compared with Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone Alone in Patients with Previously Untreated Advanced Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:4579– 4586.
4. Salles G, et al. Rituximab Maintenance for 2 Years in Patients with High Tumour Burden Follicular Lymphoma Responding to Rituximab plus Chemotherapy (PRIMA): A Phase 3, Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2011;377:42– 51.
5. Primary Clinical Study Report – Protocol BO22334 (SABRINA): A Two-Stage Phase III, International, Multicenter, Randomized, Controlled, Open-Label Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Rituximab SC in Combination with CHOP or CVP Versus Rituximab IV in Combination with CHOP or CVP in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma Followed by Maintenance Treatment with Either Rituximab SC or Rituximab IV – Report No. 1058994 – June 2014.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

MabThera[®] SC 1.400 mg é um anticorpo monoclonal quimérico (camundongo / humano) que se liga especificamente ao antígeno transmembrana CD20, que se expressa desde os linfócitos pré-B até os linfócitos B maduros, mas não em células progenitoras, células pró-B, plasmócitos ou em outros tecidos. O antígeno está presente em > 95% de todas as células B dos linfomas não Hodgkin (LNH). Após ligação com o anticorpo, o antígeno CD20 não é introduzido na célula nem liberado da membrana celular para o ambiente. O antígeno CD20 não circula no plasma como antígeno livre e, portanto, não compete pela ligação com anticorpos.

MabThera[®] SC 1.400 mg liga-se ao antígeno CD20 dos linfócitos B e inicia reações imunológicas que mediarão a lise da célula B. Possíveis mecanismos para a lise celular são: citotoxicidade dependente do complemento (CDC), citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) e indução de apoptose. Estudos *in vitro* demonstraram que **MabThera**[®] (via intravenosa) sensibiliza linhagens celulares do linfoma B humano resistentes a quimioterápicos para os efeitos citotóxicos de alguns desses agentes quimioterápicos.

O número de células B periféricas diminui até níveis inferiores aos normais, depois da primeira dose de **MabThera**[®] (via intravenosa). Em pacientes tratados para doenças hematológicas malignas, a recuperação de células B começou dentro de seis meses de tratamento, geralmente, retornando a níveis normais dentro de 12 meses após a conclusão do tratamento, embora possa levar mais tempo em alguns pacientes (vide item “Reações adversas – Experiência advinda dos estudos clínicos em Onco-hematologia”).

De 67 pacientes avaliados quanto à presença de anticorpos humanos anticamundongo (HAMA), nenhum foi positivo. De 356 pacientes com linfoma não Hodgkin avaliados quanto à presença de anticorpos anti-quiméricos humanos (HACA), 1,1% (4 pacientes) era positivo.

Farmacocinética

- Absorção

SparkThera (BP22333)

MabThera[®] SC 1.400 mg em dose fixa foi administrado por via subcutânea durante a manutenção, após, pelo menos, um ciclo de **MabThera**[®] (via intravenosa) a uma dose de 375 mg/m², em pacientes com linfoma folicular que responderam previamente a **MabThera**[®] (via intravenosa) na indução. As C_{máx} medianas previstas para o regime a cada dois meses de **MabThera**[®] SC 1.400 mg e para o regime a cada dois meses para **MabThera**[®] (via intravenosa) foram comparáveis: 201 e 209 µg/mL, respectivamente. Semelhantemente para o regime de **MabThera**[®] SC 1.400 mg a cada três meses e o regime com **MabThera**[®] (via intravenosa) a cada três meses, as C_{máx} medianas previstas foram comparáveis: 189 e 184 µg/mL, respectivamente. O T_{máx} mediano no grupo de **MabThera**[®] SC 1.400 mg foi,

aproximadamente, três dias, comparável ao T_{máx} que ocorre no fim ou próximo ao fim da infusão de **MabThera**[®] (via intravenosa).

SABRINA (BO22334)

MabThera[®] SC 1.400 mg em dose fixa foi administrado por 7 ciclos subcutâneos durante a indução a intervalos de três semanas, após o primeiro ciclo de **MabThera**[®] (via intravenosa) a uma dose de 375 mg/m² (8 ciclos no total), em pacientes com linfoma folicular não tratados previamente, em combinação com quimioterapia. A C_{máx} sérica de rituximabe no sétimo ciclo foi similar entre os dois braços de tratamento, com valores das médias geométricas (CV%) de 250,63 (19,01) µg/mL e 236,82 (29,41) µg/mL para **MabThera**[®] (via intravenosa) e **MabThera**[®] SC 1.400 mg, respectivamente, com a taxa da média geométrica resultante (C_{máx}, SC / C_{máx}, IV) de 0,941 (90% IC: 0,872, 1,015).

Com base na análise de farmacocinética populacional, foi estimada uma biodisponibilidade absoluta de 71% (95% IC: 70,0 – 72,1).

– Distribuição

SparkThera (BP22333)

MabThera[®] SC 1.400 mg em dose fixa foi administrado por via subcutânea durante o tratamento de manutenção, após, pelo menos, um ciclo de **MabThera**[®] (via intravenosa) a uma dose de 375 mg/m², em pacientes com linfoma folicular que responderam previamente a **MabThera**[®] (via intravenosa) na indução. As concentrações médias no vale (C_{through}) e média geométrica previstas no ciclo 2 foram maiores no grupo de **MabThera**[®] SC 1.400 mg que no grupo de **MabThera**[®] (via intravenosa). Os valores médios geométricos no regime de **MabThera**[®] SC 1.400 mg a cada dois meses e no regime de **MabThera**[®] (via intravenosa) a cada dois meses foram 32,2 e 25,9 µg/mL, respectivamente, e para **MabThera**[®] SC 1.400 mg no regime a cada três meses e **MabThera**[®] (via intravenosa) a cada três meses foram 12,1 e 10,9 µg/mL, respectivamente. De forma similar, o valor de AUC_{tau} médio e a média geométrica no ciclo 2 foram maiores no grupo de **MabThera**[®] SC 1.400 mg comparado com o grupo de **MabThera**[®] (via intravenosa). A média geométrica para o regime de **MabThera**[®] SC 1.400 mg a cada dois meses e no regime de **MabThera**[®] (via intravenosa) a cada dois meses foram 5.430 e 4.012 µg.dia/mL, respectivamente, e para o regime de **MabThera**[®] SC 1.400 mg a cada três meses e no regime de **MabThera**[®] (via intravenosa) a cada três meses foram 5.320 e 3.497 µg.dia/mL, respectivamente.

SABRINA (BO22334)

MabThera[®] SC 1.400 mg em dose fixa foi administrado por via subcutânea na parede abdominal em intervalos de três semanas. Pacientes não tratados previamente com linfoma folicular CD20 positivo grau 1, 2 ou 3a foram randomizados 1:1 para receber **MabThera**[®] SC 1.400 mg (primeiro ciclo de **MabThera**[®] (via intravenosa) a uma dose de 375 mg/m² seguido de 7 ciclos de **MabThera**[®] SC 1.400 mg) ou **MabThera**[®] (via intravenosa) a uma dose de 375 mg/m² (por 8 ciclos) em combinação com até 8 ciclos de quimioterapia CHOP ou CVP administrados a cada três semanas como parte do tratamento de indução. Os valores das concentrações médias no vale (C_{through}) e média geométrica no ciclo 7 da indução (pré-dose do ciclo 8) foram maiores no grupo de **MabThera**[®] SC 1.400 mg comparado com o grupo de **MabThera**[®] (via intravenosa). A média geométrica foi 134,6 µg/mL para o grupo de **MabThera**[®] SC 1.400 mg, em comparação com 83,1 µg/mL do grupo de **MabThera**[®] (via intravenosa).

De forma similar, os valores de AUC médio e a média geométrica no ciclo 7 da indução (pré-dose do ciclo 8) foram maiores no grupo de **MabThera**[®] SC 1.400 mg que no grupo de **MabThera**[®] (via intravenosa). A média geométrica de AUC foi 3.778,9 µg.dia/mL para o grupo de **MabThera**[®] SC 1.400 mg, em comparação com 2.734,2 µg.dia/mL do grupo de **MabThera**[®] (via intravenosa).

Em uma análise farmacocinética populacional em pacientes com linfoma folicular que receberam infusão única ou múltiplas infusões de **MabThera**[®] (via intravenosa) em monoterapia ou em combinação com quimioterapia, a estimativa populacional de depuração inespecífica (CL1), depuração específica (CL2) inicial (geralmente com contribuição das células B ou da carga tumoral) e volume de compartimento central de distribuição (V1) foram 0,194 L/dia, 0,535 L/dia, e 4,37 L, respectivamente. A meia-vida de eliminação terminal mediana estimada de **MabThera**[®] SC 1.400 mg foi 29,7 dias (entre 9,9 a 91,2 dias).

