

**MabThera<sup>®</sup>**  
**(rituximabe)**

**Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**

**Solução para diluição para infusão**

**100 mg / 10 mL**

**500 mg / 50 mL**

**Antineoplásico e antirreumático**

**APRESENTAÇÕES**

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)

**VIA INTRAVENOSA**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada frasco com 10 mL contém

**Princípio ativo:** rituximabe ..... 100 mg

Cada frasco com 50 mL contém

**Princípio ativo:** rituximabe ..... 500 mg

**Excipientes:** citrato de sódio di-hidratado, polissorbato 80, cloreto de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE**

As informações disponíveis nesta bula aplicam-se exclusivamente a **MabThera<sup>®</sup>**.

**1. INDICAÇÕES**

**MabThera<sup>®</sup>** é indicado para o tratamento de:

**Linfoma não Hodgkin**

- pacientes com linfoma não Hodgkin de células B, baixo grau ou folicular, CD20 positivo, recidivado ou resistente à quimioterapia;
- 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.

**Artrite reumatoide**

**MabThera<sup>®</sup>** em combinação com metotrexato está indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa que tiveram resposta inadequada ou intolerância a uma ou mais terapias de inibição do fator de necrose tumoral (TNF).

**Leucemia linfoide crônica**

**MabThera<sup>®</sup>** em combinação com quimioterapia é indicado para o tratamento de pacientes com leucemia linfoide crônica (LLC) não tratados previamente e com recaída / refratária ao tratamento.

**Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica (PAM)**

**MabThera<sup>®</sup>** em combinação com glicocorticoides é indicado para o tratamento das seguintes vasculites ativas graves: granulomatose com poliangiite (GPA, conhecida também como Granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica (PAM).

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

### 1. Linfoma não Hodgkin (LNH) de baixo grau ou folicular

#### Monoterapia

##### **Tratamento inicial, semanal, em quatro doses:**

No estudo pivotal, 166 pacientes com LNH de baixo grau ou folicular de células B, recidivado ou resistente à quimioterapia receberam quatro doses de 375 mg/m<sup>2</sup> de **MabThera**<sup>®</sup> em infusão IV, uma vez por semana. A taxa de resposta global (TRG) na população ITT (intenção de tratamento) foi de 48% (IC<sub>95%</sub> 41% - 56%), com 6% de respostas completas (RC) e 42% de respostas parciais (RP). A mediana projetada do tempo para progressão da doença nos pacientes responsivos foi de 13 meses.

Em uma análise de subgrupo, a TRG foi maior em pacientes com subtipos histológicos da “*International Working Formulation*” B, C e D, em comparação com o subtipo A (58% *versus* 12%), foi maior em pacientes cuja maior lesão era < 5 cm *versus* > 7 cm no seu maior diâmetro (53% *versus* 38%) e foi maior em pacientes que apresentaram recidiva quimiossensível *versus* recidiva quimiorresistente (definida como duração de resposta < três meses) (50% *versus* 22%). A TRG em pacientes previamente tratados com transplante de medula óssea autóloga foi de 78% contra 43% em pacientes não submetidos a transplante de medula óssea autóloga. Idade, gênero, grau do linfoma, diagnóstico inicial, presença ou ausência de doença volumosa, desidrogenase láctica (LDH) alta ou normal ou presença de doença extranodal não apresentaram efeito estatisticamente significativo (teste exato de Fisher) sobre a resposta a **MabThera**<sup>®</sup>.

Relação estatisticamente significativa foi encontrada entre taxas de resposta e comprometimento da medula óssea. Quarenta por cento dos pacientes com comprometimento da medula óssea responderam, em comparação a 59% dos pacientes sem comprometimento da medula óssea (p = 0,0186). Esse achado não foi suportado por uma análise de regressão logística passo a passo, na qual os seguintes fatores foram identificados como prognósticos: tipo histológico, positividade bcl-2 no quadro inicial, resistência à última quimioterapia e doença volumosa.

##### **Tratamento inicial, semanal, em oito doses:**

Em um estudo multicêntrico de braço único, 37 pacientes com LNH de células B, baixo grau ou folicular, recidivado ou resistente à quimioterapia receberam oito doses de 375 mg/m<sup>2</sup> de **MabThera**<sup>®</sup> em infusão IV, uma vez por semana. A TRG foi 57% (IC<sub>95%</sub> 41% - 73%; RC 14%, RP 43%), com uma mediana projetada do tempo até a progressão da doença de 19,4 meses (variando de 5,3 até 38,9 meses).

##### **Doença volumosa, tratamento inicial, semanal, em quatro doses:**

Em dados compilados de três estudos, 39 pacientes com LNH de células B, baixo grau ou folicular, com doença volumosa (lesão única ≥ 10 cm de diâmetro), recidivado ou resistente à quimioterapia receberam quatro doses de 375 mg/m<sup>2</sup> de **MabThera**<sup>®</sup>, em infusão IV, uma vez por semana. A TRG foi 36% (IC<sub>95%</sub> 21% - 51%, RC 3%, RP 33%), com a mediana do tempo até a progressão da doença de 9,6 meses (variando de 4,5 até 26,8 meses).

##### **Retratamento, semanal, em quatro doses:**

Em um estudo multicêntrico, de braço único, 58 pacientes com LNH de células B, baixo grau ou folicular, recidivado ou resistente à quimioterapia, que haviam apresentado resposta objetiva a um tratamento anterior com **MabThera**<sup>®</sup> foram novamente tratados com quatro doses de 375 mg/m<sup>2</sup> de **MabThera**<sup>®</sup> em infusão IV, uma vez por semana. Três desses pacientes já haviam recebido dois ciclos anteriores de **MabThera**<sup>®</sup> antes do estudo; portanto, receberam o terceiro já após a inclusão. Dois pacientes foram retratados duas vezes durante o estudo. Para os 60 retratamentos, a TRG foi 38% (IC<sub>95%</sub> 26% - 51%; RC 10%; e RP 28%), com mediana projetada do tempo para progressão da doença de 17,8 meses (variando de 5,4 até 26,6). Esse dado é comparado favoravelmente com o tempo de 12,4 meses até a progressão da doença obtido após o primeiro tratamento com **MabThera**<sup>®</sup>.

#### Em associação à quimioterapia

##### **Tratamento inicial:**

Em um estudo randomizado, aberto, 322 pacientes com linfoma folicular sem tratamento prévio foram randomizados para receber quimioterapia CVP (ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup>, vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> até o máximo de 2 mg no dia 1 e prednisolona 40 mg/m<sup>2</sup>/dia nos dias 1 a 5) a cada três semanas, por oito ciclos, ou **MabThera**<sup>®</sup> 375 mg/m<sup>2</sup> associado

com CVP (R-CVP). **MabThera**<sup>®</sup> foi administrado no primeiro dia de cada ciclo de tratamento. No total, 321 pacientes (162 R-CVP, 159 CVP) receberam o tratamento e foram analisados quanto à eficácia.

O tempo mediano de acompanhamento foi de 53 meses. O esquema R-CVP levou a benefícios significativos, em comparação com CVP apenas em relação ao desfecho primário, tempo até a falha do tratamento (27 meses *versus* 6,6 meses,  $p < 0,0001$ , teste *log-rank*). A proporção de pacientes com resposta tumoral (RC, RCu - não confirmada, RP) foi significativamente maior ( $p < 0,0001$  teste do qui-quadrado) no grupo R-CVP (80,9%) que no grupo CVP (57,2%). O tratamento com R-CVP, em comparação ao CVP, prolongou significativamente o tempo até a progressão da doença ou óbito em 33,6 meses e 14,7 meses, respectivamente ( $p < 0,0001$ , teste *log-rank*). A duração mediana da resposta foi de 37,7 meses no grupo R-CVP e de 13,5 meses no grupo CVP ( $p < 0,0001$ , teste *log-rank*). A diferença entre os grupos de tratamento, em relação à sobrevida global, mostrou forte benefício clínico ( $p = 0,029$ , teste *log-rank* estratificado por centro de estudo): a porcentagem de sobrevida em 53 meses foi de 80,9% para pacientes no grupo R-CVP, em comparação a 71,1% para pacientes no grupo CVP.

Os resultados de outros três estudos clínicos randomizados, usando **MabThera**<sup>®</sup> em combinação com outros regimes de quimioterapia, além do CVP, CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisolona), MCP (mitoxantrona, clorambucil e prednisona), CHVP (ciclofosfamida, doxorrubicina, teniposídeo e prednisona) / alfainterferona também demonstraram melhorias significativas nas taxas de resposta, nos parâmetros dependentes do tempo e sobrevida global. Os principais resultados dos quatro estudos estão resumidos na Tabela 1 a seguir.

**Tabela 1. Resumo dos principais resultados de quatro estudos clínicos randomizados Fase III que avaliaram o benefício de MabThera<sup>®</sup> em diferentes regimes quimioterápicos em linfoma folicular**

Estudo	Tratamento, N	TA mediano, M	TRG, %	RC, %	TPF / SLP / SLE mediano, M	Taxa SG, %
<b>M39021</b>	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	TPP mediano: 14,7 33,6 $p < 0,0001$	53 meses 71,1 80,9 $p = 0,029$
<b>GLSG'00</b>	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	TPF mediano: 2,6 anos NA $p < 0,001$	18 meses 90 95 $p = 0,016$
<b>OSHO-39</b>	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	SLP mediano: 28,8 NA $p < 0,0001$	48 meses 74 87 $p = 0,0096$
<b>FL2000</b>	CHVP-IFN, 183 R-CHVP- IFN, 175	42	85 94	49 76	SLE mediano: 36 NA $p < 0,0001$	42 meses 84 91 $p = 0,029$

Abreviações: TA - tempo de acompanhamento do paciente; M - meses; TRG - taxa de resposta global; RC - resposta completa; TPF - tempo até falha do tratamento; TPP - tempo até progressão ou óbito; NA - não atingido; taxa SG - taxa de sobrevida global no período da análise; SLP - sobrevida livre de progressão; SLE - sobrevida livre de evento.

### **Terapia de manutenção**

#### **- Linfoma não Hodgkin folicular não tratado previamente**

Em um estudo prospectivo, aberto, internacional, multicêntrico, fase III, 1.193 pacientes com linfoma folicular avançado não tratado previamente receberam terapia de indução com R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) ou R-FCM (ciclofosfamida, fludarabina e mitoxantrona) (n = 44), de acordo com a escolha do investigador. Um total de 1.078 pacientes respondeu à terapia de indução, dos quais 1.018 foram randomizados para terapia de manutenção com **MabThera**<sup>®</sup> (n = 505) ou observação (n = 513). Os dois grupos de tratamento foram bem equilibrados com relação às características basais e condição da doença. O tratamento de manutenção com **MabThera**<sup>®</sup> consistiu em

infusão simples de **MabThera**<sup>®</sup> na dose de 375 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea a cada dois meses, até a progressão da doença, ou por período máximo de dois anos.

Após o tempo mediano de observação de 25 meses da randomização, a terapia de manutenção com **MabThera**<sup>®</sup> resultou em melhora clínica e estatisticamente significativa no desfecho primário de sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador (SLP), quando comparada ao grupo de observação em pacientes com Linfoma não Hodgkin folicular não tratado previamente (Tabela 2). Essa melhora na SLP foi confirmada por um comitê de revisão independente (IRC) (Tabela 2).

O benefício significativo do tratamento de manutenção com **MabThera**<sup>®</sup> foi também observado para os desfechos secundários de sobrevida livre de eventos (SLE), tempo para o próximo tratamento antilinfoma (TNLT), tempo para a próxima quimioterapia (TNCT) e taxa de resposta global (TRG) (Tabela 2).

A atualização da análise correspondente ao tempo mediano de observação de 73 meses a partir da randomização confirma os resultados da análise primária (Tabela 2).

**Tabela 2. Resumo dos resultados de eficácia para manutenção com MabThera<sup>®</sup> versus observação (tempos medianos de observação de 25 e 73 meses)**

Parâmetro de eficácia	Análise primária <sup>a</sup>		Análise atualizada <sup>b</sup>	
	Observação N = 513	Rituximabe manutenção N = 505	Observação N = 513	Rituximabe Manutenção N = 505
<b>Desfecho primário</b> <b>Sobrevida livre de progressão<sup>c</sup></b>				
Tempo mediano até o evento (meses)	NA	NA	49	NA
Valor de p (teste <i>log-rank</i> estratificado)	p < 0,0001		p < 0,0001	
Taxa de risco [95% IC] (estratificado)	0,50 [0,39; 0,64]		0,58 [0,48; 0,69]	
<b>Desfecho secundário</b> <b>Sobrevida global</b>				
Tempo mediano até o evento (meses)	NA	NA	NA	NA
Valor de p (teste <i>log-rank</i> estratificado)	p = 0,7246		p = 0,8959	
Taxa de risco [95% IC] (estratificado)	0,89 [0,45; 1,74]		1,02 [0,71; 1,47]	
<b>Taxa de resposta global ao final da manutenção / observação</b>				
Pacientes avaliados ao final do tratamento	398	389	509	500
Respondedores (RC/RCu, RP)	219/398 (55%)	288/389 (74%)	309/509 (61%)	395/500 (79%)
Valor de p (teste $\chi^2$ )	p < 0,0001		p < 0,0001	
Não respondedores	179/398 (45%)	101/389 (26%)	200/509 (40%)	105/500 (21%)
Pacientes com resposta completa (RC/RCu)	190 (48%)	260 (67%)	268 (53%)	361 (72%)
Resposta parcial (RP)	29 (7%)	28 (7%)	41 (8%)	34 (7%)
Doença estável (DE)	1 (< 1%)	0 (0%)	1 (< 1%)	1 (< 1%)
Doença progressiva (DP)	162 (41%)	79 (20%)	181 (36%)	86 (17%)
<b>Sobrevida livre de evento</b>				

Tempo mediano até o evento (meses)	38	NA	48	NA
Valor de p (teste <i>log-rank</i> estratificado)	p < 0,0001		p < 0,0001	
Taxa de risco [95% IC] (estratificado)	0,54 [0,43; 0,69]		0,61 [0,51; 0,72]	
<b>Tempo até o próximo tratamento antilinfoma</b>				
Tempo mediano até o evento (meses)	NA	NA	71	NA
Valor de p (teste <i>log-rank</i> estratificado)	p = 0,0003		p < 0,0001	
Taxa de risco [95% IC] (estratificado)	0,61 [0,46; 0,80]		0,63 [0,52; 0,76]	
<b>Tempo até o próximo tratamento de quimioterapia</b>				
Tempo mediano até o evento (meses)	NA	NA	85	NA
Valor de p (teste <i>log-rank</i> estratificado)	p = 0,0011		p = 0,0006	
Taxa de risco [95% IC] (estratificado)	0,60 [0,44; 0,82]		0,70 [0,57; 0,86]	
<b>Taxa de transformação na primeira progressão</b>				
Pacientes com progressão	173	91	278	186
Pacientes com transformação	19/513 (4%)	11/505 (2%)	24/513 (5%)	16/505 (3%)

NA: não atingido. 1 mês = 30,4375 dias (ou seja 365,25 dias / 12 meses).

Valores de p e taxas de risco para os desfechos de tempo até o evento foram calculados usando o teste de *log-rank* estratificado e regressão de Cox estratificado, respectivamente. Os fatores de estratificação foram os tratamentos de indução recebidos e resposta ao tratamento de indução. Valores de p para as taxas de resposta foram calculados usando o teste  $\chi^2$ , e *odds ratio* foi calculado usando regressão logística (as análises da taxa de resposta não foram ajustadas).

a. Corte clínico: 14/janeiro/2009. Tempo mediano de observação: 25,5 meses.

b. Corte clínico: 31/janeiro/2013. Tempo mediano de observação: 73 meses.

c. Com base nas avaliações do investigador.

A terapia de manutenção com **MabThera**<sup>®</sup> proporcionou benefício consistente em todos os subgrupos avaliados: gênero (homens, mulheres), idade (< 60 anos, ≥ 60 anos), índice de prognóstico internacional para linfoma folicular (FLIPI) (1, 2 ou 3), terapia de indução (R-CHOP, R-CVP ou R-FCM) e independente da qualidade de resposta ao tratamento de indução (RC ou RP).

#### - Linfoma não Hodgkin folicular recidivado / refratário

Em um estudo prospectivo, aberto, internacional, multicêntrico, fase III, 465 pacientes com LNH folicular recidivado / refratário foram randomizados em uma primeira etapa para terapia de indução com CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona, n = 231) ou com **MabThera**<sup>®</sup> mais CHOP (R-CHOP, n = 234). Os dois grupos de tratamento foram bem equilibrados em relação às características basais e condição da doença. Um total de 334 pacientes alcançou remissão completa ou parcial na fase de indução e foi randomizado em uma segunda etapa para o tratamento de manutenção com **MabThera**<sup>®</sup> (n = 167) ou observação (n = 167). O tratamento de manutenção com **MabThera**<sup>®</sup> consistiu em infusão simples de **MabThera**<sup>®</sup> na dose de 375 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea a cada três meses, até a progressão da doença, ou por período máximo de dois anos.

A análise final da eficácia incluiu todos os pacientes randomizados para ambas as fases do estudo.

Após o tempo mediano de observação de 31 meses para pacientes randomizados na fase de indução, R-CHOP melhorou significativamente o resultado em pacientes com LNH folicular recidivado / refratário, quando comparado com o CHOP (Tabela 3).

**Tabela 3. Fase de indução: resumo dos resultados de eficácia para CHOP versus R-CHOP (tempo mediano de observação de 31 meses)**

	CHOP	R-CHOP	Valor p	Redução do risco <sup>1</sup>
<b>Eficácia primária</b>				
TRG <sup>2</sup>	74%	87%	0,0003	ND
RC <sup>2</sup>	16%	29%	0,0005	ND
RP <sup>2</sup>	58%	58%	0,9449	ND
<b>Eficácia secundária</b>				
SG (mediana)	NA	NA	0,0508	32%
SLP (mediana)	19,4 meses	33,2 meses	0,0001	38%

<sup>1</sup> As estimativas foram calculadas pelas taxas de risco. <sup>2</sup> Última resposta do tumor avaliada pelo investigador. O teste estatístico “primário” para a “resposta” foi o teste da tendência da RC versus RP versus sem resposta ( $p < 0,0001$ ). Abreviações: ND – não disponível; NA – não atingido; TRG – taxa de resposta global; RC – resposta completa; RP – resposta parcial; SG – sobrevida global; SLP – sobrevida livre de progressão.

Em pacientes randomizados para a fase de manutenção do estudo, o tempo mediano de observação foi de 28 meses, a partir da randomização para manutenção. O tratamento de manutenção com **MabThera**<sup>®</sup> conduziu a melhora clinicamente relevante e estatisticamente significativa no desfecho primário, a SLP (tempo desde a randomização para manutenção até a recidiva, progressão da doença ou óbito), quando comparado somente com a observação ( $p < 0,0001$  teste *log-rank*). A mediana da SLP foi 42,2 meses no braço de manutenção com **MabThera**<sup>®</sup>, em comparação com 14,3 meses no braço de observação. Usando a análise de regressão de Cox, o risco de ocorrer progressão da doença ou óbito foi reduzido em 61% no grupo de tratamento de manutenção com **MabThera**<sup>®</sup>, quando comparado com a observação (IC<sub>95%</sub>; 45% - 72%). As taxas livres de progressão em 12 meses estimadas por Kaplan-Meier foram de 78% no grupo de manutenção com **MabThera**<sup>®</sup> versus 57% no grupo de observação. A análise da sobrevida global confirmou benefício significativo da manutenção com **MabThera**<sup>®</sup> sobre a observação ( $p = 0,0039$  teste *log-rank*). A manutenção com **MabThera**<sup>®</sup> reduziu o risco de morte em 56% (IC<sub>95%</sub>; 22% - 75%).

O tempo mediano para novo tratamento contra o linfoma foi significativamente mais longo no grupo que recebeu tratamento de manutenção com **MabThera**<sup>®</sup>, em comparação com a observação (38,8 meses versus 20,1 meses,  $p < 0,0001$  teste *log-rank*). A probabilidade de iniciar novo tratamento foi reduzida em 50% (IC<sub>95%</sub>; 30% - 64%). Em pacientes que atingiram RC/RCu (resposta completa / resposta completa não confirmada) como a melhor resposta durante o tratamento de indução, o tratamento de manutenção com **MabThera**<sup>®</sup> prolongou significativamente a mediana de sobrevida livre de doença (SLD), em comparação com o grupo de observação (53,7 versus 16,5 meses,  $p = 0,0003$  teste *log-rank*) (Tabela 4). O risco de recidiva em pacientes com respostas completas foi reduzido em 67% (IC<sub>95%</sub>; 39% - 82%).

**Tabela 4. Fase de manutenção: resumo dos resultados de eficácia MabThera<sup>®</sup> versus observação (tempo mediano de observação de 28 meses)**

Parâmetros de eficácia	Estimativa Kaplan-Meier da mediana de tempo até o evento (meses)			Redução do risco
	Observação (N = 167)	MabThera® (N = 167)	Valor p log-rank	
Sobrevida livre de progressão (SLP)	14,3	42,2	< 0,0001	61%
Sobrevida global	NA	NA	0,0039	56%
Tempo até um novo tratamento de linfoma	20,1	38,8	< 0,0001	50%
Sobrevida livre da doença <sup>a</sup>	16,5	53,7	0,0003	67%
<b>Análises de subgrupo</b>				
<b>SLP</b>				
CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71%
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46%
RC	14,3	52,8	0,0008	64%
RP	14,3	37,8	< 0,0001	54%
<b>SG</b>				
CHOP	NA	NA	0,0348	55%
R-CHOP	NA	NA	0,0482	56%

NA: não atingido; <sup>a</sup> somente aplicável aos pacientes que obtiveram RC.

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 para o tratamento de indução (RC ou RP) (Tabela 4). Prolongou também significativamente a mediana da SLP em pacientes respondedores à terapia de indução com CHOP (SLP mediana 37,5 meses *versus* 11,6 meses,  $p < 0,0001$ ), bem como em pacientes que responderam à indução com R-CHOP (mediana da SLP 51,9 meses *versus* 22,1 meses,  $p = 0,0071$ ). O tratamento de manutenção com **MabThera**® promoveu benefícios clinicamente significativos em sobrevida global para ambos os pacientes que responderam à terapia CHOP e R-CHOP na fase de indução do estudo.

O tratamento de manutenção com **MabThera**® promoveu benefícios consistentes em todos os subgrupos testados: gênero (masculino, feminino), idade ( $\leq 60$  anos,  $> 60$  anos), estágio (III, IV), condição de desempenho da Organização Mundial de Saúde (OMS) (0 *versus*  $> 0$ ), sintomas B (ausentes, presentes), infiltração da medula óssea (não *versus* sim), IPI (0 - 2 *versus* 3 - 5), escore FLIPI (0 - 1, *versus* 2 *versus* 3 - 5), número de sítios extranodais (0 - 1 *versus*  $> 1$ ), número de sítios nodais ( $< 5$  *versus*  $\geq 5$ ), número de regimes prévios (1 *versus* 2), melhor resposta à terapia prévia (RC/RP *versus* NC/DP), hemoglobina ( $< 12$  g/dL *versus*  $\geq 12$  g/dL),  $\beta_2$  microglobulina ( $< 3$  mg/L *versus*  $\geq 3$  mg/L), LDH (elevado, não elevado), exceto para um pequeno grupo de pacientes com doença volumosa.

## 2. Linfoma não Hodgkin (LNH) difuso de grandes células B

Em um estudo randomizado, aberto, 399 pacientes idosos (idade de 60 a 80 anos) com LNH difuso de grandes células, sem tratamento prévio, receberam a quimioterapia padrão CHOP (ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup>, vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> até o máximo de 2 mg no dia 1 e prednisolona 40 mg/m<sup>2</sup>/dia, nos dias 1 a 5), a cada três semanas, por oito ciclos, ou **MabThera**® 375 mg/m<sup>2</sup> + CHOP (R-CHOP). **MabThera**® foi administrado no primeiro dia de cada ciclo.

A análise de eficácia incluiu todos os pacientes randomizados (197 CHOP, 202 R-CHOP), com acompanhamento mediano de 31 meses de duração. Os dois grupos de tratamento foram bem balanceados nas suas características basais e condição da doença. A análise final confirmou que o R-CHOP aumenta significativamente a duração de sobrevida livre de eventos (o parâmetro primário de eficácia, no qual eventos considerados foram: óbito, recidiva, progressão do linfoma ou instituição de novo tratamento contra o linfoma) ( $p = 0,0001$ ). Pelo método de Kaplan-



Meier, a estimativa mediana da duração da sobrevida livre de eventos foi de 35 meses no braço de R-CHOP, comparada a 13 meses no braço de CHOP (redução de risco de 41%). Aos 24 meses, a estimativa para sobrevida global foi de 68,2% no braço de R-CHOP, comparada a 57,4% no braço de CHOP. Uma análise da sobrevida global realizada com tempo de seguimento mediano de 60 meses de duração confirmou os benefícios do R-CHOP sobre o tratamento com CHOP ( $p = 0,0071$ ), representando redução de risco de 32%.

A análise de todos os parâmetros secundários (taxa de resposta, sobrevida livre de progressão, sobrevida livre de doença, duração da resposta) comprovou o efeito do tratamento com R-CHOP, em comparação ao CHOP. A taxa de resposta completa após o ciclo 8 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 recaída, em 51%.

Em todos os subgrupos de pacientes (gênero, idade, IPI ajustado à idade, estágio de Ann Arbor, ECOG,  $\beta_2$ microglobulina, LDH, albumina, sintomas B, doença volumosa, sítios extranodais, comprometimento da medula óssea), as taxas de risco para sobrevida livre de eventos e sobrevida global (R-CHOP comparado ao CHOP) foram menores que 0,83 e 0,95, respectivamente. R-CHOP associou-se à melhora no resultado, para pacientes com alto ou baixo risco, de acordo com o IPI ajustado por idade.

### **3. Leucemia linfóide crônica (LLC) sem tratamento prévio e com recaída / refratária**

Em dois estudos randomizados, abertos, um total de 817 pacientes com LLC sem tratamento prévio e 552 pacientes com LLC recaída / refratária foram escolhidos para receber quimioterapia FC (25 mg/m<sup>2</sup> fludarabina, ciclofosfamida 250 mg/m<sup>2</sup>, nos dias 1 - 3), a cada quatro semanas, durante seis ciclos, ou **MabThera**<sup>®</sup> em combinação com FC (R-FC).

**MabThera**<sup>®</sup> foi administrado na dosagem de 375 mg/m<sup>2</sup> durante o primeiro ciclo um dia antes da quimioterapia e na dosagem de 500 mg/m<sup>2</sup> no primeiro dia de cada ciclo de tratamento subsequente. Um total de 810 pacientes (403 R-FC, 407 FC) no estudo de primeira linha (Tabela 5 e Tabela 6) e 552 pacientes (276 R-FC, 276 FC) para o estudo de recaída / refratária (Tabela 7) foi analisado para eficácia.

No estudo de primeira linha, após o tempo mediano de observação de 20,7 meses, a sobrevida livre de progressão (desfecho primário) mediana foi de 40 meses no grupo de R-FC e 32 meses no grupo de FC ( $p < 0,0001$ , teste *log-rank*) (Tabela 5). As análises da sobrevida global mostraram melhora da sobrevida em favor do braço de R-FC ( $p = 0,0427$  teste *log-rank*). Esses resultados foram confirmados no acompanhamento estendido: após o tempo mediano de observação de 48,1 meses, a mediana de SLP foi 55 meses no grupo de R-FC e 33 meses no grupo de FC ( $p < 0,0001$ , teste *log-rank*) e a análise da sobrevida global continuou a mostrar um benefício significativo do tratamento R-FC sobre a quimioterapia FC ( $p = 0,0319$ , teste *log-rank*). O benefício em termos de SLP foi observado consistentemente na maioria dos subgrupos de pacientes analisados de acordo com o risco da doença no período basal (isto é, classificação de Binet A-C) e foi confirmado no acompanhamento estendido (Tabela 6).

#### **Tabela 5. Primeira linha de tratamento de leucemia linfóide crônica - Resumo dos resultados de eficácia para MabThera<sup>®</sup> com FC versus FC - tempo mediano de observação de 20,7 meses**

Parâmetros de eficácia	Estimativa Kaplan-Meier da mediana de tempo até o evento (meses)			Taxa de risco
	FC (N = 407)	R-FC (N = 403)	Valor p <i>log-rank</i>	
Sobrevida livre de progressão (SLP)	32,2 (32,8)***	39,8 (55,3)***	< 0,0001 (< 0,0001)***	0,56 (0,55)***
Sobrevida global	NA (NA)***	NA (NA)***	0,0427 (0,0319)***	0,64 (0,73)***
Sobrevida livre de evento	31,1 (31,3)***	39,8 (51,8)***	< 0,0001 (< 0,0001)***	0,55 (0,56)***
Taxa de resposta (RC, nRP ou RP)	72,7%	86,1%	< 0,0001	n.a.
Taxa de RC	17,2%	36,0%	< 0,0001	n.a.
Duração da resposta*	34,7 (36,2)***	40,2 (57,3)***	0,0040 (< 0,0001)***	0,61 (0,56)***
Sobrevida livre da doença**	NA (48,9)***	NA (60,3)***	0,7882 (0,0520)***	0,93 (0,69)***
Tempo até um novo tratamento para LLC	NA (47,2)***	NA (69,7)***	0,0052 (< 0,0001)***	0,65 (0,58)***

Taxa de resposta e taxa de RC analisadas usando Teste *Qui-quadrado*

NA: não atingido; n.a.: não aplicável

\* Somente aplicável a pacientes com RC, nRP (resposta parcial nodular) ou RP como resposta final do tratamento.

\*\* Somente aplicável a pacientes com RC como resposta final do tratamento.

\*\*\* Valores em parênteses correspondem ao tempo mediano de observação de 48,1 meses (população ITT: 409 FC, 408 R-FC).

**Tabela 6. Taxa de risco de sobrevida livre de progressão de acordo com a classificação de Binet (ITT) – tempo mediano de observação de 20,7 meses**

Sobrevida livre de progressão (SLP)	Número de pacientes		Taxa de risco (IC 95%)	Valor p <i>log-rank</i>
	FC	R-FC		
Estágio de Binet A	22 (22)*	18 (18)*	0,13 (0,03; 0,61) (0,39 (0,15; 0,98))*	0,0025 (0,0370)*
Estágio de Binet B	257 (259)*	259 (263)*	0,45 (0,32; 0,63) (0,52 (0,41; 0,66))*	< 0,0001 (< 0,0001)*
Estágio de Binet C	126 (126)*	125 (126)*	0,88 (0,58; 1,33) (0,68 (0,49; 0,95))*	0,5341 (0,0215)*

IC: intervalo de confiança.

\* Valores correspondem ao tempo mediano de observação de 48,1 meses (população ITT: 409 FC, 408 R-FC).

No estudo de pacientes com LLC recaída / refratária, a mediana da sobrevida livre de progressão (desfecho primário) foi de 30,6 meses no grupo de R-FC e 20,6 meses no grupo do FC (p = 0,0002, teste *log-rank*). O benefício em termos de SLP foi observado na maioria dos subgrupos de pacientes analisados de acordo com o risco da doença no período basal. Melhora discreta, mas não significativa, na sobrevida global foi relatada no R-FC, em comparação com o braço de FC.