Na análise final dos dados de 403 pacientes que receberam **MabThera**[®] SC 1.400 mg e / ou **MabThera**[®] (via intravenosa) nos estudos BP22333 (277 pacientes) e BO22334 (126 pacientes), o peso médio e a área de superfície

corporal foram 74,4 kg (43,9 a 130 kg) e 1,83 m² (1,34 a 2,48 m²), respectivamente. A idade média foi 57,4 anos (23 a 87 anos). Não houve diferenças entre os parâmetros demográficos e laboratoriais para os dois estudos. Entretanto, a contagem de células B no basal foi notavelmente menor no estudo BP22333 que no estudo BO22334, uma vez que os pacientes do estudo BP22333 entraram no estudo tendo recebido no mínimo quatro ciclos de **MabThera**[®] (via intravenosa) na indução e, pelo menos, um ciclo de **MabThera**[®] (via intravenosa) na manutenção, enquanto que os pacientes do estudo BO22334 não haviam recebido **MabThera**[®] (via intravenosa) antes do início do estudo. Dados da carga tumoral no basal estavam disponíveis apenas a pacientes do estudo BO22334.

A SAC foi identificada como a principal covariante. Todos os parâmetros de depuração e volume aumentaram com o tamanho corporal. Entre outras covariantes de dependência, o volume central aumentou com a idade, e a constante da taxa de absorção diminuiu com a idade (para pacientes acima de 60 anos de idade), mas essas variações relacionadas à idade demonstraram alterações desprezíveis na exposição de rituximabe. Anticorpos antidrogas foram detectados em apenas 13 pacientes e não resultaram em nenhum aumento clinicamente relevante na depuração.

Farmacocinética em populações especiais

Não há dados farmacocinéticos disponíveis de pacientes com insuficiência hepática ou renal.

Segurança pré-clínica

A formulação subcutânea contém hialuronidase humana recombinante (rHuPH20), uma enzima usada para aumentar a dispersão e a absorção de medicamentos administrados pela via subcutânea. A absorção sistêmica de rHuPH20 após administração subcutânea é improvável de ocorrer. Entretanto, os estudos farmacocinéticos e toxicológicos em animais demonstraram reduções no peso fetal e aumento no número de perdas fetais após injeção de rHuPH20 em níveis de exposição sistêmica materna comparáveis àqueles que poderiam ocorrer após administração intravenosa *in bolus* acidental de um único frasco da formulação subcutânea de **MabThera**[®] SC 1.400 mg em humanos, com base nas suposições mais conservadoras possíveis. Não há evidência de dismorfogênese (ou seja, teratogênese) resultante da exposição sistêmica a rHuPH20.

4. CONTRAINDICAÇÕES

MabThera[®] SC 1.400 mg é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a rituximabe e a qualquer um dos seus excipientes ou a proteínas murinas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial do produto administrado e o número do lote devem ser claramente registrados (ou declarados) no prontuário médico do paciente.

A substituição por qualquer outro medicamento biológico exige o consentimento do médico prescritor.

As informações a seguir referem-se ao uso de **MabThera**[®] SC 1.400 mg e **MabThera**[®] (via intravenosa) para as indicações em onco-hematologia. Para informações relacionadas às indicações autoimunes, vide a bula específica de **MabThera**[®] (via intravenosa).

Reações relacionadas à infusão / administração

MabThera[®] (via intravenosa) e **MabThera**[®] SC 1.400 mg estão associados a reações à infusão / administração que podem estar relacionadas à liberação de citocinas e / ou outros mediadores químicos. A síndrome de liberação de citocinas pode ser clinicamente indistinguível das reações de hipersensibilidade agudas.

Reações cutâneas locais, que incluem reações no local de injeção, foram relatadas em pacientes que receberam **MabThera**[®] SC 1.400 mg. Sintomas incluem dor, inchaço, endurecimento, hemorragia, eritema, prurido e *rash* (vide item "Reações adversas"). Algumas reações cutâneas locais ocorreram depois de 24 horas após a administração subcutânea do medicamento. A maioria das reações subcutâneas locais vistas após administração da formulação subcutânea foi leve a moderada e resolvida sem nenhum tratamento específico.

Todos os pacientes devem receber em seu primeiro ciclo de tratamento uma dose de **MabThera**[®] (via intravenosa), a fim de evitar administração irreversível da dose completa de **MabThera**[®] SC 1.400 mg durante o ciclo 1. Durante esse

ciclo, o paciente tem maior risco de apresentar uma reação relacionada à infusão, que pode ser tratada efetivamente, por meio da redução da velocidade de infusão ou sua interrupção.

A formulação subcutânea deve ser administrada apenas no segundo ciclo ou nos ciclos subsequentes. Pacientes incapazes de receber a dose de infusão completa de **MabThera**[®] (via intravenosa) devem continuar os ciclos subsequentes com **MabThera**[®] (via intravenosa) até que uma dose inteira deste seja administrada com sucesso. Em pacientes que são aptos a receber a dose de infusão completa de **MabThera**[®] (via intravenosa), a segunda dose ou doses subsequentes podem ser realizados com **MabThera**[®] SC 1.400 mg por via subcutânea (vide item “Posologia e modo de usar”). Assim como a formulação intravenosa, **MabThera**[®] SC 1.400 mg deve ser administrado em local com recursos completos para ressuscitação disponíveis imediatamente e sob estrita supervisão de um médico. Pré-medicação que consiste de analgésico / antipirético e anti-histamínico deve ser sempre administrada antes de cada dose de **MabThera**[®] SC 1.400 mg. Pré-medicação com glicocorticoide também deve ser considerada.

Pacientes devem ser observados por, pelo menos, 15 minutos após a administração de **MabThera**[®] SC 1.400 mg. Um período maior pode ser apropriado em pacientes com risco aumentado de reações de hipersensibilidade.

Foram relatadas reações graves relacionadas à infusão, com evolução fatal, durante o uso pós-comercialização de **MabThera**[®] (via intravenosa). As reações graves relacionadas à infusão geralmente manifestam-se dentro de 30 minutos a duas horas após o início da primeira infusão de **MabThera**[®] (via intravenosa), são caracterizadas por eventos pulmonares e incluem, em alguns casos, lise tumoral rápida e manifestações da síndrome de lise tumoral, além de febre, calafrios, tremores, hipotensão, urticária, angioedema e outros sintomas (vide item “Reações adversas”).

Pacientes com alta carga tumoral ou com grande número de células malignas circulantes ($> 25 \times 10^9/L$) podem ter risco maior de desenvolver reações graves relacionadas à infusão.

Os sintomas de reação à infusão são geralmente reversíveis após a interrupção da infusão. Recomenda-se tratar os sintomas relacionados à infusão com difenidramina e paracetamol/acetaminofeno. Tratamento adicional com solução salina IV ou broncodilatadores pode ser indicado. Na maioria dos casos, a infusão pode ser reiniciada, com redução de 50% em sua velocidade (por exemplo, de 100 mg/h para 50 mg/h), quando os sintomas melhorarem completamente. A maioria dos pacientes que apresentaram reações relacionadas à infusão que não acarretaram risco de morte pode fazer o tratamento completo utilizando **MabThera**[®] (via intravenosa). Além disso, o tratamento dos pacientes, após completa resolução dos sinais e sintomas, raramente resultou em repetição das reações graves relacionadas à infusão.

Pacientes com grande número de células malignas circulantes ($> 25 \times 10^9/L$) ou com grande carga tumoral, que podem apresentar maior risco de reações graves relacionadas à infusão, devem ser tratados com extrema precaução. Esses pacientes devem ser monitorados intensivamente durante a primeira infusão. Deve-se considerar iniciar a primeira infusão com uma velocidade menor nesses pacientes ou o fracionamento da dose em dois dias, durante o primeiro ciclo e qualquer ciclo subsequente, se o número de linfócitos ainda for $> 25 \times 10^9/L$.

Pacientes devem ser instruídos a contatar seu médico imediatamente se sintomas sugestivos de reações de hipersensibilidade grave ou síndrome de liberação de citocinas ocorrerem a qualquer momento após a administração do medicamento.

Reações de hipersensibilidade / anafilaxia

Reação anafilática e outras reações de hipersensibilidade foram relatadas após a administração intravenosa de proteínas a pacientes. Epinefrina, anti-histamínicos e glicocorticoides devem estar disponíveis para uso imediato na eventualidade de uma reação de hipersensibilidade a **MabThera**[®] (via intravenosa).

Eventos pulmonares

Os eventos pulmonares foram hipóxia, infiltrados pulmonares e insuficiência respiratória aguda. Alguns desses eventos foram precedidos por broncoespasmo grave e dispneia. Em alguns casos, os sintomas pioraram ao longo do tempo, enquanto que em outros uma melhora inicial foi seguida de piora clínica. Portanto, os pacientes com eventos pulmonares ou outros sintomas graves relacionados à infusão devem ser monitorados atentamente até a completa resolução dos problemas. Pacientes com história de insuficiência pulmonar ou aqueles que apresentam infiltração pulmonar pelo tumor podem ter maior chance de mau prognóstico e devem ser tratados com mais precaução. A insuficiência respiratória aguda pode ser acompanhada por eventos como infiltrados pulmonares intersticiais ou edema, visíveis à radiografia de tórax. A síndrome geralmente manifesta-se após uma ou duas horas do início da primeira infusão. Os pacientes que tiverem eventos pulmonares graves devem ter a administração de **MabThera**[®] SC 1.400 mg interrompida imediatamente (Vide item “Posologia e modo de usar”) e devem receber tratamento sintomático agressivo.