**Tabela 7. Tratamento de leucemia linfóide crônica com recaída / refratária - Resumo dos resultados de eficácia para MabThera® com FC versus FC (tempo mediano de observação de 25,3 meses)**

Parâmetros de eficácia	Estimativa Kaplan-Meier da mediana de tempo até o evento (meses)			Redução do risco
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Valor p log-rank	
Sobrevida livre de progressão (SLP)	20,6	30,6	0,0002	35%
Sobrevida global	51,9	NA	0,2874	17%
Sobrevida livre de evento	19,3	28,7	0,0002	36%
Taxa de resposta (RC, nRP ou RP)	58%	69,9%	0,0034	n.a.
Taxa de RC	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
Duração da resposta*	27,6	39,6	0,0252	31%
Sobrevida livre da doença**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Tempo até um novo tratamento para LLC	34,2	NA	0,0024	35%

Taxa de resposta e taxa de RC analisadas usando Teste *Qui-quadrado*.

NA: não atingido; n.a.: não aplicável.

\* Somente aplicável a pacientes com RC, nRP ou RP como resposta final do tratamento.

\*\* Somente aplicável a pacientes com RC como a melhor resposta global.

Resultados de outros estudos suporte que utilizaram **MabThera**<sup>®</sup> em combinação com outras quimioterapias (incluindo CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustina e cladribina) para o tratamento de pacientes com LLC têm também demonstrado elevada taxa de resposta global com taxas de SLP promissoras, sem acrescentar toxicidade para o tratamento.

#### 4. Artrite reumatoide

A eficácia e a segurança de **MabThera**<sup>®</sup> em aliviar os sinais e sintomas da artrite reumatoide foram demonstradas em três estudos randomizados, controlados, duplos-cegos e multicêntricos.

O Estudo 1 foi um estudo duplo-cego, comparativo, que incluiu 517 pacientes com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais inibidores de TNF. Os pacientes elegíveis tinham artrite reumatoide ativa grave diagnosticada de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology (ACR)*. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que alcançou resposta ACR 20 na semana 24. Os pacientes receberam 2 x 1.000 mg de **MabThera**<sup>®</sup>, cada uma precedida por 100 mg de metilprednisolona IV, separadas por um intervalo de 15 dias. Todos os pacientes receberam concomitantemente metotrexato (MTX) oral (10 - 25 mg/semana) e 60 mg de prednisolona oral nos dias 2 - 7 e 30 mg nos dias 8 - 14 após a primeira infusão. Os pacientes foram acompanhados além da semana 24 em relação aos desfechos tardios, incluindo avaliação radiográfica em 56 semanas. Nesse período, os pacientes poderiam ter recebido outros cursos de rituximabe durante um prolongamento aberto do protocolo de estudo.

O Estudo 2 foi randomizado, duplo-cego, duplo-mascarado, multifatorial, que comparou duas doses diferentes de rituximabe administradas com ou sem um dos dois regimes de corticosteroide pré-infusional em combinação com metotrexato semanal em pacientes com artrite reumatoide ativa que não responderam ao tratamento com um a cinco outros DMARDs.

O Estudo 3 foi um estudo duplo-cego, duplo-mascarado, controlado e avaliou a monoterapia com rituximabe e rituximabe em combinação com ciclofosfamida ou metotrexato em pacientes com artrite reumatoide ativa que não responderam a um ou mais DMARDs anteriores.

O grupo de comparação, em todos os três estudos, recebeu metotrexato semanal (10 - 25 mg/semana).

#### Resultados de atividade da doença

Nos três estudos, a proporção de pacientes que alcançou melhora de, pelo menos, 20% no escore ACR foi significativamente maior após rituximabe (2 x 1.000 mg), em comparação com pacientes tratados com metotrexato apenas (Tabela 8). Em todos os estudos de desenvolvimento, o benefício do tratamento foi similar em todos os pacientes, independentemente de idade, gênero, superfície corporal, raça, número de tratamentos anteriores ou *status* do fator reumatoide.

Melhora clínica e estatisticamente significativa também foi notada em todos os componentes individuais da resposta ACR [número de articulações dolorosas e edemaciadas, avaliação global do paciente e do médico, escore do índice de incapacidade (HAQ), avaliação da dor e PCR (mg/dL)].

**Tabela 8. Comparação das respostas ACR na semana 24 entre os estudos (população ITT)**

	Resposta ACR	Placebo + MTX	Rituximabe + MTX
<b>Estudo 1</b>		N = 201	N = 298
	ACR 20	36 (18%)	153 (51%) <sup>1</sup>
	ACR 50	11 (5%)	80 (27%) <sup>1</sup>
	ACR 70	3 (1%)	37 (12%) <sup>1</sup>
<b>Estudo 2</b>		N = 143	N = 185
	ACR 20	45 (31%)	96 (52%) <sup>2</sup>
	ACR 50	19 (13%)	61 (33%) <sup>2</sup>
	ACR 70	6 (4%)	28 (15%) <sup>2</sup>
<b>Estudo 3</b>		(N = 40)	(N = 40)
	ACR 20	15 (38%)	28 (70%) <sup>3</sup>
	ACR 50	5 (13%)	17 (43%) <sup>3</sup>
	ACR 70	2 (5%)	9 (23%) <sup>3</sup>

<sup>1</sup> p ≤ 0,0001.

<sup>2</sup> p ≤ 0,001.

<sup>3</sup> p < 0,05.

No Estudo 3, a resposta ACR 20, em pacientes tratados apenas com rituximabe, foi de 65%, em comparação com 38% em pacientes tratados apenas com metotrexato (p = 0,025).

Os pacientes tratados com **MabThera**<sup>®</sup> tiveram redução significativamente maior no escore de atividade da doença (DAS 28) que os pacientes tratados apenas com metotrexato. Resposta EULAR boa e moderada foi alcançada por um número significativamente maior de pacientes tratados com rituximabe, em comparação com pacientes tratados com metotrexato apenas (Tabela 9).

**Tabela 9. Comparação entre estudos de respostas DAS e EULAR na semana 24 (população ITT)**

	Placebo + MTX	Rituximabe + MTX 2 x 1g
<b>Estudo 1</b>	(N = 201)	(N = 298)
Mudança no DAS 28 [média (DP)]	-0,4 (1,2)	-1,9 (1,6)*
Resposta EULAR (%)		
Nenhuma	78%	35%
Moderada	20%	50%*
Boa	2%	15%
<b>Estudo 2</b>	(N = 143)	(N = 185)
Mudança média no DAS 28 (DP)	-0,8 (1,4)	-2,0 (1,6)
Resposta EULAR		
Nenhuma	61%	37%
Moderada	35%	40%
Boa	4%	23%
<b>Estudo 3</b>	N = 40	N = 40
Mudança no DAS [média (DP)]	-1,3 (1,2)	-2,6 (1,3)
Resposta EULAR		
Nenhuma	50%	18%
Moderada	45%	63%
Boa	5%	20%

\* Valor de  $p < 0,0001$ . Os valores de  $p$  não foram calculados para os estudos 2 e 3.

### Inibição do dano articular

No Estudo 1, o dano estrutural articular foi avaliado radiograficamente e expresso como alteração no Escore Total de Sharp Modificado (mTSS) e seus componentes, escore de erosão e de estreitamento do espaço articular.

Esse estudo conduzido em pacientes TNF-IR que receberam **MabThera**<sup>®</sup> em combinação com metotrexato demonstrou redução significativa da progressão radiográfica em 56 semanas, em comparação com pacientes que receberam apenas metotrexato. Maior proporção de pacientes que receberam **MabThera**<sup>®</sup> também não apresentou progressão da erosão após 56 semanas.

Também foi observada inibição da taxa de progressão do dano articular em longo prazo. A análise radiográfica em dois anos, no estudo 1, demonstrou progressão significativamente menor no dano estrutural articular em pacientes que receberam **MabThera**<sup>®</sup> (2 x 1.000 mg) + MTX, em comparação com pacientes que receberam MTX apenas, bem como uma proporção significativamente maior de pacientes sem nenhuma progressão de dano articular em um período de dois anos.

**Tabela 10. Resultados radiográficos em 1 ano no Estudo 1 (População ITT modificada)**

	Placebo + MTX	Rituximabe + MTX (2 x 1.000 mg)
<b>Estudo 1 (TNF-IR)</b>	(N = 184)	(N = 273)
Alteração média em relação ao valor basal:		
<i>Escore Total de Sharp Modificado</i>	2,30	1,01*
<i>Escore de Erosão</i>	1,32	0,60*
<i>Escore de estreitamento articular</i>	0,98	0,41**
Proporção de pacientes sem nenhuma alteração radiográfica	46%	53% NS
Proporção de pacientes sem mudança na erosão	52%	60%* NS

Os resultados radiográficos foram avaliados na semana 56 no Estudo 1.

Cento e cinquenta pacientes originalmente randomizados para placebo + MTX no estudo 1 receberam pelo menos um curso de rituximabe + MTX em um ano.

\*  $p < 0,05$ . \*\*  $p < 0,001$ . NS = não significante.

### Resultados de qualidade de vida

Os pacientes tratados com **MabThera**<sup>®</sup> apresentaram melhora em todos os resultados (Questionários HAQ-DI, FACIT-Fadiga e SF-36). Reduções significativas no índice de invalidez (HAQ-DI), fadiga (FACIT-Fadiga) e melhoras nos domínios físico e mental do SF-36 foram observadas em pacientes tratados com **MabThera**<sup>®</sup>, em comparação aos pacientes tratados apenas com metotrexato.

**Tabela 11. Questionário Breve de Inquérito de Saúde (SF-36): mudança média e categoria de mudança na semana 24 em relação ao período basal**

	Estudo 1		Estudo 2	
	Placebo + MTX N = 197	Rituximabe + MTX N = 294	Placebo + MTX N = 141	Rituximabe + MTX N = 178
<b>Saúde mental</b>				
Mudança média (DP)	1,3 (9,4)	4,7 (11,8)	1,8 (8,0)	3,2 (11,2)
Valor de p*	0,0002			
Melhora	40 (20%)	111 (38%)	29 (21%)	60 (34%)
Inalterado	128 (65%)	144 (49%)	99 (70%)	90 (51%)
Piora	29 (15%)	39 (13%)	13 (9%)	28 (16%)
Valor de p*	0,0015			
<b>Saúde física</b>				
Mudança média (DP)	0,9 (5,7)	5,8 (8,5)	1,96 (6,3)	6,1 (8,2)
Valor de p*	< 0,0001			
Melhora	25 (13%)	141 (48%)	37 (26%)	88 (49%)
Inalterado	158 (80%)	136 (46%)	92 (65%)	81 (46%)
Piora	14 (7%)	17 (6%)	12 (9%)	9 (5%)
Valor de p*	< 0,0001			

\* Nenhum teste foi realizado nos dados do estudo 2.

Categoria de mudança da saúde mental: mudança > 6,33 = melhora,  $-6,33 \leq$  mudança < 6,33 = inalterado, mudança < -6,33 = piora.

Categoria de mudança da saúde física: mudança > 5,42 = melhora,  $-5,42 \leq$  mudança < 5,42 = inalterado, mudança < -5,42 = piora.

**Tabela 12. Respostas HAQ e FACIT-F na semana 24 no Estudo 1**

Resposta na semana 24: Mudança <i>versus</i> período basal	Placebo + MTX <sup>1</sup> N = 201 média (DP)	Rituximabe + MTX <sup>1</sup> N = 298 média (DP)	Valor de p
HAQ <sup>2</sup>	-0,1 (0,5)	-0,4 (0,6)	< 0,0001
FACIT-F <sup>3</sup>	-0,5 (9,8)	-9,1 (11,3)	< 0,0001

<sup>1</sup> MTX.

<sup>2</sup> Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ).

<sup>3</sup> Avaliação funcional de terapia para doença crônica (FACIT-F).

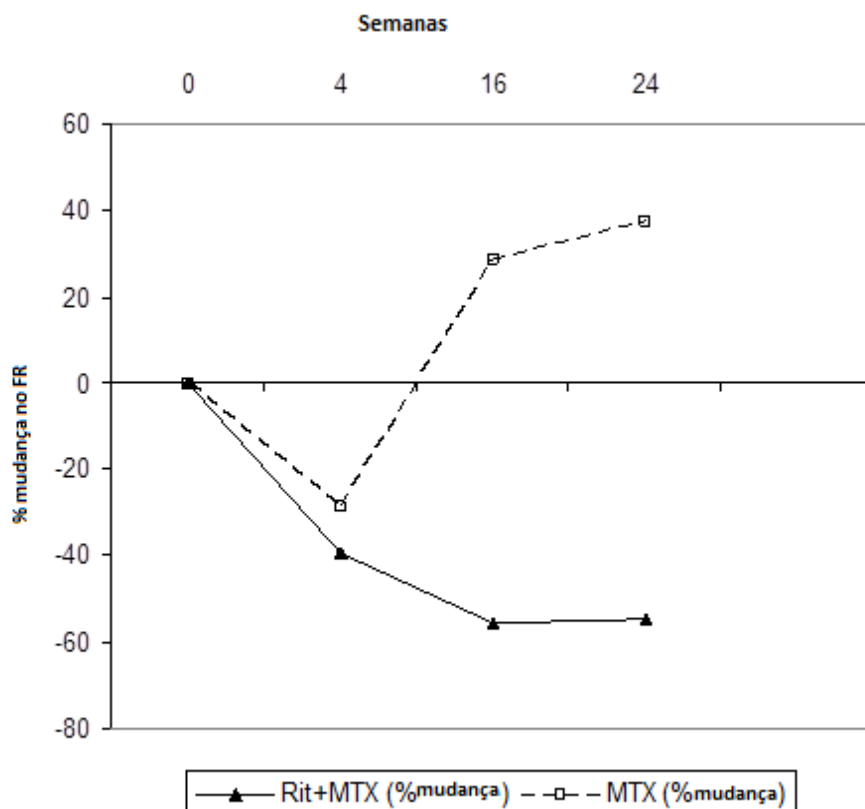
Na semana 24, em todos os três estudos, a proporção de pacientes que apresentaram melhora clinicamente relevante no HAQ-DI (definido como uma diminuição no escore total > 0,25) foi maior nos pacientes tratados com rituximabe que entre os pacientes que receberam metotrexato em monoterapia.

### Avaliações laboratoriais

Cerca de 10% dos pacientes com AR apresentaram HACA positivo nos estudos clínicos. A emergência de HACA não se associou à piora clínica ou a maior risco de reações infusionais na maioria dos pacientes. A presença de HACA pode estar associada à piora das reações à infusão ou alérgicas após a segunda infusão de cursos subsequentes. Raramente observou-se falha na depleção de células B após cursos adicionais do tratamento.

Em pacientes com fator reumatoide positivo (FR+), observou-se diminuições acentuadas nas concentrações do FR, após tratamento com rituximabe, nos três estudos (intervalo de 45% - 64%, figura 1).

**Figura 1. Mudança percentual na concentração do FR ao longo do tempo no estudo 1 (população ITT, pacientes FR+)**



No geral, as concentrações plasmáticas totais de imunoglobulina (Ig) e o número total de linfócitos e leucócitos permaneceram dentro dos limites de normalidade após tratamento com **MabThera**<sup>®</sup>, com exceção de queda transitória de leucócitos nas primeiras quatro semanas após o tratamento. Títulos IgG específicos para caxumba, rubéola, varicela, toxoide tetânico, *influenza* e *streptococcus pneumoniae* permaneceram estáveis nas 24 semanas após exposição a **MabThera**<sup>®</sup> em pacientes com AR.