Lise tumoral rápida

MabThera[®] SC 1.400 mg e **MabThera**[®] (via intravenosa) fazem a mediação da lise tumoral rápida de células benignas e malignas CD20 positivo. Sinais e sintomas compatíveis com a síndrome da lise tumoral [hiperuricemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiência renal aguda, desidrogenase láctica (LDH) elevada] foram relatados em pacientes com grande número de linfócitos malignos circulantes após a primeira infusão de **MabThera**[®] (via intravenosa). A profilaxia para síndrome de lise tumoral deve ser considerada em pacientes com risco de desenvolver lise tumoral rápida (por exemplo, pacientes com alta carga tumoral ou com um número alto ($> 25 \times 10^9/L$) de células malignas circulantes). Os pacientes com risco de desenvolver lise tumoral rápida devem ser acompanhados atentamente, e uma monitoração laboratorial apropriada deve ser realizada. Deve-se dar tratamento clínico apropriado aos pacientes que desenvolverem sinais e sintomas consistentes com a lise tumoral rápida. Após o tratamento para a completa resolução dos sinais e sintomas da síndrome de lise tumoral rápida, terapia subsequente com **MabThera**[®] (via intravenosa) foi administrada em conjunto com a terapia profilática apenas em um número limitado de casos.

Cardiovascular

Como pode ocorrer hipotensão durante a administração de **MabThera**[®] SC 1.400 mg, deve-se considerar a suspensão das medicações anti-hipertensivas 12 horas antes e durante a administração de **MabThera**[®] SC 1.400 mg. Angina *pectoris* ou arritmias cardíacas (*flutter* e fibrilação atrial), insuficiência cardíaca ou infarto do miocárdio já ocorreram em pacientes tratados com **MabThera**[®] SC 1.400 mg e **MabThera**[®] (via intravenosa). Portanto, pacientes com história de doenças cardíacas devem ser monitorados atentamente.

Monitoramento de contagem de células sanguíneas

Embora **MabThera**[®] SC 1.400 mg não seja mielossupressivo em monoterapia, deverão ser adotadas as devidas precauções para pacientes com número absoluto de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ e / ou número de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, considerando que a experiência clínica é limitada nesse tipo de paciente. **MabThera**[®] (via intravenosa) foi utilizado em pacientes submetidos a transplante autólogo de medula óssea e em outros grupos de risco com presumida redução funcional da medula óssea, sem induzir mielotoxicidade.

Deverá ser considerada a necessidade de se realizar hemograma completo regularmente, que inclui contagem de plaquetas, durante a terapia com **MabThera**[®] SC 1.400 mg, de acordo com a prática clínica habitual.

Infecções

O tratamento com **MabThera**[®] SC 1.400 mg não deve ser iniciado em pacientes com infecções graves ativas.

Infecção por vírus da hepatite B

Casos de reativação de hepatite B, que incluem relatos de hepatite fulminante, alguns dos quais fatais, foram observados em indivíduos que receberam **MabThera**[®] (via intravenosa), embora a maioria deles também estivesse exposta à quimioterapia citotóxica. Há interferências nos relatos tanto pela doença subjacente quanto pela quimioterapia citotóxica.

A triagem de hepatite B (VHB) deve ser realizada em todos os pacientes, antes do início do tratamento com **MabThera**[®] SC 1.400 mg. A triagem deve incluir no mínimo os marcadores HBsAg e anti-HBc e pode ser complementada com outros marcadores apropriados de acordo com diretrizes locais. Os pacientes com hepatite B ativa não devem ser tratados com **MabThera**[®] SC 1.400 mg. Os pacientes com sorologia positiva devem consultar os profissionais com experiência em doenças do fígado antes do início do tratamento e devem ser monitorados e tratados de acordo com o padrão de tratamento local para evitar a reativação da hepatite B.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Foram relatados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) durante uso de **MabThera**[®] (via intravenosa) em LNH (vide itens “Reações adversas” e “Reações Adversas – Experiência pós-comercialização”). A maioria dos pacientes havia recebido **MabThera**[®] (via intravenosa) em combinação com quimioterapia ou como parte de um transplante de células-tronco hematopóéticas. Médicos que tratam pacientes com LNH devem considerar o diagnóstico diferencial de LMP em pacientes com sintomas neurológicos, e a avaliação de um neurologista deve ser considerada quando clinicamente indicada.

Reações da pele

Foram relatadas reações de pele graves, como necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson, algumas com resultado fatal (vide item “Reações Adversas – Experiência pós-comercialização”). Caso tais reações ocorram e

haja suspeita de estarem relacionadas a **MabThera**[®] SC 1.400 mg, o tratamento deve ser descontinuado permanentemente.

Imunização

A segurança de imunização com vacinas de vírus vivos após tratamento com **MabThera**[®] SC 1.400 mg não foi estudada. Portanto, a vacinação com vírus vivos não é recomendada durante a terapia com **MabThera**[®] SC 1.400 mg ou enquanto houver depleção periférica de células B.

Pacientes tratados com **MabThera**[®] SC 1.400 mg podem receber vacinas não vivas. No entanto, as porcentagens de resposta a vacinas não vivas podem ser reduzidas. Em um estudo não randomizado, os pacientes com recidiva de LNH de baixo grau que receberam **MabThera**[®] (via intravenosa) em monoterapia tiveram uma porcentagem de resposta menor à vacinação com antígeno de memória do tétano (16% *versus* 81%) e ao neoantígeno *Keyhole Limpet Haemocyanin* (KLH) (4% *versus* 76%, quando avaliados para aumento > duas vezes dos títulos de anticorpos), quando comparados com controles saudáveis não tratados.

Títulos médios pré-tratamento de anticorpos contra uma bateria de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, caxumba, rubéola, varicela) foram mantidos durante, pelo menos, seis meses após o tratamento com **MabThera**[®] (via intravenosa).

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não é conhecido se **MabThera**[®] SC 1.400 mg pode provocar riscos ao feto, quando administrado a gestantes, em função da passagem das imunoglobulinas IgG pela barreira placentária, ou se afeta a capacidade de reprodução.

Mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por 12 meses após o uso de **MabThera**[®] SC 1.400 mg.

Estudos de toxicidade para o desenvolvimento em macacos não revelaram evidência de embriotoxicidade intrauterina, mas as crias recém-nascidas de matrizes expostas a **MabThera**[®] (via intravenosa) apresentavam depleção de células B na fase pós-natal. Os níveis de células B em neonatos humanos, após exposição materna a **MabThera**[®] SC 1.400 mg e **MabThera**[®] (via intravenosa) não foram estudados nos estudos clínicos. Não há dados adequados e bem controlados de estudos realizados com gestantes. No entanto, depleção transitória de células B e linfocitopenia foram relatadas em algumas crianças nascidas de mães expostas a **MabThera**[®] (via intravenosa) durante a gravidez. Por isso, **MabThera**[®] SC 1.400 mg não deve ser administrado a gestantes, a não ser que os eventuais benefícios superem os riscos potenciais.

MabThera[®] SC 1.400 mg contém hialuronidase humana recombinante (rHuPH20) (vide item “Composição”). Os estudos farmacocinéticos e toxicológicos em animais demonstraram redução no peso do feto e aumento no número de perdas fetais após injeção de rHuPH20, quando houve exposição sistêmica materna equivalente àquela que poderia ocorrer após administração intravenosa em *bolus* acidental de um único frasco de **MabThera**[®] SC 1.400 mg em humanos, com base nas hipóteses mais conservadoras possíveis (vide item “Segurança pré-clínica – Formulação subcutânea”).

Adicionalmente, durante o programa de desenvolvimento da formulação subcutânea de rituximabe, foi encontrado um paciente com níveis mensuráveis de rHuPH20 nas amostras de sangue após administração subcutânea e não foi observado nenhum evento adverso nesse paciente.

Para reduzir o potencial efeito adicional de toxicidade embriofetal resultante da exposição a rHuPH20, as pacientes que engravidarem durante o tratamento com **MabThera**[®] SC 1.400 mg devem descontinuar o tratamento com a formulação subcutânea.

Uso durante a lactação

Não se sabe se rituximabe é excretado pelo leite materno. Porém, considerando-se que as IgG maternas passam para o leite materno, **MabThera**[®] SC 1.400 mg não deve ser administrado a mulheres lactantes.

Pacientes idosos

Os dados sugerem que a disponibilidade de **MabThera**[®] SC 1.400 mg não se altera em função da idade. Nos estudos clínicos, os pacientes idosos não receberam doses reduzidas de **MabThera**[®] SC 1.400 mg.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de **MabThera**[®] SC 1.400 mg em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas.