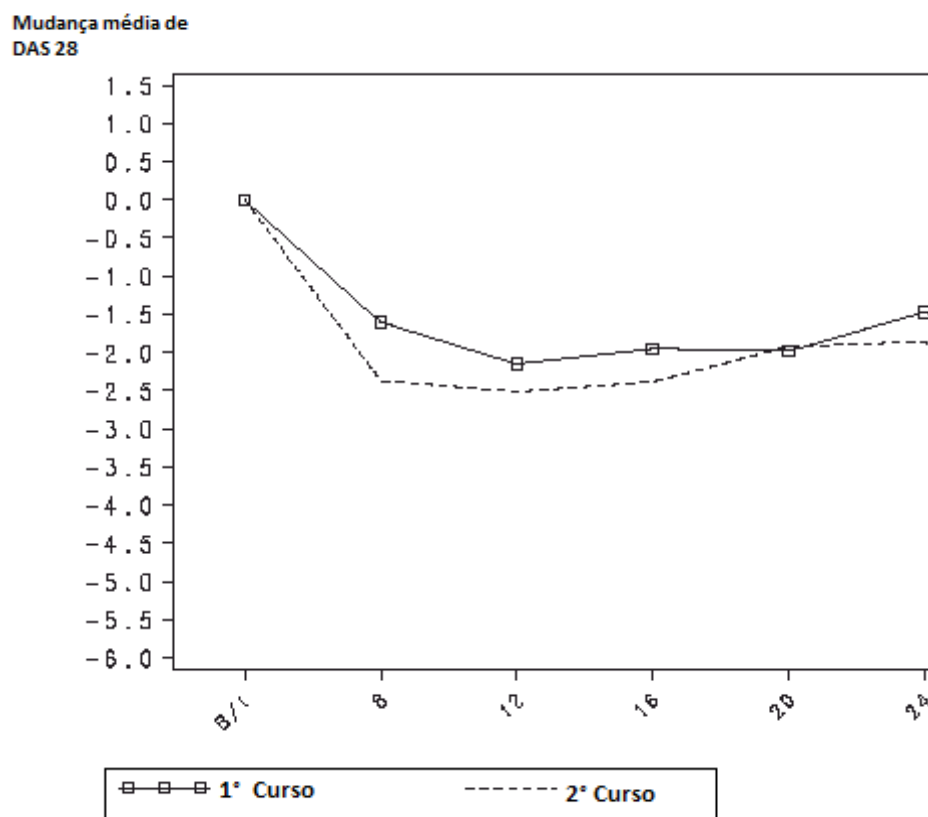
Os efeitos do rituximabe nos diversos biomarcadores foram avaliados em um subestudo que avaliou o impacto de um único curso de rituximabe nos níveis dos marcadores bioquímicos, incluindo marcadores de inflamação (interleucina 6, proteína C reativa, amiloide sérico A, proteína S100 isotipos A8 e A9), autoanticorpos (FR e anti-CCP) e marcadores de remodelação óssea [osteocalcina e peptídeo terminal procolágeno 1 N (P1NP)]. O tratamento com rituximabe, em monoterapia ou em combinação com MTX ou ciclofosfamida, reduziu significativamente os níveis dos marcadores inflamatórios *versus* MTX em monoterapia nas primeiras 24 semanas. Os níveis dos marcadores de renovação óssea, osteocalcina e P1NP aumentaram significativamente nos grupos rituximabe, em comparação aos grupos de MTX.

#### **Retratamento**

Após a conclusão do período do estudo duplo-cego, comparativo, de 24 semanas, os pacientes receberam permissão para se inscreverem em um estudo aberto, de longo prazo, de acompanhamento. Os pacientes receberam séries

subsequentes de **MabThera**<sup>®</sup>, de acordo com a avaliação da atividade da doença pelo médico, independentemente da contagem de linfócitos B periféricos. O tempo de intervalo entre os cursos de tratamento foi variável, com a maioria dos pacientes recebendo terapia adicional de 6 - 12 meses após o curso inicial. Alguns pacientes necessitaram de retratamento com menor frequência. A resposta ao curso adicional foi de magnitude similar à do curso de tratamento inicial, conforme evidencia a mudança do DAS 28, em relação ao valor basal (Figura 2).

**Figura 2. Mudança média no DAS 28 com o tempo após o primeiro e segundo cursos de tratamento (população anti-TNF prévia)**



#### Estudo de taxa de infusão de 120 minutos (ML25641)

Em um estudo clínico multicêntrico, aberto, de um único braço, 351 pacientes com artrite reumatoide ativa, moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada a pelo menos um inibidor de TNF e estavam recebendo MTX, iriam receber dois cursos de tratamento de **MabThera**<sup>®</sup>. Pacientes virgens de tratamento com **MabThera**<sup>®</sup> (n = 306) e aqueles que tinham recebido 1 ou 2 cursos anteriores de rituximabe (n = 45), 6 – 9 meses antes do basal, eram elegíveis a participarem do estudo.

Os pacientes receberam dois cursos de tratamento com **MabThera**<sup>®</sup> (2 x 1000 mg) + MTX, sendo o primeiro curso administrado no Dia 1 e Dia 15 e o segundo curso, 6 meses depois, nos dias 168 e 182. A primeira infusão do primeiro curso (Dia 1) foi administrada ao longo de um período de 4,25h. A segunda infusão do primeiro curso (Dia 15) e ambas as infusões do segundo curso (Dia 168 e Dia 182) foram administradas ao longo de 120 minutos. Qualquer paciente que apresentasse uma reação grave relacionada à infusão em qualquer infusão era retirado do estudo.

O objetivo primário do estudo foi avaliar a segurança de se administrar a segunda infusão do primeiro curso de **MabThera**<sup>®</sup>, ao longo de 120 minutos.

A incidência de reações relacionadas à infusão no Dia 15 foi 6,5 % (IC 95% [4,1% - 9,7%]), consistente com a taxa observada historicamente. Não foram observadas reações graves relacionadas à infusão. Os dados observados para as infusões no Dia 168 e Dia 182 (infusão de 120 minutos) demonstraram uma baixa incidência de reações relacionadas



à infusão, similares a taxa observada historicamente, sem ocorrência de reações graves relacionadas à infusão (vide item “Reações adversas - Experiência originada dos estudos clínicos em artrite reumatoide”).

### 5. Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener – GPA) e poliangiite microscópica (PAM)

Um total de 197 pacientes com granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener – GPA) e poliangiite microscópica (PAM) ativas graves foi incluído e tratado em um estudo de não inferioridade, multicêntrico, ativo controlado, randomizado e duplo-cego. Os pacientes tinham 15 anos ou mais e diagnóstico de Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener) ativa grave (75% dos pacientes) ou Poliangiite Microscópica (PAM) ativa grave (24% dos pacientes), de acordo com o critério da Conferência do Consenso de *Chapel Hill* (1% dos pacientes tinha tipo de GPA e PAM desconhecido).

Os pacientes foram randomizados em uma taxa de 1:1 para receber ciclofosfamida oral diária (2 mg/kg/dia) por 3 - 6 meses, seguida de azatioprina ou **MabThera**<sup>®</sup> (375 mg/m<sup>2</sup>), uma vez por semana, por quatro semanas. Os pacientes de ambos os braços receberam 1.000 mg de metilprednisolona em pulsoterapia intravenosa (IV) (ou outro glicocorticoide dose equivalente) por dia, por um a três dias, seguida de prednisona oral (1 mg/kg/dia, não excedendo 80 mg/dia). A retirada da prednisona deveria estar completa em seis meses a partir do início do tratamento do estudo.

A medida do resultado primário foi a remissão completa em seis meses, definida como escore de Atividade de Vasculite de *Birmingham* para Granulomatose de Wegener (BVAS/WG) igual a zero, sem estar em uso de terapia com glicocorticoide. A margem de não inferioridade pré-especificada para a diferença de tratamento foi de 20%. O estudo demonstrou não inferioridade de **MabThera**<sup>®</sup> em relação à ciclofosfamida para a remissão completa em seis meses (Tabela 13). Adicionalmente, a taxa de remissão completa no braço de **MabThera**<sup>®</sup> foi significativamente maior que a taxa de remissão completa estimada em pacientes com GPA e PAM graves não tratados ou tratados apenas com glicocorticoides, baseado em dados de controle histórico.

A eficácia foi observada tanto nos pacientes com GPA e PAM recentemente diagnosticados como nos pacientes com doença recidivada.

**Tabela 13. Porcentagem de pacientes que tiveram remissão completa em seis meses (população com intenção de tratamento)**

	<b>MabThera<sup>®</sup></b> (n = 99)	<b>Ciclofosfamida</b> (n = 98)	<b>Diferença de tratamento</b> ( <b>MabThera<sup>®</sup></b> – <b>Ciclofosfamida</b> )
Taxa	63,6%	53,1%	10,6%
IC 95,1% <sup>b</sup>	(54,1%, 73,2%)	(43,1%, 63,0%)	(-3,2%, 24,3%) <sup>a</sup>

IC = intervalo de confiança.

<sup>a</sup> Não inferioridade foi demonstrada, uma vez que o menor limite (-3,2%) foi maior que a margem de não inferioridade predeterminada (-20%).

<sup>b</sup> O nível de confiança de 95,1% reflete um alfa adicional de 0,001 a ser considerado em uma análise de eficácia interina.

### Referências bibliográficas

- Weaver R., Shen CD., Grillo-Lopez AJ. Pivotal phase III multi-center study to evaluate the safety and efficacy of once weekly times four dosing of IDEC-C2B8 (IDEC-102) in patients with relapsed low-grade or follicular B-cell lymphoma. Protocol IDEC-102-05. IDEC Clinical Study Report 102-01-04, January 15, 1997.
- McLaughlin P., Grillo-Lopez AJ., Link BK., et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2825-2833.
- Weaver R., Eldredge E., Alkuzweny B. Integrated summary of efficacy and safety of rituximab, September 27, 1999. Section 3.C.4. Claimed Effect, Response Rate/Time to Progression IDEC Pharmaceuticals Corporation, Rituxan<sup>®</sup> Biologic License Application Supplement, October 19, 1999.
- Deardorff J. Clinical Study Report 102-01-06. A phase II multi-center study to evaluate the safety and efficacy of once weekly times eight dosing of rituximab (Rituxan<sup>™</sup>, IDEC-C2B8) in patients with relapsed low-grade or follicular B-cell lymphoma, December 23, 1997.
- Piro LD., White CA., Grillo-Lopez AJ., et al. Extended rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*, 2000; 10: 655-661

6. Weaver R., Eldredge E., Alkuzweny B. Integrated summary of efficacy and safety of rituximab, September 27, 1999. Section 3.A.4. Claimed effect, response rate/time to progression IDEC Pharmaceuticals Corporation, Rituxan® Biologic License Application Supplement, October 19, 1999.
7. Weaver R., Eldredge E., Alkuzweny B. Integrated Summary of Efficacy and Safety of Rituximab, September 27, 1999. Section 3.B.3. Claimed Effect, Response Rate/Time to Progression IDEC Pharmaceuticals Corporation, Rituxan® Biologic License Application Supplement, October 19, 1999.
8. Weaver R. Clinical Study Report 102-01-10. Phase II multi-center study to evaluate the safety and efficacy of once weekly times four dosing of Rituxan® (IDEC-102) in selected patients with low-grade or follicular B-cell lymphoma (re-treatment), Protocol IDEC-102-08-R, March 22, 1999.
9. Davis TA., Grillo-Lopez AJ., White CA., et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3135-3143.
10. Uduehi A., et al. Clinical Safety Study Report Protocol M39021. An OL, randomized, MC, phase III trial comparing CVP and MabThera/Rituxan to standard CVP chemotherapy, in patients with previously untreated CD20 positive follicular lymphoma (Stage III-IV). Research Report 1010371, December 22, 2003.
11. Strausak D. et al. Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (MabThera) in remission induction and maintenance treatment of relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: a phase III randomized clinical trial – Intergroup Collaborative Study (EORTC 20981). Research Report No. 1016350, December, 2005.
12. MabThera/Rituxan (rituximab). Applicant's consolidated response to issues.
13. Butcher RD. Final clinical study report – Protocol LNH-98-5 / BO 16368. Randomized trial comparing CHOP with CHOP + Rituximab in elderly patients with previously untreated large B-cell lymphoma – A Study from the GELA. Research Report 1006234, February, 2003.
14. Strausak D., et al. Clinical Study Report – 5-year survival update for study BO16368 / LNH98-5 (GELA). A randomized trial comparing CHOP with CHOP + rituximab in elderly patients with previously untreated large B-cell lymphoma. Research Report No. 1016792, December, 2004.
15. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW *et al* (REFLEX Trial Group). Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy – Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial Evaluating Primary Efficacy and Safety at Twenty-Four Weeks. *Arthritis & Rheumatism* 2006;54(9): 2793-2806.
16. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, *et al* (DANCER Study Group). The Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Treatment – Results of a Phase IIb Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial. *Arthritis & Rheumatism* 2006;54(5):1390-1400.
17. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J *et al*. Efficacy of B-Cell-Targeted Therapy With Rituximab in Patients With Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine* 2004, 350(25): 2572-2581.
18. Herold M et al. Rituximab Added to First-Line Mitoxantrone, Chlorambucil and Prednisolone Chemotherapy followed by Interferon Maintenance Prolongs Survival in Patients with Advanced Follicular Lymphoma: An East German Study Group Haematology and Oncology Study, *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(15); epub April .9 (CDS Vs 6).
19. 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*, 1 Dec 2005, vol 106 (12), 3725-32 (CDS Vs 6).
20. Foussard C et al. Update of the FL2000 randomized trial combining rituximab to CHVP-Interferon in follicular lymphoma (FL) patients (pts). *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 7508 (CDS Vs 6).
21. Clinical Study Report – Third Annual Update, Protocol M39021 – An open-label, randomized, multi-center study comparing standard cyclophosphamide, vincristine, prednisolone (CVP) chemotherapy with rituximab plus CVP (R-CVP) in patients with previously untreated CD 20-positive follicular lymphoma (stage III – IV). (CDS Vs 6).
22. Strausak D. et al. Clinical Study Report Update - Protocol EORTC 20981 (M39022)- Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (MabThera®) in remission induction and maintenance treatment of relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: a phase III randomized clinical trial – Intergroup Collaborative Study. Research Report 1026435, October 2007. (CDS Vs 8.0).
23. Clinical Study Report – Protocol MO18264 (PRIMA): A multicentre, phase III, open-label, randomized study in patients with advanced follicular lymphoma evaluating the benefit of maintenance therapy with rituximab after induction of response with chemotherapy plus rituximab in comparison with no maintenance therapy. February 2010. (CDS Vs 14.0).
24. Bourson A. et al. DRAFT Clinical Study Report – Protocol ML17102: Phase III trial of combined immunochemotherapy with Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FC-R) versus chemotherapy with Fludarabine and Cyclophosphamide (FC) alone in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia CLL-8/ML17102 Protocol of the GCLLSG Research Report No 1028135, July 2008. (CDS Vs 9.0).

25. Byrd JC et al. Long term results of the fludarabine, cyclophosphamide and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2003; 101 (1), 6-14 (CDS Vs 9.0).
26. Faderl et al. Update of Experience with Fludarabine, Cyclophosphamide, Mitoxantrone Plus Rituximab in Frontline Therapy for CLL. *Blood* 2007; 110 (11), abstract#627 (CDS Vs 9.0).
27. Kay et al. Combination immuno-chemotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated CLL. *Blood* 2007; 109 (2), 405-411 (CDS Vs 9.0).
28. Hillmen P. NCRI CLL201 Trial: A Randomized Phase II Trial of Fludarabine, Cyclophosphamide and Mitoxantrone with or without Rituximab in Previously Treated CLL. *Blood* 2007; 110 (11), abstract#752 (CDS Vs 9.0).
29. Lamanna et al. Pentostatin, Cyclophosphamide, Rituximab, and Mitoxantrone: A New Highly Active Regimen for Patients with CLL Previously Treated with PCR or FCR. *Blood* 2007; 110 (11), abstract #3115 (CDS Vs 9.0).
30. Robak et al. Rituximab plus cladribine with or without cyclophosphamide in patients with relapsed or refractory CLL. *European Journal of Haematology* 2007; 79, 107-113. (CDS Vs 9.0).
31. Fischer et al. Bendamustine in Combination with Rituximab for Patients with Relapsed CLL: A Multicentre Phase II Trial of the GCLLSG. *Blood* 2007; 110 (11), abstract#3106 (CDS Vs 9.0).
32. Eichhorst et al. CHOP Plus Rituximab in Fludarabine Refractory CLL or CLL with Autoimmune Hemolytic Anaemia or Richter's Transformation: First Interim Analysis of a Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood* 2005; 106, abstract#2126 (CDS Vs 9.0).
33. Ramage L. Clinical Study Report - Protocol BO17072 (REACH): An open-label, multicenter, randomized, comparative phase III study to evaluate the efficacy and safety of rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide (R-FC) versus fludarabine and cyclophosphamide alone (FC) in previously treated patients with CD20 positive B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL). Research Report No.1031118, January 2009 (CDS Vs 11.0).
34. Clinical Study Report – Rituximab- First Annual Update, Protocol ML17102. Research Report No.1041350.
35. Clinical Study Report Addendum – Protocol WA17042/IDEC102-20: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rituximab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who had an inadequate response to anti-TNF therapies: radiographic findings at 2 years. August 2008. (CDS Vs 12.0).
36. Clinical Study Report – CSR ITN021AI - Rituximab Therapy for the Induction of Remission and Tolerance in ANCA-Associated Vasculitis. September 2010. (CDS Vs 15.0)
37. Integrated Summary of Efficacy - Rituximab in AAV. September 2010. (CDS Vs 15.0)
38. Update Clinical Study Report – Protocol MO18264 – A Multicenter, Phase III, Open-Label, Randomized Study in Patients with Advanced Follicular Lymphoma Evaluating the Benefit of Maintenance Therapy with Rituximab after Induction of Response with Chemotherapy plus Rituximab in Comparison with No Maintenance Therapy – Report N0 1057423 – October 2013 (CDS Vs 25.0).
39. Clinical Study Report – Protocol ML25641 – A Multicenter, Open-Label, Single Arm Study to Evaluate the Safety of Administering Rituximab At a More Rapid Infusion Rate in Patients With Rheumatoid Arthritis – September 2013 (CDS Vs 25.0).
40. CTD 2.7.3. Summary of Clinical Efficacy (Research Report 1033086, dated April 2009.) (CDS Vs 12.0).

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

**Mabthera**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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. Os estudos *in vitro* demonstraram que **MabThera**<sup>®</sup> 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 diminuiu até níveis inferiores aos normais, depois da primeira dose de **MabThera**<sup>®</sup>. 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”).

Em pacientes com AR, a duração da depleção de células B periféricas foi variável. A maioria dos pacientes recebeu tratamento adicional antes da completa repopulação de células B. Uma proporção pequena de pacientes teve depleção de células B periféricas prolongada, com duração de dois anos ou mais, após a sua última dose de **MabThera**<sup>®</sup>.

Em pacientes com GPA e PAM, as células sanguíneas periféricas B CD19 foram depletadas para menos que 10 células/ $\mu$ L após as duas primeiras infusões de rituximabe e se mantiveram nesse nível na maioria dos pacientes até o sexto mês.

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 antiquméricos humanos (HACA), 1,1% (4 pacientes) era positivo.

### **Farmacocinética**

#### **Linfoma não Hodgkin (LNH)**

Baseadas em uma análise farmacocinética populacional, que incluiu 298 pacientes com LNH que receberam infusões únicas ou múltiplas de rituximabe como único agente ou em combinação com quimioterapia CHOP, as estimativas populacionais típicas de depuração inespecífica (CL1), depuração específica (CL2) provavelmente com a participação das células B ou carga tumoral e volume de compartimento central de distribuição (V1) foram 0,14 L/dia, 0,59 L/dia e 2,7 L, respectivamente. A meia-vida estimada de eliminação terminal mediana de rituximabe foi de 22 dias (de 6,1 a 52 dias). O número basal de células CD19 positivas e o tamanho das lesões tumorais mensuráveis contribuíram para a variabilidade em CL2 de rituximabe em 161 pacientes que receberam 375 mg/m<sup>2</sup> em infusão IV, em quatro doses semanais. Os pacientes com número mais elevado de células CD19 positivas ou lesões tumorais maiores apresentaram CL2 mais elevado. No entanto, continuou existindo um grande componente de variabilidade interindividual para CL2, após correção para o número de células CD19 positivas e o tamanho da lesão tumoral. O V1 variou de acordo com a superfície de área corpórea (SAC) e terapia CHOP. Essa variabilidade em V1 (27,1% e 19,0%), influenciada pela a variabilidade da SAC (1,53 a 2,32 m<sup>2</sup>) e pela terapia concomitante com CHOP, respectivamente, foi relativamente pequena. Idade, gênero, raça, e a condição de desempenho da OMS não tiveram efeito na farmacocinética de rituximabe. Essa análise sugere que o ajuste da dose de rituximabe de acordo com qualquer uma das covariáveis testadas não deve resultar em redução significativa da variabilidade da farmacocinética.

Rituximabe, na dose de 375 mg/m<sup>2</sup>, foi administrado em infusão IV, uma vez por semana, até o total de quatro doses, a 203 pacientes com LNH previamente não expostos a rituximabe. A C<sub>máx</sub> média após a quarta infusão foi 486  $\mu$ g/mL (de 77,5 a 996,6  $\mu$ g/mL). As concentrações de pico e vale de rituximabe foram inversamente proporcionais ao número basal de células B CD19 positivas circulantes e carga de doença. A média dos níveis séricos no estado de equilíbrio (*steady-state*) foi mais alta nos respondedores que nos não respondedores. Os níveis séricos foram mais altos em pacientes com *International Working Formulation* (IWF) subtipos B, C e D, quando comparados com aqueles subtipos A.

**MabThera**<sup>®</sup> foi detectável no soro de pacientes, de três a seis meses após a conclusão do último tratamento.

Rituximabe, na dose de 375 mg/m<sup>2</sup>, foi administrado como infusão IV, uma vez por semana, até o total de oito doses, a 37 pacientes com LNH. A média de C<sub>máx</sub> aumentou sucessivamente após cada infusão, variando de 243  $\mu$ g/mL (de 16 - 582  $\mu$ g/mL) em média depois da primeira infusão até 550  $\mu$ g/mL (de 171 - 1.177  $\mu$ g/mL) após a oitava.

O perfil farmacocinético de rituximabe, quando administrado em seis infusões de 375 mg/m<sup>2</sup> associado a seis ciclos de quimioterapia de CHOP, foi similar àquele observado com rituximabe em monoterapia.

#### **Leucemia linfoide crônica (LLC)**

Rituximabe foi administrado em infusão IV no primeiro ciclo na dose de 375 mg/m<sup>2</sup>, do segundo ao sexto ciclo, a dose foi aumentada para 500 mg/m<sup>2</sup>, em combinação com fludarabina e ciclofosfamida, em pacientes com LLC. O C<sub>máx</sub> (N = 15) foi de 408 µg/mL (variação, 97 - 764 µg/mL) após a quinta infusão com 500 mg/m<sup>2</sup>.

### **Artrite reumatoide (AR)**

Após duas infusões IV de rituximabe, de 1.000 mg cada, com intervalo de duas semanas, a meia-vida terminal média foi de 20,8 dias (8,58 a 35,9 dias), a depuração sistêmica média foi de 0,23 L/dia (0,091 a 0,67 L/dia), e o volume de distribuição médio no estado de equilíbrio foi de 4,6 L (1,7 a 7,51 L). A análise farmacocinética populacional revelou valores médios similares para a depuração sistêmica e a meia-vida, 0,26 L/dia e 20,4 dias, respectivamente. Superfície corpórea e gênero foram as covariáveis mais significativas para explicar a variabilidade interindividual nos parâmetros farmacocinéticos. Após ajuste para a superfície corpórea, indivíduos do sexo masculino tiveram volume de distribuição maior e depuração mais rápida que indivíduos do sexo feminino. As diferenças farmacocinéticas relacionadas ao gênero não foram clinicamente relevantes, e o ajuste de dose não é necessário.

A farmacocinética de rituximabe foi avaliada após duas doses IV, de 500 e 1.000 mg, nos dias 1 e 15, em quatro estudos. Em todos os estudos, a farmacocinética foi proporcional à dose, dentro do intervalo de doses limitado em que foi estudado. C<sub>máx</sub> média de rituximabe sérico depois da primeira infusão variou de 157 a 171 µg/mL para a dose de 2 x 500 mg e de 298 a 341 µg/mL para a dose de 2 x 1.000 mg. Com a segunda infusão, a média de C<sub>máx</sub> variou de 183 a 198 µg/mL para a dose de 2 x 500 mg e de 355 a 404 µg/mL para a dose de 2 x 1.000 mg. A meia-vida de eliminação terminal média variou de 15 a 16,5 dias para a dose de 2 x 500 mg e de 17 a 21 dias para a dose de 2 x 1.000 mg. A média de C<sub>máx</sub> foi 16% a 19% maior depois da segunda infusão, em comparação com a primeira infusão para as duas doses.

A farmacocinética de rituximabe foi avaliada depois de duas doses IV, de 500 e 1.000 mg, no segundo curso de tratamento. C<sub>máx</sub> média após primeira infusão: 170 a 175 µg/mL, para 2 x 500 mg, e 317 a 370 µg/mL, para 2 x 1.000 mg. C<sub>máx</sub> após segunda infusão: 207 µg/mL, para 2 x 500 mg, e 377 a 386 µg/mL, para 2 x 1.000 mg. Meia-vida de eliminação terminal média após a segunda infusão do segundo curso de tratamento: 19 dias, para 2 x 500 mg, e de 21 a 22 dias, para 2 x 1.000 mg. Os parâmetros PK para rituximabe foram comparáveis nas duas séries de tratamento.

Os parâmetros farmacocinéticos da população TNF-IR, depois do mesmo esquema de administração (2 x 1.000 mg IV, com duas semanas de intervalo), foram similares, com média de concentração plasmática máxima de 369 µg/mL e meia-vida terminal média de 19,2 dias.

### **Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener – GPA) e poliangiite microscópica (PAM)**

Com base na análise dos dados de farmacocinética populacional de 97 pacientes com GPA e PAM, que receberam 375 mg/m<sup>2</sup> de rituximabe, uma vez por semana, em quatro doses, a mediana da meia-vida de eliminação terminal estimada foi de 23 dias (variação de 9 a 49 dias). A média de depuração e do volume de distribuição de rituximabe foi 0,313 L/dia (variação de 0,116 a 0,726 L/dia) e 4,50 L (variação de 2,25 a 7,39 L), respectivamente. Os parâmetros farmacocinéticos de rituximabe em pacientes com GPA e PAM parecem similares aos observados nos pacientes com AR (vide seção anterior).

### **Farmacocinética em populações especiais**

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

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**MabThera**<sup>®</sup> é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao 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 deve ser claramente registrado (ou declarado) no prontuário médico do paciente.

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

### **Pacientes com linfoma não Hodgkin (LNH) e leucemia linfóide crônica (LLC)**

#### **Reações relacionadas à infusão**

Reações referentes à infusão de **MabThera**<sup>®</sup> 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. Foram relatadas reações graves relacionadas à infusão, com evolução fatal, durante o uso pós-comercialização. As reações graves relacionadas à infusão geralmente manifestam-se dentro de 30 minutos a duas horas após o início da primeira infusão de **MabThera**<sup>®</sup>, 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 (por exemplo, pacientes com LLC e linfoma de células do manto). 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 acetaminofeno. Tratamento adicional com solução salina ou broncodilatadores IV 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 pôde fazer o tratamento completo com **MabThera**<sup>®</sup>. 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, como pacientes com LLC e linfoma de células do manto, que podem apresentar maior risco de reações graves relacionadas à infusão, devem ser tratados com extrema precaução. Eles devem ser monitorados intensivamente durante a primeira infusão. Deve-se considerar iniciar a primeira infusão com 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  $> 25 \times 10^9/L$ .

#### **Reações de hipersensibilidade / anafilaxia**

Reação anafilática e outras reações de hipersensibilidade foram relatadas após a administração intravenosa de proteínas aos pacientes. Epinefrina, anti-histamínicos e glicocorticoides devem estar disponíveis para uso imediato na eventualidade de uma reação de hipersensibilidade a **MabThera**<sup>®</sup>.

#### **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 maior 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 infusão interrompida imediatamente (vide item “Posologia e modo de usar”) e devem receber tratamento sintomático agressivo.

#### **Lise tumoral rápida**

**MabThera**<sup>®</sup> faz a mediação da lise tumoral rápida de células benignas e malignas CD20 positivas. Sinais e sintomas compatíveis com a síndrome da lise tumoral (hiperuricemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiência renal aguda e LDH elevada) foram relatados em pacientes com grande número de linfócitos malignos circulantes após a primeira infusão de **MabThera**<sup>®</sup>. 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 número alto ( $> 25 \times 10^9/L$ ) de células malignas circulantes, tais como pacientes com LLC e linfoma de células do manto). Os pacientes com risco de desenvolver lise tumoral rápida devem ser acompanhados atentamente, e 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**<sup>®</sup> foi administrada em conjunto com a terapia profilática apenas em um número limitado de casos.

#### **Cardiovascular**

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

### **Monitoramento de contagem de células sanguíneas**

Embora **MabThera**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> foi usado 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, incluindo contagem de plaquetas, durante a monoterapia com **MabThera**<sup>®</sup>. Quando **MabThera**<sup>®</sup> é administrado em combinação com quimioterapia CHOP ou CVP, hemograma completo regular deve ser realizado de acordo com a prática clínica habitual.

### **Infecções**

O tratamento com **MabThera**<sup>®</sup> não deve ser iniciado em pacientes com infecções graves ativas.

### **Infecção por vírus da hepatite B**

Casos de reativação de hepatite B, incluindo relatos de hepatite fulminante, alguns dos quais fatais, foram observados em indivíduos que receberam **MabThera**<sup>®</sup>, 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**<sup>®</sup>. 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**<sup>®</sup>. 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**<sup>®</sup> em LNH e LLC (vide itens “Reações adversas” e “Reações Adversas – Experiência pós-comercialização”). A maioria dos pacientes havia recebido **MabThera**<sup>®</sup> em combinação com quimioterapia ou como parte de um transplante de células-tronco hematopoiéticas. Médicos que tratam pacientes com LNH ou LLC 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, alguns com resultado fatal (vide item “Reações Adversas – Experiência pós-comercialização”). Caso tais reações ocorram com suspeita de estar relacionado com **MabThera**<sup>®</sup>, o tratamento deve ser descontinuado permanentemente.

### **Imunização**

A segurança de imunização com vacinas de vírus vivos, após tratamento com **MabThera**<sup>®</sup>, não foi estudada. Portanto, a vacinação com vírus vivos não é recomendada durante a terapia com **MabThera**<sup>®</sup> ou enquanto houver depleção periférica de células B.

Pacientes tratados com **MabThera**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup>.

## **Pacientes com artrite reumatoide (AR) e granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener – GPA) e poliangiite microscópica (PAM)**

A eficácia e a segurança de **MabThera**<sup>®</sup> para o tratamento de doenças autoimunes, com exceção da AR, granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica não foram estabelecidas.

### **Reações relacionadas à infusão**

**MabThera**<sup>®</sup> pode desencadear reações relacionadas à infusão que podem ser relacionadas à liberação de citocinas e / ou outros mediadores químicos. Pré-medicação, consistindo de analgésico / antipirético e anti-histamínico, deverá ser sempre administrada antes de cada infusão de **MabThera**<sup>®</sup>. Para pacientes com AR, glicocorticoide também deve ser administrado antes de cada infusão de **MabThera**<sup>®</sup>, para diminuir a incidência e a severidade das reações relacionadas à infusão (vide item “Posologia e modo de usar” e “Reações adversas”).