Embora **MabThera**[®] SC 1.400 mg não esteja aprovado para uso pediátrico, hipogamaglobulinemia, em alguns casos grave, tem sido observada em pacientes pediátricos que fizeram uso de **MabThera**[®] (via intravenosa), exigindo a administração de imunoglobulina a longo prazo como terapia de substituição. As consequências da depleção de células B a longo prazo em pacientes pediátricos são desconhecidas.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de **MabThera**[®] SC 1.400 mg na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas, porém a atividade farmacológica e as reações adversas relatadas até o momento não indicam que esses efeitos devam ser esperados.

Até o momento, não há informações de que **MabThera**[®] SC 1.400 mg possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os dados sobre possíveis interações medicamentosas com **MabThera**[®] SC 1.400 mg são limitados até o momento. **MabThera**[®] SC 1.400 mg não interage com alimentos.

Pacientes que desenvolvem anticorpos humanos anticamundongo (HAMA) ou anticorpos humanos antiquméricos (HACA) poderão desenvolver reações alérgicas ou de hipersensibilidade quando utilizarem outros anticorpos monoclonais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

MabThera[®] SC 1.400 mg deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8 °C). Não congelar. Manter o frasco-ampola dentro do cartucho para proteger da luz.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 30 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja usado imediatamente, a preparação (transferência do frasco-ampola para a seringa) deve ser realizada em condições assépticas controladas e validadas. O prazo de armazenamento e condições de pré-utilização são de responsabilidade do usuário e, geralmente, não devem ultrapassar 48 horas a 2 – 8 °C e, subsequentemente, 8 horas a 30 °C, sob luz difusa.

Após preparo, manter o medicamento entre 2 e 8 °C por 48 horas e, subsequentemente, por 8 horas a 30 °C, sob luz difusa.

MabThera[®] SC 1.400 mg é uma solução límpida a opalescente, incolor a amarelado, fornecido em frasco-ampola de dose única estéril, sem conservantes e apirogênico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Descarte de medicamentos não utilizados e / ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

As seguintes instruções relacionadas ao uso e descarte de seringas e outros materiais médicos cortantes devem ser estritamente seguidas:

- agulhas e seringas nunca devem ser reutilizadas;
- coloque todas as agulhas e seringas usadas em um recipiente adequado para descarte (recipiente de descarte a prova de perfuração).

Quaisquer produtos médicos não utilizados ou resíduos devem ser descartados de acordo com os requerimentos locais.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções gerais

É importante checar a rotulagem do medicamento para assegurar que a formulação (intravenosa ou subcutânea) e a concentração apropriada estão sendo dadas ao paciente, conforme prescrito.

MabThera[®] SC 1.400 mg deve ser sempre administrado em local onde recursos completos para ressuscitação estão disponíveis imediatamente e sob estrita supervisão de um médico experiente.

Pré-medicação, que consiste de analgésico / antipirético (por exemplo, paracetamol / acetaminofeno) e anti-histamínico (por exemplo, difenidramina), deverá ser sempre dada antes de cada administração de **MabThera**[®] SC 1.400 mg.

Pré-medicação com glicocorticoide também deve ser considerado, especialmente se **MabThera**[®] SC 1.400 mg não estiver sendo administrado em associação com quimioterapia que contenha esteroide.

Ajuste de dosagem durante o tratamento

Não são recomendadas reduções de dose de **MabThera**[®] SC 1.400 mg. Quando **MabThera**[®] SC 1.400 mg é administrado em combinação com o esquema quimioterápico, devem ser aplicadas reduções de dose padrão para as drogas quimioterápicas.

MabThera[®] SC 1.400 mg não é destinado à administração intravenosa (vide item “Instruções para uso e manuseio”).

MabThera[®] SC 1.400 mg destina-se ao tratamento de Linfoma não Hodgkin apenas.

MabThera[®] SC 1.400 mg deve ser injetado por via subcutânea na parede abdominal e nunca em áreas onde a pele esteja vermelha, ferida, sensível ou rígida ou em áreas onde há manchas ou cicatrizes. Não há dados disponíveis quanto à realização da injeção em outras áreas do corpo, portanto, as injeções devem ser restritas à parede abdominal.

Durante o curso do tratamento com **MabThera**[®] SC 1.400 mg, outros medicamentos de administração subcutânea devem ser administrados preferencialmente em locais de aplicação diferentes.

A injeção de **MabThera**[®] SC 1.400 mg deve ser aplicada ao longo de, aproximadamente, cinco minutos.

Se uma injeção for interrompida, ela pode ser retomada no mesmo local ou outro local de administração pode ser usado na parede abdominal, se apropriado.

Pacientes devem ser observados por, pelo menos, 15 minutos após a administração de **MabThera**[®] SC 1.400 mg. Um período maior pode ser apropriado em pacientes com risco aumentado de reações de hipersensibilidade (vide item “Advertências e Precauções”).

Todos os pacientes devem receber sua primeira dose (ciclo 1) por administração intravenosa de **MabThera**[®] (via intravenosa). Durante o primeiro ciclo, o paciente tem maior risco de apresentar uma reação relacionada à infusão/administração. Iniciar a terapia com a infusão de **MabThera**[®] (via intravenosa) permite o controle das reações relacionadas à infusão/administração através da redução da velocidade ou interrupção da infusão. Para mais detalhes, vide a bula específica de **MabThera**[®] (via intravenosa).

A formulação subcutânea deve apenas ser administrada no segundo ciclo ou nos ciclos subsequentes (vide item “Primeira administração – infusão intravenosa” e “Administrações subsequentes – injeções subcutâneas”).

Primeira administração – infusão intravenosa

A primeira administração de **MabThera**[®] (via intravenosa) deve sempre ser realizada por infusão intravenosa na dose de 375 mg / m² de superfície corpórea. A velocidade inicial recomendada para infusão é de 50 mg/h; posteriormente, essa velocidade poderá ser aumentada em 50 mg/h, a cada 30 minutos, até o máximo de 400 mg/h. Para mais detalhes, vide a bula específica de **MabThera**[®] (via intravenosa).

Administrações subsequentes – injeções subcutâneas

Os pacientes incapazes de receber a dose completa de **MabThera**[®] (via intravenosa) devem continuar os ciclos subsequentes com a formulação intravenosa de **MabThera**[®] (via intravenosa), até que uma dose intravenosa completa seja administrada com sucesso.

Em pacientes aptos a receber a dose completa de **MabThera**[®] (via intravenosa), a segunda dose ou dose subsequentes podem ser administradas por via subcutânea usando a formulação de **MabThera**[®] SC 1.400 mg (vide item “Advertências e precauções”).

A agulha hipodérmica deve ser encaixada na seringa imediatamente antes da administração para evitar um possível entupimento da agulha.

Dose Padrão

Linfoma não Hodgkin folicular

Terapia de indução

Terapia em combinação

MabThera[®] SC 1.400 mg deve ser administrado no dia 0 ou no dia 1 de cada ciclo de quimioterapia após administração do componente glicocorticoide da quimioterapia, se pertinente.

No primeiro ciclo, a dose recomendada de **MabThera**[®] (via intravenosa), em combinação com qualquer quimioterapia, é 375 mg/m² de superfície corpórea por infusão. Nos ciclos subsequentes, a dose recomendada é uma injeção subcutânea de **MabThera**[®] SC 1.400 mg em dose fixa, em combinação com qualquer quimioterapia, independentemente da área de superfície corpórea do paciente.

- Primeiro ciclo de **MabThera**[®] (via intravenosa) com CVP + 7 ciclos de **MabThera**[®] SC 1.400 mg com CVP (21 dias / ciclo)
- Primeiro ciclo de **MabThera**[®] (via intravenosa) com MCP + 7 ciclos de **MabThera**[®] SC 1.400 mg com MCP (28 dias / ciclo)
- Primeiro ciclo de **MabThera**[®] (via intravenosa) com CHOP + 7 ciclos de **MabThera**[®] SC 1.400 mg com CHOP (21 dias / ciclo), ou um total de 6 ciclos (Primeiro ciclo IV e depois 5 ciclos de SC em associação com CHOP), se uma remissão completa for alcançada após 4 ciclos.
- Primeiro ciclo de **MabThera**[®] (via intravenosa) com CHVP-interferona + 5 ciclos de **MabThera**[®] SC 1.400 mg com CHVP-interferona (21 dias / ciclo).

Tratamento de manutenção

Após resposta à terapia de indução, os pacientes não tratados previamente podem receber a terapia de manutenção com **MabThera**[®] SC 1.400 mg em dose fixa, uma vez a cada dois meses até a progressão da doença ou por período máximo de dois anos (12 administrações no total).

Após resposta à terapia de indução, os pacientes com recaída / refratários podem receber terapia de manutenção com **MabThera**[®] SC 1.400 mg em dose fixa, uma vez a cada três meses, até a progressão da doença ou por período máximo de dois anos (8 administrações no total).

Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B

MabThera[®] SC 1.400 mg deve ser utilizado em combinação com o esquema quimioterápico CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, prednisona e vincristina).

O primeiro ciclo deve ser com **MabThera**[®] (via intravenosa). A dose recomendada de **MabThera**[®] SC 1.400 mg é uma dose fixa, independentemente da superfície de área corpórea (ASC), administrada no dia 1 de cada ciclo, a partir do ciclo 2 da quimioterapia, por sete ciclos (primeiro ciclo de **MabThera**[®] (via intravenosa) com CHOP + 7 ciclos de **MabThera**[®] SC com CHOP, totalizando 8 ciclos). O componente glicocorticoide prednisona do esquema CHOP deve ser administrado por via intravenosa no dia 1 antes da administração de **MabThera**[®] SC 1.400 mg. Os outros componentes do esquema CHOP devem ser administrados após a administração de **MabThera**[®] SC 1.400 mg.

Instruções de doses especiais

Crianças e adolescentes

A segurança e a eficácia de **MabThera**[®] SC 1.400 mg em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Idosos

Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos (> 65 anos).

Instruções para uso e manuseio

A solução de **MabThera**[®] SC 1.400 mg (uma vez transferida do frasco-ampola para a seringa) é física e quimicamente estável por 48 horas entre 2 e 8 °C e, subsequentemente, por 8 horas a 30 °C, em luz difusa.

MabThera[®] SC 1.400 mg é fornecido em frasco-ampola de uso único, estéril, livre de conservantes e apirogênico.

Incompatibilidades

Não foram observadas incompatibilidades entre **MabThera**[®] SC 1.400 mg e os materiais das seringas de polipropileno ou policarbonato ou materiais de aço inoxidável e agulhas de injeção.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência advinda dos estudos clínicos em Onco-hematologia com a formulação subcutânea

O perfil de segurança de **MabThera**[®] SC 1.400 mg foi comparável ao da formulação intravenosa.

As reações cutâneas locais, que incluem reações no local de injeção, foram muito comuns (> 1/10) em pacientes que receberam **MabThera**[®] SC 1.400 mg. No estudo de fase 3 SABRINA (BO22334), reações cutâneas locais foram relatadas em até 23% dos pacientes que recebiam **MabThera**[®] SC 1.400 mg. As reações cutâneas locais mais comuns no braço de **MabThera**[®] SC 1.400 mg foram eritema no local de injeção (13%), dor no local de injeção (8%) e edema no local da injeção (4%). Os eventos observados após administração subcutânea foram leves a moderados, exceto por um paciente do estudo SABRINA, que relatou uma reação cutânea local de intensidade grau 3 (*rash* no local de injeção). Reações cutâneas locais de qualquer grau no braço de **MabThera**[®] SC 1.400 mg foram mais comuns durante o primeiro ciclo subcutâneo (ciclo 2), seguido pelo segundo ciclo, e a incidência diminuiu com as injeções subsequentes. Não foram observados casos de anafilaxia ou reações de hipersensibilidade grave, síndrome de liberação de citocinas ou síndrome de lise tumoral após administração subcutânea durante o programa de desenvolvimento.

Informações adicionais relacionadas a reações adversas graves a medicamentos selecionadas

Reações relacionadas à administração

O risco de reações agudas relacionadas à administração associado com a formulação subcutânea de **MabThera**[®] SC 1.400 mg foi avaliado em dois estudos clínicos.

No estudo SparkThera (BP22333), não foi relatada nenhuma reação grave relacionada à administração.

No estudo SABRINA (BO22334), reações graves relacionadas à administração (grau \geq 3) foram relatadas em dois pacientes (1%) após administração de **MabThera**[®] SC 1.400 mg. Esses eventos foram *rash* no local de injeção e boca seca, ambos de grau 3.

Experiência advinda dos estudos clínicos em Onco-hematologia com a formulação intravenosa

A frequência de reações adversas a medicamento (RAMs) relatadas com **MabThera**[®] (via intravenosa) em monoterapia ou em combinação com quimioterapia é resumida nas tabelas a seguir e se baseia em dados de estudos clínicos. Essas RAMs ocorreram em estudos de braço único ou com uma diferença de, pelo menos, 2%, em comparação com o braço de controle, em, pelo menos, um dos principais estudos clínicos randomizados. As reações adversas foram acrescentadas à categoria apropriada nas tabelas a seguir, de acordo com a maior incidência observada em qualquer um dos principais estudos clínicos. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão listadas em ordem decrescente de gravidade. As frequências são definidas como muito comum \geq 10%, comum \geq 1% e < 10% e incomum \geq 0,1% e < 1%.

MabThera® (via intravenosa) em monoterapia / terapia de manutenção

As reações adversas a seguir são baseadas em dados de estudo de braço único com 356 pacientes com linfoma de baixo grau ou folicular que receberam **MabThera®** (via intravenosa) em monoterapia, semanalmente, para tratamento ou retratamento de linfoma não Hodgkin (vide item “Resultados de eficácia”). A tabela também contém reações adversas baseadas em dados de 671 pacientes com linfoma folicular que receberam **MabThera®** (via intravenosa) como terapia de manutenção por até dois anos após resposta à indução inicial com CHOP, R-CHOP, R-CVP ou R-FCM (ciclofosfamida, fludarabina e mitoxantrona) (Vide item “Resultados de eficácia”). As reações adversas foram relatadas por até 12 meses após o tratamento em monoterapia e até um mês depois do tratamento de manutenção com **MabThera®** (via intravenosa).

Tabela 5. Resumo das reações adversas ao medicamento relatadas em pacientes com linfoma folicular ou de baixo grau que receberam MabThera® (via intravenosa) em monoterapia (n = 356) ou MabThera® (via intravenosa) como tratamento de manutenção (n = 671) nos estudos clínicos

| Classe de sistema de órgãos | Muito comum (≥ 10%) | Comum (≥ 1% – < 10%) | Incomum (≥ 0,1% – < 1%) |
|--|---|--|--|
| Infecções e infestações | Infecções bacterianas, infecções virais | Sepse, pneumonia*, infecção febril*, herpes-zóster*, infecções no trato respiratório*, infecções fúngicas, infecções de etiologia desconhecida | |
| Sangue e sistema linfático | Neutropenia, leucopenia | Anemia, trombocitopenia | Distúrbios de coagulação, anemia aplástica transitória, anemia hemolítica, linfadenopatia |
| Distúrbios do sistema imune | Angioedema | Hipersensibilidade | |
| Distúrbios metabólicos e nutricionais | | Hiperglicemia, diminuição de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia | |
| Distúrbios psiquiátricos | | | Depressão, nervosismo |
| Distúrbios do sistema nervoso | | Parestesia, hipoestesia, agitação, insônia, vasodilatação, tontura, ansiedade | Disgeusia |
| Distúrbios oculares | | Distúrbio do lacrimejamento, conjuntivite | |
| Distúrbios do labirinto e ouvido | | Zumbido, otalgia | |
| Distúrbios cardíacos | | Infarto do miocárdio*, arritmia, fibrilação atrial*, taquicardia, distúrbio cardíaco* | Insuficiência ventricular esquerda*, taquicardia supraventricular*, taquicardia ventricular*, angina*, isquemia miocárdica*, bradicardia |
| Distúrbios vasculares | | Hipertensão, hipotensão ortostática, hipotensão | |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais | | Broncoespasmo, doença respiratória, dor no peito, dispneia, tosse, rinite | Asma, bronquiolite obliterante, distúrbio pulmonar, hipóxia |

| | | | |
|---|------------------------------------|---|-------------------------|
| Distúrbios gastrointestinais | Náusea | Vômito, diarreia, dor abdominal, disfagia, estomatite, dispepsia, obstipação, anorexia, irritação da garganta | Aumento do abdome |
| Distúrbios do tecido subcutâneo e pele | Prurido, <i>rash</i> | Urticária, alopecia*, sudorese, suores noturnos | |
| Distúrbios ósseos, do tecido conectivo e musculoesquelético | | Hipertonia, mialgia, artralgia, dor nas costas, dor no pescoço, dores | |
| Distúrbios gerais e no local da administração | Febre, calafrio, astenia, cefaleia | Dor tumoral, rubor, mal-estar, síndrome gripal | Dor no local da infusão |
| Investigações | Redução dos níveis de IgG | | |

Para cada termo, a frequência foi baseada em reações de todos os níveis (de leve a grave), com exceção de expressões marcadas com "*", para as quais a frequência foi baseada somente nas reações graves (grau ≥ 3 critério de toxicidade comum da NCI – *National Cancer Institute*). Somente a maior frequência observada em qualquer estudo é relatada.

MabThera® (via intravenosa) em combinação com quimioterapia em LNH e LLC

MabThera® SC 1.400 mg não é indicado para o tratamento de leucemia linfóide crônica (LLC).