A maioria das reações relacionadas à infusão relatadas em estudos clínicos em pacientes com AR foi de intensidade leve a moderada. Reações relacionadas à infusão graves com resultados fatais foram relatadas no período de pós-comercialização (vide item “Reações adversas - Experiência pós-comercialização”). Deve-se realizar monitoramento estrito de pacientes com condições cardíacas preexistentes e daqueles que apresentaram reações adversas cardiopulmonares anteriormente. Sintomas mais comuns: cefaleia, prurido, irritação de garganta, rubor, erupção cutânea, urticária, hipertensão e pirexia. No geral, a proporção de pacientes que apresentou alguma reação à infusão foi maior depois da primeira infusão de qualquer curso de tratamento que após a segunda infusão. Infusões subsequentes foram mais bem toleradas que a infusão inicial. Menos de 1% dos pacientes apresentou reações relacionadas à infusão graves (a maioria durante a primeira infusão do primeiro curso - Vide item “Reações Adversas”). As reações foram geralmente reversíveis após redução da velocidade ou interrupção da infusão e com a administração de antipirético, anti-histamínico e, ocasionalmente, oxigênio, solução salina, broncodilatadores ou glicocorticoides conforme necessário. Dependendo da gravidade da reação relacionada à infusão e da intervenção necessária, descontinuar **MabThera**<sup>®</sup> temporária ou permanentemente. Na maioria dos casos, a infusão pode ser reiniciada com 50% de redução da velocidade (exemplo, de 100 mg/h para 50 mg/h), quando os sintomas estiverem completamente resolvidos.

Reações relacionadas à infusão em pacientes com GPA e PAM foram semelhantes às aquelas observadas para pacientes com AR em estudos clínicos (vide item “Reações adversas – Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica). Para pacientes com GPA e PAM, **MabThera**<sup>®</sup> foi administrado em combinação com altas doses de glicocorticoides (vide item “Posologia e modo de usar”), que podem reduzir a incidência e gravidade desses eventos (vide informações anteriores para indicação de AR).

### **Reações de hipersensibilidade / Anafilaxia**

Reações anafiláticas e outras reações de hipersensibilidade foram relatadas após administração intravenosa de proteínas aos pacientes. Epinefrina, anti-histamínicos e glicocorticoides devem estar disponíveis para tratamento imediato de reações de hipersensibilidade no evento de reação alérgica durante a administração de **MabThera**<sup>®</sup>.

### **Cardiovascular**

Considere a suspensão da medicação anti-hipertensiva 12 horas antes da infusão de **MabThera**<sup>®</sup>, pois pode ocorrer hipotensão durante a infusão.

Angina *pectoris*, arritmias cardíacas (*flutter* e fibrilação atrial), insuficiência cardíaca ou infarto do miocárdio ocorreram em pacientes tratados com **MabThera**<sup>®</sup>. Portanto, pacientes com história de doenças cardíacas devem ser estritamente monitorados (vide item anterior “Reações relacionadas à infusão”).

### **Infecções**

Por causa do mecanismo de ação de **MabThera**<sup>®</sup> e sabendo-se que as células B têm importante papel na manutenção da resposta imune normal, pode haver maior risco de infecção após terapia com **MabThera**<sup>®</sup> (vide item “Farmacodinâmica”), que não deve ser administrado a pacientes com infecção ativa ou imunocomprometidos (com níveis de CD4 ou CD8 muito baixos). Recomenda-se cautela ao usar **MabThera**<sup>®</sup> em pacientes com infecção recorrente ou crônica ou predispostos a infecções graves (vide item “Reações adversas”). Pacientes que desenvolverem infecção após terapia com **MabThera**<sup>®</sup> devem ser prontamente avaliados e tratados apropriadamente.

### **Infecção por vírus da hepatite B**

Casos de reativação de hepatite B, incluindo aqueles com resultado fatal, foram relatados em pacientes com AR, GPA e PAM que receberam **MabThera**<sup>®</sup>.



A triagem de hepatite B (VHB) deve ser realizada em todos os pacientes antes do início do tratamento com **MabThera**<sup>®</sup>. 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**<sup>®</sup>. 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.

### **Reações de pele**

Foram relatadas reações de pele graves, como necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson, alguns com resultado fatal (vide item “Reações Adversas – Experiência pós-comercialização”). Caso tais reações ocorram com suspeita de estarem relacionados com **MabThera**<sup>®</sup>, o tratamento deve ser descontinuado permanentemente.

### **Leucoencefalopatia multifocal progressiva**

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) fatal foi relatada em pacientes que receberam **MabThera**<sup>®</sup> para tratamento de doenças autoimunes, incluindo AR. Alguns, mas não todos os casos relatados, apresentavam fatores de risco potenciais para LMP, como doença subjacente, terapia imunossupressora de longo prazo ou quimioterapia. LMP também foi relatada em pacientes com doenças autoimunes não tratados com **MabThera**<sup>®</sup>. LMP deve ser considerada no diagnóstico diferencial em pacientes com sintomas neurológicos, e a avaliação por um neurologista deve ser considerada.

### **Imunização**

A segurança da imunização com vacinas virais vivas após a terapia com **MabThera**<sup>®</sup> não foi estudada. Portanto, a vacinação com vírus vivos não é recomendada durante a terapia com **MabThera**<sup>®</sup> ou enquanto houver depleção periférica de células B. Pacientes tratados com **MabThera**<sup>®</sup> podem receber vacinas não vivas, mas as taxas de resposta podem ser reduzidas.

Para pacientes com AR, os médicos devem rever a situação do paciente em relação às vacinas e seguir as orientações atuais de imunização, antes de iniciar a terapia com **MabThera**<sup>®</sup>. A vacinação deve estar completa ao menos quatro semanas antes da primeira administração de **MabThera**<sup>®</sup>.

Em um estudo randomizado, pacientes com AR tratados com **MabThera**<sup>®</sup> e MTX tiveram taxas de resposta comparáveis à vacina contra tétano (39% *versus* 42%), mas taxas reduzidas para vacina pneumocócica (43% *versus* 82%, a pelo menos 2 sorotipos de anticorpo pneumocócico) e neoantígeno KLH (34% *versus* 80%), quando administradas, pelo menos, seis meses após o tratamento com **MabThera**<sup>®</sup> *versus* pacientes que receberam apenas MTX. Se houver necessidade de imunização com vacinas não vivas, enquanto o paciente estiver recebendo **MabThera**<sup>®</sup>, essas devem estar completas, pelo menos, quatro semanas antes do início do curso seguinte de tratamento com **MabThera**<sup>®</sup>.

Na experiência global de **MabThera**<sup>®</sup>, a proporção de pacientes com títulos positivos de anticorpos contra *S. pneumoniae*, *influenza*, caxumba, rubéola, varicela e toxoide tetânico, após repetição do tratamento em pacientes com AR no período de um ano, foi, no geral, semelhante às proporções no início do estudo.

### **Pacientes com AR não previamente tratados com metotrexato**

**MabThera**<sup>®</sup> não é recomendado a pacientes MTX-naive, visto que uma relação favorável do risco benefício não foi estabelecida.

### **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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup>.

Estudos de toxicidade para o desenvolvimento em macacos não revelaram evidência de embriotoxicidade intrauterina, mas as crias recém-nascidas de matrizes expostas a **MabThera**<sup>®</sup> apresentavam depleção de células B na fase pós-natal. Os níveis de células B em neonatos humanos, após exposição materna a **MabThera**<sup>®</sup>, não foram estudados em 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 rituximabe durante a gravidez. Por isso, **MabThera**<sup>®</sup> não deve ser administrado a gestantes, a não ser que os eventuais benefícios superem os riscos potenciais.

#### **Uso durante a lactação**

Não se sabe se **MabThera**<sup>®</sup> é excretado no leite materno. Porém, considerando-se que as IgG maternas passam para o leite materno, **MabThera**<sup>®</sup> não deve ser administrado a mulheres lactantes.

#### **Pacientes idosos**

Os dados sugerem que a disponibilidade de **MabThera**<sup>®</sup> não se altera em função da idade. Nos estudos clínicos, os pacientes idosos não receberam doses reduzidas de **MabThera**<sup>®</sup>.

#### **Uso pediátrico**

A segurança e a eficácia de **MabThera**<sup>®</sup> em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas.

Embora **MabThera**<sup>®</sup> não esteja aprovado para uso pediátrico, hipogamaglobulinemia, em alguns casos, grave, tem sido observada em pacientes pediátricos que fizeram uso do medicamento, exigindo a administração de imunoglobulina em longo prazo como terapia de substituição. As consequências da depleção de células B em 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> possa causar *doping*.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Os dados sobre possíveis interações medicamentosas com **MabThera**<sup>®</sup> são limitados até o momento.

Em pacientes com LLC, a coadministração com rituximabe não mostrou ter efeito na farmacocinética de fludarabina ou ciclofosfamida. Além disso, não houve efeito aparente de fludarabina e ciclofosfamida sobre a farmacocinética do rituximabe.

Administração concomitante de MTX não tem efeito na farmacocinética de **MabThera**<sup>®</sup> em pacientes com AR.

**MabThera**<sup>®</sup> 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.

No programa de estudos clínicos em AR, 373 pacientes tratados com **MabThera**<sup>®</sup> receberam terapia subsequente com outros DMARDs, sendo que 240 receberam um biológico após **MabThera**<sup>®</sup>. Nesses pacientes, a taxa de infecções graves, durante o tratamento com **MabThera**<sup>®</sup> (antes de receber um biológico), foi de 6,1 por 100 pacientes/ano *versus* 4,9 por 100 pacientes/ano após tratamento subsequente com um biológico.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

**MabThera**<sup>®</sup> deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8 °C). Manter os frascos dentro do cartucho para proteger da luz.

**Após preparo, manter o medicamento entre 2 e 8 °C por no máximo 24 horas.**

Do ponto de vista microbiológico, a solução pronta para infusão deve ser usada imediatamente. Caso não seja usada imediatamente, o prazo de armazenamento e as condições pré-utilização são de responsabilidade do usuário e não devem ultrapassar 24 horas entre 2 e 8 °C.

**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.**

**MabThera®** é um líquido límpido e incolor fornecido em frascos estéreis, sem conservantes, de dose única, não pirogênicos.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**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.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**MabThera®** deve ser administrado por infusão intravenosa por meio de acesso exclusivo (a solução não deve ser misturada a outros medicamentos ou a outras soluções), em local com recursos disponíveis para ressuscitação e sob estrita supervisão de um médico experiente. Não administrar como injeção intravenosa ou em *bolus* (vide item “Instruções para manuseio”).

**Instruções para manuseio**

Retirar a quantidade necessária de **MabThera®** sob condições de assepsia e diluir para uma concentração calculada de **MabThera®** de 1 - 4 mg/mL em bolsa de infusão com solução estéril, não pirogênica de soro fisiológico a 0,9% ou de soro glicosado a 5%. Para misturar a solução, inverta a bolsa delicadamente, para evitar a formação de espuma. Medicções parenterais devem ser inspecionadas visualmente quanto à existência de partículas em suspensão ou alteração da cor antes da administração.

A solução de **MabThera®** pronta para infusão é física e quimicamente estável por 24 horas, entre 2 e 8 °C, e, subsequentemente, por até 12 horas em temperatura ambiente.

**Incompatibilidades**

Não foram observadas incompatibilidades entre **MabThera®** e as bolsas ou equipos de cloreto de polivinila ou polietileno utilizados para infusão.

**Instruções de doses especiais**

Crianças e adolescentes

A segurança e a eficácia de **MabThera®** em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Idosos

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

Pacientes obesos (apenas para as indicações de LNH, LLC e GPA/PAM)

Pacientes obesos devem ter sua dose de rituximabe calculada com base na sua área de superfície corpórea, e nenhum ajuste de dose de rituximabe adicional é necessário nessa população.

**Linfoma não Hodgkin folicular ou de grau baixo**

Pré-medicação, consistindo de analgésico / antipirético (por exemplo, paracetamol) e anti-histamínico (por exemplo, difenidramina), deverá ser sempre administrada antes de cada infusão de **MabThera®**.

Pré-medicação com glicocorticoide também deve ser administrada, especialmente se **MabThera®** não estiver sendo administrado em associação com quimioterapia que contenha esteroide.

**Tratamento inicial**

### - **Monoterapia**

A dosagem recomendada de **MabThera**<sup>®</sup> usado como monoterapia para pacientes adultos é de 375 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea, administrada como infusão intravenosa (vide item “Primeira infusão e infusões subsequentes”), uma vez por semana, por quatro semanas.

### - **Terapia combinada**

A dosagem recomendada de **MabThera**<sup>®</sup>, quando associado à quimioterapia é de 375 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea por ciclo para um total de:

- oito ciclos com R-CVP (21 dias/ciclo);
- oito ciclos com R-MCP (28 dias/ciclo);
- oito ciclos com R-CHOP (21 dias/ciclo); seis ciclos se a remissão completa for alcançada após quatro ciclos;
- seis ciclos com R-CHVP - interferona (21 dias/ciclo).

**MabThera**<sup>®</sup> deve ser administrado no dia 1 de cada ciclo de quimioterapia, após administração IV do componente glicocorticoide da quimioterapia, se pertinente.

### **Retratamento após recidiva**

Pacientes que tenham respondido inicialmente a **MabThera**<sup>®</sup> poderão ser tratados novamente com **MabThera**<sup>®</sup> na dose de 375 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea, administrado por infusão intravenosa, uma vez por semana, por quatro semanas (vide item “Resultados de eficácia, Retratamento, semanal, por quatro doses”).

### **Tratamento de manutenção**

Após resposta à terapia de indução, os pacientes não tratados previamente podem receber terapia de manutenção com **MabThera**<sup>®</sup>, na dose de 375 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea, uma vez a cada dois meses até a progressão da doença ou por período máximo de dois anos (12 infusões).

Após resposta à terapia de indução, os pacientes com recaída / refratários podem receber terapia de manutenção com **MabThera**<sup>®</sup>, na dose de 375 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea, uma vez a cada três meses, até a progressão da doença ou por período máximo de dois anos.

### **Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B**

Pré-medicação, consistindo de analgésico / antipirético (por exemplo, paracetamol) e anti-histamínico (por exemplo, difenidramina), deverá ser sempre administrada antes de cada infusão de **MabThera**<sup>®</sup>.

Pré-medicação com glicocorticoide também deve ser administrada, especialmente se **MabThera**<sup>®</sup> não estiver sendo administrado em associação com quimioterapia que contenha esteroide.

**MabThera**<sup>®</sup> deve ser usado em combinação com o esquema quimioterápico CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, prednisona e vincristina). A dose recomendada de **MabThera**<sup>®</sup> é de 375 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea, administrado no dia 1 de cada ciclo da quimioterapia, por oito ciclos. O componente glicocorticoide prednisona do esquema CHOP deve ser administrado no dia 1 antes da administração de **MabThera**<sup>®</sup>, e os outros componentes do esquema CHOP devem ser administrados após a administração de **MabThera**<sup>®</sup> (Vide item “Primeira infusão e infusões subsequentes”).

### **Leucemia linfóide crônica**

Pré-medicação, consistindo de analgésico / antipirético (por exemplo, paracetamol) e anti-histamínico (por exemplo, difenidramina), deverá ser sempre administrada antes de cada infusão de **MabThera**<sup>®</sup>.

Pré-medicação com glicocorticoide também deve ser administrada, especialmente se **MabThera**<sup>®</sup> não estiver sendo administrado em associação com quimioterapia que contenha esteroide.

Profilaxia com hidratação adequada e administração de uricostáticos, iniciando 48 horas antes do início da terapia, é recomendada a pacientes com LLC, para reduzir o risco de síndrome de lise tumoral. Para pacientes com LLC cuja contagem de linfócitos é > 25 x10<sup>9</sup> /L, é recomendado administrar prednisona / prednisolona 100 mg IV dentro de 30 minutos antes de cada infusão de **MabThera**<sup>®</sup>, para diminuir a velocidade e a gravidade das reações agudas de infusão e / ou síndrome de liberação de citocinas.

A dosagem recomendada de **MabThera**<sup>®</sup> em combinação com quimioterapia a pacientes com LLC recaída / refratária e previamente não tratados é 375 mg/m<sup>2</sup> por área de superfície corporal administrada no primeiro dia do primeiro ciclo do tratamento, seguida por 500 mg/m<sup>2</sup> por área de superfície corporal administrada no primeiro dia de cada ciclo subsequente por seis ciclos ao total (vide item “Resultados de eficácia”). A quimioterapia deve ser dada após infusão de **MabThera**<sup>®</sup>.

## **Velocidade de infusão e ajuste de dose durante o tratamento de LNH e LLC**

### **Primeira infusão**

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.

### **Infusões subsequentes**

As infusões subsequentes de **MabThera**<sup>®</sup> poderão ser iniciadas a uma velocidade de 100 mg/h, com incrementos de 100 mg/h, a cada 30 minutos, até o máximo de 400 mg/h.

### **Ajuste de dosagem durante o tratamento**

Não são recomendadas reduções de dose de **MabThera**<sup>®</sup>. Quando **MabThera**<sup>®</sup> é administrado em combinação com o esquema quimioterápico, devem ser aplicadas reduções de dose padrão para as drogas quimioterápicas.

### **Artrite reumatoide**

Pré-medicação, consistindo de analgésico / antipirético (por exemplo, paracetamol) e anti-histamínico (por exemplo, difenidramina), deverá ser sempre administrada antes de cada infusão de **MabThera**<sup>®</sup>. Pré-medicação com glicocorticoide também deve ser administrada, para diminuir a incidência e a severidade das reações à infusão.

Os pacientes com artrite reumatoide devem receber o tratamento com 100 mg de metilprednisolona IV, 30 minutos antes de cada infusão de **MabThera**<sup>®</sup> (vide item “Advertências e precauções”).

Um curso de tratamento com **MabThera**<sup>®</sup> consiste de duas infusões IV de 1.000 mg cada, com 14 dias de intervalo (Dia 1 e Dia 15).

Os pacientes podem receber cursos adicionais de tratamento, com base nos sinais e sintomas da doença. Nos estudos clínicos, nenhum paciente recebeu um segundo curso de tratamento de rituximabe nas 16 semanas após a primeira infusão do primeiro curso. O intervalo de tempo entre os cursos de tratamento foi variável, com a maioria dos pacientes recebendo terapia adicional de 6 a 12 meses após o curso de tratamento anterior. Alguns pacientes necessitaram de novo tratamento com menor frequência. A eficácia e a segurança dos cursos adicionais são comparáveis às observadas após o primeiro tratamento com **MabThera**<sup>®</sup> (vide item “Reações adversas – Experiência originada dos estudos clínicos de artrite reumatoide”).

### **Ajustes de dose durante o tratamento**

#### **- Primeira infusão**

Recomenda-se que a primeira infusão seja iniciada a 50 mg/h. Após os primeiros 30 minutos, a velocidade pode ser aumentada em incrementos de 50 mg/h, a cada 30 minutos, até o máximo de 400 mg/h. Essa taxa de infusão corresponde a um tempo de administração de 4,25 horas.

**- Segunda infusão** As infusões subsequentes podem ser iniciadas a 100 mg/h e aumentadas em incrementos de 100 mg/h, a cada 30 minutos, até o máximo de 400 mg/h. Essa taxa de infusão corresponde a um tempo de administração de 3,25 horas.

#### **- Alternativa de infusões subsequentes de 120 minutos com a concentração de 4 mg/mL em um volume de 250 mL**

Se o paciente não apresentou uma reação adversa grave relacionada à infusão, na infusão prévia administrada no esquema original, a infusão de 120 minutos pode ser realizada nas infusões subsequentes. A infusão se inicia a uma taxa de 250 mg/h durante os primeiros 30 minutos e então é aumentada para 600 mg/h pelos próximos 90 minutos. Se a infusão de 120 minutos for bem tolerada, a alternativa de infusão de 120 minutos pode ser usada nas infusões e cursos subsequentes.

Pacientes que apresentam doença cardiovascular clinicamente significativa, incluindo arritmias ou reações graves relacionadas à infusão prévias a qualquer terapia biológica anterior ou a rituximabe, não deve receber a infusão de 120 minutos.

## **Granulomatose com poliangiíte (Granulomatose de Wegener – GPA) e poliangiíte microscópica (PAM)**

Pré-medicação, consistindo de analgésico / antipirético (por exemplo, paracetamol) e anti-histamínico (por exemplo, difenidramina), deverá ser sempre administrada antes de cada infusão de **MabThera**<sup>®</sup>.

A dose recomendada de **MabThera**<sup>®</sup> para o tratamento de GPA e PAM é de 375 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea, administrada como infusão intravenosa, uma vez por semana, por quatro semanas.

A administração de metilprednisolona 1.000 mg IV por dia, por um a três dias, em combinação com **MabThera**<sup>®</sup>, é recomendada para tratar os sintomas da vasculite grave, seguida pela administração oral de prednisona 1 mg/kg/dia (não exceder 80 mg/dia e retirada o mais rapidamente possível por necessidade clínica) durante e após o tratamento com **MabThera**<sup>®</sup>.

### Primeira infusão

Recomenda-se que a 1ª infusão seja iniciada a 50 mg/h; subsequentemente, a taxa pode ser aumentada em incrementos de 50 mg/h, a cada 30 minutos, até o máximo de 400 mg/h.

### Infusões subsequentes

As infusões subsequentes podem ser iniciadas a 100 mg/h e aumentadas em incrementos de 100 mg/h, a cada 30 minutos, até o máximo de 400 mg/h.

Recomenda-se profilaxia para pneumonia por *Pneumocistis jiroveci* a pacientes com GPA e PAM, durante e após o tratamento com **MabThera**<sup>®</sup>, conforme apropriado.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Experiência advinda dos estudos clínicos em Onco-hematologia (LNH e LLC)

A frequência de reações adversas a medicamento (RAMs) relatadas com **MabThera**<sup>®</sup> 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. 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> como terapia de manutenção por até dois anos após resposta à indução inicial com CHOP, R-CHOP, R-CVP ou R-FCM (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**<sup>®</sup>.

**Tabela 14. Resumo das reações adversas ao medicamento relatadas em pacientes com linfoma folicular ou de baixo grau que receberam MabThera<sup>®</sup> em monoterapia (N = 356) ou MabThera<sup>®</sup> como tratamento de manutenção (N = 671) nos estudos clínicos**

Classe de órgãos e sistemas	Muito comum ( $\geq 10\%$ )	Comum ( $\geq 1\% - < 10\%$ )	Incomum ( $\geq 0,1\% - < 1\%$ )
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, dispnéia, 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  $\geq 3$  - critério de toxicidade comum da NCI – *National Cancer Institute*). Somente a maior frequência observada em qualquer estudo é relatada.

**MabThera® em combinação com quimioterapia em LNH e LLC**

Os eventos adversos listados na tabela a seguir são baseados em dados do braço rituximabe dos estudos clínicos controlados que ocorreram em adição aqueles 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 rituximabe em combinação com fludarabina e ciclofosfamida (R-FC) – vide item “Resultados de eficácia”.

**Tabela 15. 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 órgãos e sistemas	Muito comum (≥ 10%)	Comum (≥ 1% - < 10%)
Infecções e infestações	Bronquite	Bronquite aguda, sinusite, hepatite B*
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Neutropenia <sup>#</sup> , 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 ≥ grau 3 - critério de toxicidade comum da NCI em estudos clínicos.

Apenas a maior frequência observada em qualquer estudo foi relatada.

<sup>#</sup> 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**<sup>®</sup>, 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 de membros, hemocultura positiva e controle inadequado de diabetes *mellitus*.

O perfil de segurança para **MabThera**<sup>®</sup> em combinação com outras quimioterapias (por exemplo, MCP, CHVP-IFN) é comparável ao perfil de segurança descrito para a combinação de **MabThera**<sup>®</sup> e CVP, CHOP ou FC em populações equivalentes.

### Informações adicionais relacionadas a reações adversas graves a medicamentos selecionados

#### Reações relacionadas à infusão

Monoterapia, quatro semanas de tratamento

Sinais e sintomas sugestivos de reações relacionadas à infusão 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**<sup>®</sup>, 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)

Reações graves relacionadas à infusão ocorreram em, aproximadamente, 12% dos pacientes, durante o primeiro ciclo de tratamento com rituximabe 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, 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**<sup>®</sup> induziu à 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**<sup>®</sup>. 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**<sup>®</sup> + CHOP, a incidência global de infecções graus 2 a 4 foi de 45,5% no grupo de **MabThera**<sup>®</sup> + CHOP e de 42,3% no grupo de CHOP. As infecções fúngicas graus 2 a 4 foram mais frequentes no grupo de **MabThera**<sup>®</sup> + 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**<sup>®</sup> + 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**<sup>®</sup> + CHOP e de 51,5% no grupo de CHOP.

Em pacientes com LLC, a incidência dos graus 3 ou 4 em infecção por hepatite B (infecção primária e reativação) foi de 2% de R-FC versus 0% FC.

### **Eventos hematológicos**

Monoterapia de quatro semanas

Neutropenia grave (graus 3 / 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 graus 3 - 4 [observação 2%, **MabThera**<sup>®</sup> 5%] e neutropenia [observação 4%, **MabThera**<sup>®</sup> 10%] no braço de **MabThera**<sup>®</sup>, em comparação com o braço de observação. A incidência de trombocitopenia graus 3 - 4 [observação 1%, **MabThera**<sup>®</sup> < 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**<sup>®</sup>.

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

Durante o curso de tratamento, em estudos com **MabThera**<sup>®</sup> em combinação com quimioterapia, leucopenia grau 3 e 4 (R-CHOP 88% vs CHOP 79%, R-FC 23% vs FC 12%) e neutropenia (R-CVP 24% vs CVP 14%, R-CHOP 97% vs CHOP 88%, R-FC 30% vs FC 19% em pacientes com LLC não tratados anteriormente) foram geralmente relatadas com maior frequência, em comparação com o tratamento que utiliza quimioterapia sozinha. Entretanto, a maior incidência de neutropenia em pacientes tratados com **MabThera**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> em combinação com FC.

Não foram observadas diferenças relevantes entre os dois braços de tratamento relacionadas à anemia ou trombocitopenia graus 3 e 4. No estudo de LLC de primeira linha, anemia grau 3 / 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 graus 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 / 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 ou 4 (incluindo taquicardia ventricular e supraventricular) e angina *pectoris* durante a infusão de **MabThera**<sup>®</sup>.

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**<sup>®</sup>: 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% dos pacientes), quando comparado ao grupo de CHOP (1,5% dos pacientes). Todas essas arritmias ocorreram durante a infusão de **MabThera**<sup>®</sup> 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, incluindo insuficiência cardíaca, miocardiopatia e manifestações de doença coronariana.

Em LLC, a incidência global de distúrbios cardíacos de grau 3 ou 4 foi baixa, tanto na primeira linha do estudo (4% R-FC, 3% FC) como no estudo com recaída / refratária (4% R-FC, 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) (< 7g/L) em ambos os grupos, em observação e com **MabThera**<sup>®</sup>. No grupo em observação, os níveis medianos de IgG aumentaram subsequentemente acima do LIN, mas permaneceram constantes durante o tratamento com **MabThera**<sup>®</sup>. A proporção de pacientes com níveis de IgG abaixo do LIN foi de cerca de 60% no grupo de **MabThera**<sup>®</sup>, 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**<sup>®</sup> + 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 CHOP, que ocorreram durante o período de acompanhamento.

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

### Subpopulações

Monoterapia, quatro semanas de tratamento

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

#### Terapia em combinação

Pacientes idosos ( $\geq 65$  anos): a incidência de eventos adversos do sistema sanguíneo e linfático graus 3 / 4 foi maior nos pacientes idosos ( $\geq 65$  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**<sup>®</sup> foi similar ao percentual de pacientes relatando 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 originada dos estudos clínicos em artrite reumatoide**

O perfil de segurança de **MabThera**<sup>®</sup> em AR moderada a grave está resumido a seguir. Em toda a população exposta, > 3.000 pacientes receberam pelo menos um curso de tratamento e foram acompanhados de seis meses até > cinco anos (exposição total equivalente a 7.198 pacientes/ano). Aproximadamente 2.300 pacientes receberam dois ou mais cursos de tratamento durante o período de acompanhamento.

As reações adversas apresentadas na Tabela 16 provêm de quatro estudos clínicos multicêntricos controlados com placebo em AR. As populações que receberam **MabThera**<sup>®</sup> foram diferentes entre os estudos, variando desde pacientes com AR ativa inicial, sem uso prévio de MTX, até respondedores inadequados a MTX (MTX-IR) e a terapias anti-TNF (TNF-IR).

Os pacientes receberam duas infusões de 1.000 mg ou duas infusões de 500 mg cada de **Mabthera**<sup>®</sup>, separadas por intervalo de 14 dias, em associação a MTX (10 - 25 mg/semana) (vide item “Posologia e Modo de usar em AR”). As reações adversas da Tabela 16 ocorreram em, pelo menos, 2% dos pacientes e com diferença de pelo menos 2% *versus* o braço de controle e são apresentadas independentemente da dose. As frequências na Tabela 16 e a nota de rodapé correspondente são definidas como muito comum ( $\geq 10\%$ ), comum ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ) e incomum ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ).

**Tabela 16. RAMs em pacientes com AR dentro do período controlado dos estudos clínicos**

<b>Classe de órgãos e sistemas</b>	<b>Muito comuns</b>	<b>Comuns</b>
Infecções e infestações	Infecção de vias aéreas superiores, infecção de trato urinário	Bronquite, sinusite, gastroenterite, tinha do pé
Distúrbios do sistema imunológico / distúrbios gerais e condições local de aplicação	Reações relacionadas à infusão	* Relações relacionadas à infusão: hipertensão, náuseas, erupção, febre, prurido, urticária, irritação de garganta, onda de calor, hipotensão, rinite, tremores, taquicardia, fadiga, dor em orofaringe, edema periférico, eritema
Distúrbios metabólicos e nutricionais		Hipercolesterolemia
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Parestesia, enxaqueca, tontura, cialgia
Distúrbios de pele e tecido		Alopecia

subcutâneo		
Distúrbios psiquiátricos		Depressão, ansiedade
Distúrbios gastrintestinais		Dispepsia, diarreia, refluxo gastroesofágico, ulceração oral, dor em abdome superior
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conectivo		Artralgia / dor musculoesquelética, osteoartrite, bursite

† Essa tabela inclui todos os eventos com uma diferença de incidência de 2% ou mais para **MabThera**<sup>®</sup> versus placebo.

\* Outros eventos clinicamente significativos raramente associados à infusão: edema generalizado, broncoespasmo, sibilos, edema de laringe, edema angioneurótico, prurido generalizado, anafilaxia, reação anafilactoide.

Em toda a população exposta, o perfil de segurança foi consistente ao observado no período controlado dos estudos clínicos, sem que fosse identificada nenhuma nova reação adversa à droga.

### Múltiplos cursos

Múltiplos cursos de tratamento estão associados a perfil de eventos adversos similar ao observado após a primeira exposição. O perfil de segurança melhorou com os cursos subsequentes, com redução das reações relacionadas à infusão, exacerbações da AR e infecções, todas mais frequentes nos primeiros seis meses de tratamento.

### Informações adicionais relacionadas a reações adversas a medicamentos selecionados

#### Reações relacionadas à infusão

As reações adversas mais frequentes com **MabThera**<sup>®</sup>, nos estudos clínicos, foram reações relacionadas à infusão. Dos 3.095 pacientes tratados com **MabThera**<sup>®</sup>, 35% apresentaram, pelo menos, uma reação relacionada à infusão, sendo a maioria de grau 1 ou 2. Nos estudos clínicos, menos de 1% (14 / 3.095 pacientes) dos pacientes com AR que receberam uma infusão de **MabThera**<sup>®</sup> em qualquer dose apresentaram reações graves relacionadas à infusão. Não houve nenhuma reação relacionada à infusão grau 4 e nenhum óbito por reação relacionada à infusão nos estudos clínicos (vide item “Reações adversas – Experiência pós-comercialização”). A proporção de eventos grau 3 e de reações relacionadas à infusão que levaram à retirada diminuiu com os cursos subsequentes de tratamento e foi rara do terceiro curso em diante.