Os eventos adversos listados na tabela a seguir são baseados em dados do braço de **MabThera®** (via intravenosa) dos estudos clínicos controlados que ocorreram em adição àqueles observados entre os que receberam monoterapia / terapia de manutenção e / ou no grupo com maior frequência: 202 pacientes com linfoma difuso de grandes células B tratados com R-CHOP e 234 e 162 pacientes com linfoma folicular tratados com R-CHOP ou R-CVP, respectivamente, e de 397 pacientes com LLC previamente não tratados e 274 pacientes com LLC com recaída / refratária tratados com **MabThera®** (via intravenosa) em combinação com fludarabina e ciclofosfamida (R-FC) – vide item “Resultados de eficácia”.

Tabela 6. Resumo de eventos adversos graves relatados em pacientes que receberam R-CHOP em linfoma difuso de grandes células B (n = 202), R-CHOP em linfoma folicular (n = 234) em R-CVP em linfoma folicular (n = 162), R-FC em LLC previamente não tratados (n = 397) ou com recaída / refratária (n = 274)

| Classe de sistemas de órgãos | Muito comum ($\geq 10\%$) | Comum ($\geq 1\% - < 10\%$) |
|---|--|--|
| Infecções e infestações | Bronquite | Bronquite aguda, sinusite, hepatite B* |
| Distúrbios do sangue e sistema linfático | Neutropenia [#] , Neutropenia febril, trombocitopenia | Pancitopenia, granulocitopenia |
| Distúrbios do tecido subcutâneo e pele | Alopecia | Distúrbios da pele |
| Distúrbios gerais e do local de administração | | Cansaço, tremores |

* Estão incluídas as infecções primárias e reativações; frequência baseada no regime R-FC em LLC com recaída / refratária.

A frequência foi baseada somente em reações graves, definidas como \geq grau 3 critério de toxicidade comum da NCI em estudos clínicos.

Apenas a maior frequência observada em qualquer estudo foi relatada.

[#] Neutropenia prolongada e / ou de início tardio após a finalização do curso de R-FC em LLC não tratado previamente ou com recaída / refratária.

Os seguintes termos foram relatados como eventos adversos, no entanto, foram relatados em incidência semelhante (< 2% de diferença entre os grupos) ou menor no braço de **MabThera**[®] (via intravenosa), em comparação com os braços de controle: hematotoxicidade, infecção neutropênica, infecção de trato urinário, choque séptico, superinfecção do pulmão, infecção de implante, septicemia estafilocócica, infecção de pulmão, rinorreia, edema pulmonar, insuficiência cardíaca, distúrbio sensorial, trombose venosa, mucosite sem outros eventos, sintomas gripais, edema de membro inferior, fração de ejeção anormal, febre, deterioração de saúde física geral, queda, falência de múltiplos órgãos, trombose venosa profunda dos membros, hemocultura positiva, controle inadequado de diabetes *mellitus*. O perfil de segurança para **MabThera**[®] (via intravenosa) em combinação com outras quimioterapias (por exemplo, MCP, CHVP-IFN) é comparável ao perfil de segurança descrito para a combinação de **MabThera**[®] (via intravenosa) e CVP, CHOP ou FC em populações equivalentes.

Informações adicionais relacionadas a reações adversas graves a medicamentos selecionadas

Reações relacionadas à infusão (RRIs)

Monoterapia, quatro semanas de tratamento

Sinais e sintomas sugestivos de reações relacionadas à infusão (RRIs) foram relatados em mais de 50% dos pacientes em estudos clínicos e foram predominantemente vistos durante a primeira infusão. Hipotensão, febre, calafrios, tremores, urticária, broncoespasmo, sensação de edema da língua ou garganta (angioedema), náusea, fadiga, cefaleia, prurido, dispneia, rinite, vômito, rubor e dor nos locais com doença ocorreram em associação à infusão de **MabThera**[®] (via intravenosa), como parte de um complexo de sintomas relacionados à infusão. Alguns sintomas de síndrome de lise tumoral também foram observados.

Terapia em combinação (R-CVP em LNH; R-CHOP em LDGCB; R-FC em LLC)

RRIs graves ocorreram em, aproximadamente, 12% dos pacientes, durante o primeiro ciclo de tratamento com **MabThera**[®] (via intravenosa) em combinação com quimioterapia. A incidência de reações relacionadas à infusão grave diminuiu substancialmente nas infusões subsequentes, em menos de 1% dos pacientes no oitavo ciclo de terapia. As reações adicionais relatadas foram dispepsia, erupção cutânea, hipertensão, taquicardia e sintomas de síndrome de lise tumoral. Foram relatados casos isolados de infarto do miocárdio, fibrilação atrial, edema pulmonar e trombocitopenia aguda reversível.

Infecções

Monoterapia, quatro semanas de tratamento

MabThera[®] (via intravenosa) induziu depleção de células B em 70% a 80% dos pacientes, porém, associou-se com diminuição do nível sérico de imunoglobulinas em apenas uma minoria de pacientes. Infecções bacterianas, virais, fúngicas e de etiologia desconhecida, independentemente da causa, ocorreram em 30,3% de 356 pacientes. Infecções graves (graus 3/4), incluindo sepse, ocorreram em 3,9% dos pacientes.

Tratamento de manutenção (LNH) até dois anos

As maiores frequências de infecções gerais, incluindo as de graus 3 e 4, foram observadas durante o tratamento com **MabThera**[®] (via intravenosa). Não houve toxicidade cumulativa em relação às infecções relatadas com o fim do período de manutenção de dois anos.

Dados de estudos clínicos apresentaram casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) fatais em pacientes com LNH, que ocorreram após a progressão da doença e retratamento (vide “Advertências e precauções”).

Terapia em combinação (R-CVP em LNH; R-CHOP em LDGCB; R-FC em LLC)

Nenhum aumento na frequência de infecções ou infestações foi observado. As infecções mais comuns foram das vias respiratórias superiores, relatadas por 12,3% dos pacientes em R-CVP e 16,4% dos pacientes que receberam CVP.

Infecções sérias foram relatadas em 4,3% dos pacientes que receberam R-CVP e 4,4% dos pacientes que receberam CVP. Nenhuma infecção potencialmente fatal foi relatada durante o estudo.

No estudo **MabThera**[®] (via intravenosa) + CHOP, a incidência global de infecções graus 2 a 4 foi de 45,5% no grupo de **MabThera**[®] (via intravenosa) + CHOP e de 42,3% no grupo de CHOP. As infecções fúngicas graus 2 a 4 foram mais frequentes no grupo de **MabThera**[®] (via intravenosa) + CHOP (4,5% versus 2,6% no grupo CHOP). Essa diferença foi devida à maior incidência de infecções localizadas por *Candida* durante o período de tratamento. A incidência de herpes-zóster graus 2 a 4 foi maior no grupo de **MabThera**[®] (via intravenosa) + CHOP (4,5% versus

1,5% no grupo CHOP). A proporção de pacientes com infecções graus 2 a 4 e / ou com neutropenia febril foi de 55,4% no grupo de **MabThera**[®] (via intravenosa) + CHOP e de 51,5% no grupo de CHOP. Em pacientes com LLC, a incidência de grau 3 ou 4 em infecção por hepatite B (infecção primária e reativação) foi de 2% no grupo R-FC *versus* 0% no grupo FC.

Eventos hematológicos

Monoterapia, quatro semanas de tratamento

Neutropenia grave (graus 3 e 4) foi relatada em 4,2% dos pacientes, anemia grave foi relatada em 1,1% dos pacientes, e trombocitopenia grave foi relatada em 1,7% dos pacientes.

Tratamento de manutenção (LNH) até dois anos

Houve maior incidência de leucopenia grau 3 e 4 [observação 2%, **MabThera**[®] (via intravenosa) 5%] e neutropenia [observação 4%, **MabThera**[®] (via intravenosa) 10%] no braço de **MabThera**[®] (via intravenosa), em comparação com o braço de observação. A incidência de trombocitopenia grau 3 e 4 [observação 1%, **MabThera**[®] (via intravenosa) < 1%] foi baixa. O retorno dos níveis de células B para valores normais levou 12 meses ou mais em, aproximadamente, metade dos pacientes com dados disponíveis sobre a recuperação das células B após o final do tratamento de indução com **MabThera**[®] (via intravenosa).

Terapia combinada (R-CVP em LNH; R-CHOP em LDGCB; R-FC em LLC)

Durante o curso de tratamento, em estudos com **MabThera**[®] (via intravenosa) em combinação com quimioterapia, leucopenia grau 3 e 4 (R-CHOP 88% *versus* CHOP 79%, R-FC 23% *versus* FC 12%), neutropenia (R-CVP 24% *versus* CVP 14%, R-CHOP 97% *versus* CHOP 88%, R-FC 30% *versus* FC 19% em pacientes com LLC não tratados anteriormente) foram geralmente relatadas com maior frequência, em comparação com quimioterapia sozinha.

Entretanto, a maior incidência de neutropenia em pacientes tratados com **MabThera**[®] (via intravenosa) e quimioterapia não se associou à maior incidência de infecções e infestações, em comparação com os pacientes tratados apenas com quimioterapia. Estudos em pacientes LLC não tratados previamente e LLC com recaída / refratária estabeleceram que, em alguns casos, a neutropenia foi prolongada ou teve um início tardio após tratamento no grupo de **MabThera**[®] (via intravenosa) em combinação com FC.

Não foram observadas diferenças relevantes entre os dois braços de tratamento com respeito à anemia ou à trombocitopenia graus 3 e 4. No estudo de LLC de primeira linha, anemia grau 3 e 4 foi relatada em 4% dos pacientes tratados com R-FC, em comparação com 7% dos pacientes que receberam FC, e trombocitopenia grau 3/4 foi relatada em 7% dos pacientes do grupo de R-FC, em comparação com 10% dos pacientes do grupo de FC. No estudo de LLC recaída / refratária, eventos adversos grau 3 e 4 como anemia foram relatados em 12% dos pacientes tratados com R-FC, em comparação com 13% dos pacientes que receberam FC, e trombocitopenia grau 3 e 4 foi relatada em 11% dos pacientes no grupo de R-FC, em comparação com 9% dos pacientes do grupo de FC.

Eventos cardiovasculares

Monoterapia, quatro semanas de tratamento

Eventos cardiovasculares foram relatados em 18,8% dos pacientes durante o período de tratamento. Os eventos relatados mais frequentemente foram hipotensão e hipertensão. Foram relatados casos de arritmias grau 3 e 4 (incluindo taquicardia ventricular e supraventricular) e angina *pectoris* durante a infusão de **MabThera**[®] (via intravenosa).

Tratamento de manutenção (LNH) até dois anos

A incidência de distúrbios cardíacos graus 3 e 4 foi comparável entre os dois grupos de tratamento. Eventos cardíacos foram relatados como eventos adversos graves em < 1% dos pacientes em observação e em 3% dos pacientes tratados com **MabThera**[®] (via intravenosa): fibrilação atrial (1%), infarto do miocárdio (1%), insuficiência ventricular esquerda (< 1%), isquemia miocárdica (< 1%).

Terapia combinada (R-CVP em LNH; R-CHOP em LDGCB; R-FC em LLC)

No estudo R-CHOP, a incidência de arritmias cardíacas graus 3 e 4, predominantemente arritmias supraventriculares, como taquicardia e *flutter* / fibrilação atrial, foi maior no grupo de R-CHOP (6,9%), quando comparado ao grupo de CHOP (1,5%). Todas essas arritmias ocorreram durante a infusão de **MabThera**[®] (via intravenosa) ou estavam associadas com condições predisponentes, como febre, infecção, infarto agudo do miocárdio ou doença respiratória e cardiovascular preexistente. Não houve diferença entre os grupos de R-CHOP e CHOP quanto à incidência de outros

eventos cardíacos graus 3 e 4, que incluem insuficiência cardíaca, miocardiopatia e manifestações de doença coronariana.

Em LLC, a incidência global de distúrbios cardíacos de grau 3 e 4 foi baixa, tanto na primeira linha do estudo (4% R-FC *versus* 3% FC) como no estudo com recaída / refratária (4% R-FC *versus* 4% FC).

Níveis de IgG

Tratamento de manutenção (LNH) até dois anos

Após o tratamento de indução, os níveis medianos de IgG permaneceram abaixo do limite inferior da normalidade (LIN) (< 7 g/L) em ambos os grupos, em observação e com **MabThera**[®] (via intravenosa). No grupo em observação, os níveis medianos de IgG aumentaram subsequentemente acima do LIN, mas permaneceram constantes durante o tratamento com **MabThera**[®] (via intravenosa). A proporção de pacientes com níveis de IgG abaixo do LIN foi de cerca de 60% no grupo de **MabThera**[®] (via intravenosa) ao longo do período de dois anos de tratamento, enquanto diminuiu no grupo de observação (36% após dois anos).

Eventos neurológicos

Terapia combinada (R-CVP em LNH; R-CHOP em LDGCB; R-FC em LLC)

Durante o período de tratamento, 2% dos pacientes no grupo de **MabThera**[®] (via intravenosa) + CHOP, todos com fatores de risco cardiovascular apresentaram acidente vascular cerebral tromboembólico durante o primeiro ciclo de tratamento. Não foi observada diferença entre os grupos de tratamento quanto à incidência de outros eventos tromboembólicos. Em contraste, 1,5% dos pacientes apresentou eventos vasculares cerebrais no grupo de CHOP, que ocorreram durante o período de acompanhamento.

Em LLC, a incidência global de complicações do sistema nervoso de grau 3 e 4 foi baixa, tanto na primeira linha do estudo (4% R-FC *versus* 4% FC) como no estudo com recaída / refratária (3% R-FC *versus* 3% FC).

Subpopulações

Monoterapia, quatro semanas de tratamento

Pacientes idosos (≥ 65 anos): a incidência de qualquer evento adverso a medicamento e de eventos adversos graus 3 e 4 relacionados foi similar em pacientes idosos (≥ 65 anos) e jovens, sendo 88,3% *versus* 92,0% para qualquer evento adverso a medicamento e 16,0% *versus* 18,1% para eventos graus 3 e 4 relacionados.

Terapia em combinação

Pacientes idosos (≥ 65 anos): a incidência de eventos adversos do sistema sanguíneo e linfático graus 3 e 4 foi maior nos pacientes idosos (≥ 65 anos), em comparação com pacientes mais jovens previamente não tratados ou com LLC recaída ou refratária.

Doença volumosa “bulky” (tumores sólidos): pacientes com doença volumosa apresentaram maior incidência de eventos adversos graus 3 e 4 relacionados que pacientes sem doença volumosa (25,6% *versus* 15,4%). A incidência de qualquer evento adverso a medicamento foi semelhante nos dois grupos (92,3% em doença volumosa *versus* 89,2% em doença não volumosa).

Retratamento com monoterapia: o percentual de pacientes que relatou qualquer evento adverso a medicamento e eventos adversos graus 3 e 4 relacionados que receberam retratamento com ciclos subsequentes de **MabThera**[®] (via intravenosa) foi similar ao percentual de pacientes que relataram qualquer evento adverso ou eventos adversos graus 3 e 4 após a exposição inicial (95,0 % *versus*. 89,7% para qualquer evento relacionado e 13,3% *versus*. 14,8% para eventos graus 3 e 4 relacionados).

Experiência pós-comercialização

Até o momento não há dados disponíveis de **MabThera**[®] SC 1.400 mg pós-comercialização.

MabThera[®] (via intravenosa)

Linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica

As frequências relatadas nesta seção (raro, muito raro) são baseadas na exposição de comercialização estimada e em grande parte dos dados derivados de relatos espontâneos.

Outros casos de eventos graves relacionados à infusão foram relatados durante o uso pós-comercialização de **MabThera**[®] (via intravenosa) (vide item “Advertências e precauções”).

Como parte de uma contínua vigilância pós-comercialização da segurança de **MabThera**[®] (via intravenosa), as seguintes reações adversas graves foram observadas:

Sistema cardiovascular: foram observados eventos cardíacos graves, que incluem insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio, principalmente em pacientes com doenças cardíacas prévias e / ou quimioterapia cardiotoxica e mais associados com reações relacionadas à infusão. Vasculites, predominantemente cutâneas, como vasculites leucocitoclásticas, têm sido relatadas muito raramente.

Sistema respiratório: insuficiência / falência respiratória, infiltrados pulmonares no contexto de reações relacionadas à infusão foram observados (Vide item “Advertências e Precauções”). Além dos eventos pulmonares associados à infusão, pneumopatia intersticial, alguns com evolução fatal, foram reportados.

Sangue e sistema linfático: casos de trombocitopenia reversível aguda relacionados à infusão têm sido relatados.

Pele e anexos: foram relatadas raramente reações bolhosas graves de pele, inclusive com alguns casos fatais de necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson.

Sistema nervoso: foram relatados casos de síndrome da encefalopatia posterior reversível (SEPR) / síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR). Sinais e sintomas incluíram distúrbios visuais, dor de cabeça, convulsões e alteração da saúde mental associada ou não à hipertensão. Um diagnóstico de SEPR/SLPR deve ser confirmado por meio de neuroimagem. Os casos relatados tiveram fatores de risco reconhecidos para SEPR/SLPR, incluindo doenças de base, hipertensão, terapêutica imunossupressora e / ou quimioterapia.

Casos de comprometimento de pares cranianos, acompanhados ou não de neuropatia periférica, foram relatados raramente. Alguns sinais e sintomas relativos a pares cranianos, tais como grave perda visual, auditiva ou de outro sentido e paralisia facial, ocorreram em momentos diversos e até alguns meses após terapia com **MabThera**[®] (via intravenosa).

Corpo como um todo: reações semelhantes à doença do soro foram relatadas raramente.

Infecções e infestações: foram reportados casos de reativação de hepatite B, sendo a maioria relacionada a indivíduos que receberam **MabThera**[®] (via intravenosa) associado à quimioterapia citotóxica (Vide item “Advertências e precauções”).

Outras infecções virais graves, tanto novas quanto reativações ou exacerbações, algumas das quais fatais, foram relatadas durante tratamento com **MabThera**[®] (via intravenosa). A maioria dos pacientes havia recebido **MabThera**[®] (via intravenosa) em combinação com quimioterapia ou como parte de um transplante de células-tronco hematopoiéticas. Exemplos dessas infecções virais graves são infecções causadas pelos herpes-vírus [citomegalovírus (CMV), vírus varicela-zóster e herpes simples], vírus JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva – LMP) e vírus da hepatite C.

Progressão do sarcoma de Kaposi foi observada em pacientes com sarcoma de Kaposi preexistente expostos a **MabThera**[®] (via intravenosa). Esses casos ocorreram em indicações não aprovadas, e a maioria dos pacientes era HIV positivo.

Sistema gastrointestinal: perfuração gastrointestinal, em alguns casos levando à morte, foi observada em pacientes que receberam **MabThera**[®] (via intravenosa) em combinação com quimioterapia para linfoma não Hodgkin.

Experiência pós-comercialização □ alterações laboratoriais

MabThera[®] (via intravenosa)

Linfoma não Hodgkin

Sangue e sistema linfático: raramente o aparecimento de neutropenia ocorreu mais de quatro semanas após a última infusão de **MabThera**[®] (via intravenosa).

Pós-comercialização: em estudos de **MabThera**[®] (via intravenosa) em pacientes com macroglobulinemia de Waldenstrom, foram observados aumentos transitórios nos níveis séricos de IgM após o início do tratamento, os quais poderiam estar associados com hiperviscosidade e sintomas correlatos. O aumento transitório da IgM no geral retornou aos níveis basais dentro de quatro meses.

Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova via de administração e nova concentração no país, e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Formulações intravenosa e subcutânea

Experiência limitada com doses maiores que as doses intravenosas aprovadas de **MabThera**[®] (via intravenosa), originada de estudos clínicos em humanos, está disponível. A maior dose testada até o momento é de 5.000 mg (2.250 mg/m²), testada em um estudo de escalonamento de dose em pacientes com leucemia linfocítica crônica. Nenhum sinal de segurança adicional foi identificado. Pacientes que tiverem experiência de superdose devem ter a sua infusão interrompida imediatamente e serem cuidadosamente monitorados.

A formulação subcutânea foi inadvertidamente administrada pela via intravenosa a três pacientes no estudo clínico de **MabThera**[®] SC 1.400 mg (SABRINA BO22334) com uma dose máxima de até 2.780 mg, sem efeito indesejado. Pacientes que tiveram experiência de superdose ou erro de medicação com **MabThera**[®] SC 1.400 mg devem ser cuidadosamente monitorados.

Observar a necessidade de monitoramento regular da contagem de células do sangue e para risco aumentado de infecções, enquanto os pacientes estiverem com células B depletadas.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS □ 1.0100.0548

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz □ CRF-RJ n° 6942

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia, Suíça,
por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça.

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2.020 □ CEP 22775-109 □ Rio de Janeiro/RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 11/10/2016.

CDS 28.0A_Prof_SC



| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|----------------|---|--|------------------|---|-------------------|---|-------------------|---|
| Data do expediente | No. expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS)* | Apresentações relacionadas |
| 05/04/2013 | 0258239/13-2 | Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 05/04/2013 | 0258239/13-2 | Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 05/04/2013 | VPS: - Resultados de eficácia (nota: exclusão de informações conforme orientação dessa Agência). | VPS | Solução para diluição para infusão. Caixa com 2 frascos com 10 mL cada (100 mg /10 mL) Caixa com 1 frasco com 50 mL (500 mg /50 mL) |
| 21/06/2013 | 0498818/13-3 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 08/02/2013 | 0106920/13-9 | Notificação de Alteração de Texto de Bula | 11/06/2013 | VP: - O que saber antes de usar esse medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: - Advertências e precauções; - Cuidados de armazenamento do medicamento; - Resultados de eficácia. | VP / VPS | Solução para diluição para infusão. Caixa com 2 frascos com 10 mL cada (100 mg /10 mL) Caixa com 1 frasco com 50 mL (500 mg /50 mL) |

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|----------------|---|--|------------------|---|-------------------|--|-------------------|---|
| Data do expediente | No. expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS)* | Apresentações relacionadas |
| 19/12/2013 | 1068567/13-7 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 19/12/2013 | 1068567/13-7 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 19/12/2013 | VP: - Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: - Advertências e precauções; - Reações adversas; - Superdose. | VP / VPS | Solução para diluição para infusão. Caixa com 2 frascos com 10 mL cada (100 mg /10 mL) Caixa com 1 frasco com 50 mL (500 mg /50 mL) |
| 10/04/2014 | Não disponível | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 06/05/2011 | 386603/11-3 | Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País | 31/03/2014 | VP: - Como este medicamento funciona? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - Dizeres legais VPS: - Indicações; - Resultados de eficácia; - Características farmacológicas; - Advertências e precauções; - Posologia e modo de usar; - Reações adversas; | VP / VPS | Solução para diluição para infusão. Caixa com 2 frascos com 10 mL cada (100 mg /10 mL) Caixa com 1 frasco com 50 mL (500 mg /50 mL) |

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|----------------|---|--|------------------------------------|--|--------------------------------|--|-------------------|---|
| Data do expediente | No. expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS)* | Apresentações relacionadas |
| | | | | | | | - Dizeres legais | | |
| 27/10/2014 | 0962438/14-4 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 24/09/2014 | 0802317/14-4 | Alteração de Texto de Bula | 16/10/2014 | VPS: - Resultados de Eficácia - Posologia e Modo de usar | VPS | Solução para diluição para infusão. Caixa com 2 frascos com 10 mL cada (100 mg /10 mL) Caixa com 1 frasco com 50 mL (500 mg /50 mL) |
| 07/04/2016 | 1518639/16-3 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 1) 11/04/2014 2) 28/03/2013 | 1) 0278349/14-5 2) 0238050/13-1 | 1) Alteração de Posologia (IV) 2) Inclusão de Via de Administração (SC) | 1) 21/03/2016 2) 14/12/2015 | 1) VP (IV): - Quais os Males que este Medicamento pode me causar? 1) VPS (IV): - Resultados de Eficácia - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas 2) VP e VPS (SC): bula nova | VP/VPS | IV: Caixa com 2 frascos com 10 mL cada (100 mg /10 mL) Caixa com 1 frasco com 50 mL (500 mg /50 mL) SC: Caixa contendo 1 frasco ampola de 15 mL (1400 mg/11,7 mL) |

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|----------------|---|--|------------------|---|-------------------|---|-------------------|---|
| Data do expediente | No. expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS)* | Apresentações relacionadas |
| 02/06/2016 | 1859811/16-1 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 02/06/2016 | 1859811/16-1 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 02/06/2016 | 1) VP e VPS (IV): - Dizeres Legais 2) VP e VPS (SC): - Atualização de versão | VP/VPS | IV: Caixa com 2 frascos com 10 mL cada (100 mg /10 mL) Caixa com 1 frasco com 50 mL (500 mg /50 mL) SC: Caixa contendo 1 frasco ampola de 15 mL (1400 mg/11,7 mL) |
| 06/09/2016 | 2258353/16-0 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 06/09/2016 | 2258353/16-0 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 06/09/2016 | 1) VP (SC) - Quais males este medicamento pode me causar? 2) VPS (SC): - Resultados de Eficácia; - Posologia e Modo de Usar; - Reações Adversas. | VP/VPS | IV: Caixa com 2 frascos com 10 mL cada (100 mg /10 mL) Caixa com 1 frasco com 50 mL (500 mg /50 mL) SC: Caixa contendo 1 frasco ampola de 15 mL (1400 mg/11,7 mL) |

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|----------------|---|--|-----------------------------|--|-------------------|--|-------------------|---|
| Data do expediente | No. expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS)* | Apresentações relacionadas |
| 11/10/2016 | Não disponível | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 08/09/2015 | 0797885/15-5 / 2011818/16-0 | Inclusão de Local de Fabricação do Produto a Granel / Inclusão de Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária | 10/10/2016 | 1) VPS (SC e IV): - Resultados de Eficácia (IV); - Características Farmacológicas (SC); - Advertências e Precauções (SC); - Posologia e Modo de Usar (SC e IV); - Dizeres legais (IV) | VP/VPS | IV: Caixa com 2 frascos com 10 mL cada (100 mg /10 mL) Caixa com 1 frasco com 50 mL (500 mg /50 mL) SC: Caixa contendo 1 frasco ampola de 15 mL (1400 mg/11,7 mL) |