Sinais e sintomas sugestivos de reação relacionada à infusão (náusea, prurido, febre, urticária / erupção, calafrios, pirexia, tremores, espirro, edema angioneurótico, irritação da garganta, tosse e broncoespasmo, associados ou não à hipotensão ou hipertensão) foram observados em 720 / 3.095 (23%) dos pacientes após a primeira exposição a **MabThera**<sup>®</sup>. Pré-medicação com glicocorticoide IV reduziu significativamente a incidência e gravidade desses eventos.

Em um estudo desenhado para avaliar a segurança da infusão de 120 minutos de **MabThera**<sup>®</sup> em pacientes com AR, os pacientes com artrite reumatoide ativa, moderada a grave, que não apresentaram reação grave relacionada à infusão durante ou em 24 horas após a primeira infusão estudada puderam receber a infusão de 120 minutos de **MabThera**<sup>®</sup>. Os pacientes com histórico de reação grave a infusão a uma terapia biológica para AR foram excluídos do estudo. A incidência, tipo e gravidade das reações relacionadas à infusão foram consistentes com o observado historicamente. Nenhuma reação grave relacionada à infusão foi observada (vide item “Resultados de eficácia”).

#### Infecções

A porcentagem total de infecção foi de, aproximadamente, 97 por 100 pacientes/ano em pacientes tratados com **MabThera**<sup>®</sup>. As infecções foram, predominantemente, leves a moderadas e, em sua maioria, de vias aéreas superiores e do trato urinário. A porcentagem de infecções graves foi de 4 por 100 pacientes/ano, algumas das quais fatais. Além das reações adversas da Tabela 16, eventos clinicamente graves incluem pneumonia (1,9%).

#### Doenças malignas

A incidência de doenças malignas após exposição a **MabThera**<sup>®</sup>, nos estudos clínicos, (0,8 por 100 pessoas/ano) encontra-se dentro do intervalo esperado para uma população equiparada em idade e gênero.

**Experiência originada dos estudos clínicos em granulomatose com poliangiíte (Granulomatose de Wegener – GPA) e poliangiíte microscópica (PAM)**

No estudo clínico em GPA e PAM, 99 pacientes foram tratados com **MabThera**<sup>®</sup> (375 mg/m<sup>2</sup>, uma vez por semana, por quatro semanas) e glicocorticoides (vide item “Resultados de eficácia”).

A Tabela 17 apresenta todas as reações adversas a medicamento (RAMs) ocorridas em uma incidência ≥ 10% no grupo tratado com **MabThera**<sup>®</sup>. As frequências listadas na Tabela 16 são definidas como muito comum (≥ 10%).

**Tabela 17. RAMs de incidência muito comum (≥ 10%) em pacientes com GPA e PAM do grupo tratado com MabThera<sup>®</sup> no estudo clínico até seis meses\*.**

Reações adversas	rituximabe N = 99	Ciclofosfamida N = 98
<b>Infecções e infestações</b>		
Infecções <sup>a</sup>	61 (61,6%)	46 (46,9%)
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>		
Náusea	18 (18,2%)	20 (20,4%)
Diarreia	17 (17,2%)	12 (12,2%)
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>		
Cefaleia	17 (17,2%)	19 (19,4%)
<b>Distúrbios do sistema musculoesquelético e do tecido conjuntivo</b>		
Espasmo muscular	17 (17,2%)	15 (15,3%)
Artralgia	13 (13,1%)	9 (9,2%)
<b>Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático</b>		
Anemia	16 (16,2%)	20 (20,4%)
Leucopenia	10 (10,1%)	26 (26,5%)
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>		
Edema periférico	16 (16,2%)	6 (6,1%)
Fadiga	13 (13,1%)	21 (21,4%)
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>		
Insônia	14 (14,1%)	12 (12,2%)
<b>Investigação laboratorial</b>		
Aumento de ALT	13 (13,1%)	15 (15,3%)
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>		
Tosse	13 (13,1%)	11 (11,2%)
Epistaxe	11 (11,1%)	6 (6,1%)

Reações adversas	rituximabe N = 99	Ciclofosfamida N = 98
Dispneia	10 (10,1%)	11 (11,2%)
<b>Distúrbios vasculares</b>		
Hipertensão	12 (12,1%)	5 (5,1%)
<b>Distúrbios do sistema imune</b>		
Reações relacionadas à infusão <sup>b</sup>	12 (12,1%)	11 (11,2%)
<b>Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo</b>		
Urticária	10 (10,1%)	17 (17,3%)

\* O desenho do estudo permitiu alteração cruzada ou tratamento pelo melhor julgamento médico, e 13 pacientes de cada grupo de tratamento receberam uma segunda terapia durante o período de estudo de seis meses.

<sup>a</sup> As infecções mais comuns no grupo de rituximabe incluíram infecções do trato respiratório superior, infecções do trato urinário e herpes-zóster.

<sup>b</sup> Os termos mais comumente relatados no grupo de rituximabe incluíram síndrome de liberação de citocinas, rubor, irritação da garganta e tremor.

#### Reações relacionadas à infusão

No estudo clínico de GPA e PAM, as reações relacionadas à infusão foram definidas como qualquer reação adversa ocorrida dentro de 24 horas após a infusão e considerada pelos investigadores como relacionada à infusão. Noventa e nove pacientes foram tratados com **MabThera**<sup>®</sup>, e 12% apresentaram, pelo menos, uma reação adversa relacionada à infusão. Todas as reações relacionadas à infusão foram de grau 1 ou 2. As reações relacionadas à infusão mais comuns incluíram síndrome de liberação de citocinas, rubor, irritação da garganta e tremor. **MabThera**<sup>®</sup> foi administrado em combinação com glicocorticoide intravenoso, o qual deve reduzir a incidência e a gravidade dessas reações.

#### Infecções

Nos 99 pacientes de **MabThera**<sup>®</sup>, a taxa geral de infecção foi de, aproximadamente, 210 por 100 pacientes/ano (IC 95% 173 - 256). As infecções foram, predominantemente, leves a moderadas e consistiram, principalmente, em infecções do trato respiratório superior, herpes-zóster e infecções do trato urinário. A taxa de infecções graves foi de, aproximadamente, 25 por 100 pacientes/ano. A infecção grave mais frequentemente relatada no grupo de **MabThera**<sup>®</sup> foi pneumonia, com frequência de 4%.

#### Doenças malignas

A incidência de doenças malignas em pacientes tratados com **MabThera**<sup>®</sup> no estudo clínico foi de 2,05 por 100 pacientes/ano. Essa incidência parece ser semelhante àquelas anteriormente relatadas nas populações de GPA e PAM, tendo em base a padronização das taxas.

#### Alterações laboratoriais

##### Artrite reumatoide

Hipogamaglobulinemia (IgG ou IgM abaixo do limite inferior de normalidade) foi observada em pacientes com AR tratados com **MabThera**<sup>®</sup>. Não houve aumento na taxa geral de infecções ou infecções graves após o desenvolvimento de IgG ou IgM baixas.

Eventos de neutropenia associados ao tratamento com **MabThera**<sup>®</sup>, a maioria dos quais transitória e leve ou moderada em gravidade, foram observados em estudos clínicos em pacientes com AR após o primeiro curso de tratamento. A neutropenia pode ocorrer vários meses após a administração de **MabThera**<sup>®</sup>.

Em estudos clínicos controlados com placebo, 0,94% (13/1382) dos pacientes tratados com rituximabe e 0,27% (2/731) dos pacientes tratados com placebo desenvolveram neutropenia grave (grau 3 ou 4). Nesses estudos, as taxas

de neutropenia grave foram, respectivamente, 1,06 e 0,53/100 paciente/ano após o primeiro curso de tratamento e 0,97 e 0,88/100 paciente/ano após múltiplos cursos, respectivamente. Portanto, a neutropenia pode ser considerada uma RAM somente para o primeiro curso. O tempo para início da neutropenia variou. Em estudos clínicos, a neutropenia não se associou ao aumento de infecções graves, e a maioria dos pacientes continuou a receber cursos adicionais de rituximabe após episódios de neutropenia.

### **Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener – GPA) e poliangiite microscópica (PAM)**

Hipogamaglobulinemia (IgA, IgG ou IgM abaixo do menor limite normal) foi observada em pacientes com GPA e PAM tratados com **MabThera**<sup>®</sup>. No sexto mês, no grupo de rituximabe, 27%, 58% e 51% dos pacientes com níveis de imunoglobulina normal no basal tiveram baixos níveis de IgA, IgG e IgM, respectivamente, comparados com 25%, 50% e 46% no grupo de ciclofosfamida. Não houve aumento na taxa de infecções gerais ou infecções graves em pacientes com baixos níveis de IgA, IgG ou IgM.

No estudo de rituximabe em GPA e PAM, ativo controlado, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de não inferioridade, 24% dos pacientes do grupo rituximabe (único curso) e 23% de pacientes do grupo da ciclofosfamida desenvolveram neutropenia grau 3 ou maior. A neutropenia não foi associada ao aumento de infecções graves em pacientes tratados com rituximabe. O efeito de múltiplos cursos de rituximabe no desenvolvimento da neutropenia em pacientes com GPA e PAM não foi estudado em estudos clínicos.

### **Experiência pós-comercialização**

#### **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, nos dados derivados de relatos espontâneos.

Outros casos de eventos graves relacionados à infusão foram relatados durante o uso pós-comercialização de **MabThera**<sup>®</sup> (Vide item “Advertências e precauções”).

Como parte de uma contínua vigilância pós-comercialização da segurança de **MabThera**<sup>®</sup>, as seguintes reações adversas graves foram observadas:

Sistema cardiovascular: foram observados eventos cardíacos graves, incluindo 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 caso de reações relacionadas à infusão (Vide item “Advertências e precauções”). Além dos eventos pulmonares associados à infusão, pneumopatia intersticial, alguns casos com evolução fatal, foi reportada.

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**<sup>®</sup>.

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**<sup>®</sup> 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 rituximabe. A maioria dos pacientes havia recebido **MabThera**<sup>®</sup> 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 rituximabe. 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 rituximabe em combinação com quimioterapia para linfoma não Hodgkin.

### **Artrite reumatoide, Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener – GPA) e poliangiite microscópica (PAM)**

Como parte de uma contínua vigilância pós-comercialização da segurança de **MabThera**<sup>®</sup>, as seguintes reações adversas foram observadas em pacientes com AR e também são esperadas, se já não observadas, em pacientes com GPA e PAM:

Infecções e infestações: leucoencefalopatia multifocal progressiva e reativação da hepatite B foram relatadas.

Corpo como um todo: reações tipo doença do soro foram relatadas.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson, alguns casos com resultado fatal, foram relatados muito raramente.

Distúrbios de sangue e sistema linfático: casos de neutropenia, incluindo início tardio grave e neutropenia persistente, alguns associados a infecções fatais, foram raramente relatados.

Distúrbios do sistema nervoso: casos de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) / síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (RPLS). Os sinais e sintomas incluem distúrbio visual, cefaleia, convulsões e alteração do estado mental, com ou sem hipertensão associada. O diagnóstico de PRES/RPLS necessita de confirmação por exame de imagem do cérebro. Os casos relatados tinham fatores de risco reconhecidos para PRES/RPLS, incluindo hipertensão, terapia imunossupressiva e / ou outras terapias concomitantes.

Distúrbios gerais e condições do local da administração: reações graves relacionadas à infusão, algumas com evolução fatal, foram relatadas.

### **Experiência pós-comercialização - alterações laboratoriais**

#### **Linfoma não Hodgkin**

Sangue e sistema linfático: neutropenia: raramente o aparecimento de neutropenia ocorreu mais de quatro semanas após a última infusão de **MabThera**<sup>®</sup>.

Pós-comercialização: em estudos de **MabThera**<sup>®</sup> 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 indicação terapêutica 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](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**



## 10. SUPERDOSE

Experiência limitada com doses maiores que as doses intravenosas aprovadas de **MabThera®**, originada de estudos clínicos em humanos, está disponível. A maior dose testada até o momento é de 5.000 mg (2.250 mg/m<sup>2</sup>), testado 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.

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 Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha  
Embalado 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](http://www.roche.com.br)**



**USO RESTRITO A HOSPITAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 02/06/2016.**

CDS 27.0D\_Prof\_IV



**MabThera<sup>®</sup> 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,  $\alpha,\alpha$ -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**<sup>®</sup> SC 1.400 mg ou **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa).

O objetivo do primeiro estágio foi estabelecer a dose de rituximabe SC que resultou em concentrações comparáveis de rituximabe sérico no vale ( $C_{\text{trough}}$ ), em comparação a **MabThera**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> SC 1.400 mg, em comparação com **MabThera**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> SC 1.400 mg (n = 205): primeiro ciclo de **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa) mais sete ciclos de **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg em combinação com até oito ciclos de quimioterapia CHOP ou CVP administrados a cada três semanas. **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa) foi usado na dose padrão de 375 mg / m<sup>2</sup>. **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg foi administrado em dose fixa. Pacientes que alcançaram, pelo menos, resposta parcial (RP) entraram na terapia de manutenção com **MabThera**<sup>®</sup> SC uma vez a cada oito semanas, por 24 meses.
- **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa) (n = 205): oito ciclos de **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa), em combinação com até oito ciclos de quimioterapia CHOP ou CVP administrados a cada três semanas. **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa) foi utilizado na dose padrão de 375 mg / m<sup>2</sup>. Pacientes que alcançaram, pelo menos, RP entraram na terapia de manutenção com **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa) 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**<sup>®</sup> (via intravenosa) e **MabThera**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> (via intravenosa) e **MabThera**<sup>®</sup> 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 da 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% IV *versus* 2% SC). A incidência de anticorpos anti-rHuPH20 induzidos / aumentados por tratamento foi 6% no grupo intravenoso, em comparação com 9% 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (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

**MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg em dose fixa foi administrado como injeção subcutânea única durante a manutenção, após, pelo menos, um ciclo de **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa), em pacientes com linfoma folicular que responderam previamente a **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa) na indução. As C<sub>máx</sub> medianas previstas para administração a cada dois meses de **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg e a cada dois meses para **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa) foram comparáveis: 201 e 209 µg/mL, respectivamente. Semelhantemente para **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg e **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa) a cada três meses, as C<sub>máx</sub> medianas previstas foram comparáveis: 189 e 184 µg/mL, respectivamente. O T<sub>máx</sub> mediano para **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg foi, aproximadamente, três dias, comparável ao T<sub>máx</sub> que ocorre no fim ou próximo ao fim da infusão de **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa).

**MabThera**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> (via intravenosa) (8 ciclos no total), em pacientes com linfoma folicular não tratados previamente, em combinação com quimioterapia. A C<sub>máx</sub> 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)  $\mu\text{g/mL}$  para **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa) e **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg, respectivamente, com a taxa da média geométrica resultante ( $C_{\text{máx, SC}} / C_{\text{máx, IV}}$ ) 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**<sup>®</sup> SC 1.400 mg em dose fixa foi administrado como injeção subcutânea única durante o tratamento de manutenção, após, pelo menos, um ciclo de **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa), em pacientes com linfoma folicular que responderam previamente a **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa) na indução. As concentrações médias no vale ( $C_{\text{through}}$ ) e média geométrica previstas no ciclo 2 foram maiores no grupo de **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg que no grupo de **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa). Os valores médios geométricos para **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg, a cada dois meses, e **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa), a cada dois meses, foram 32,2 e 25,9  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente, e para **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg, a cada três meses, e **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa), a cada três meses, foram 12,1 e 10,9  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente. De forma similar, o valor de  $AUC_{\text{tau}}$  médio e a média geométrica no ciclo 2 foram maiores no grupo de **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg que no grupo de **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa). A média geométrica para **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg, a cada dois meses, e **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa), a cada dois meses, foram 5.430 e 4.012  $\mu\text{g}\cdot\text{dia/mL}$ , respectivamente, e para **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg, a cada três meses, e **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa), a cada três meses, foram 5.320 e 3.497  $\mu\text{g}\cdot\text{dia/mL}$ , respectivamente.

SABRINA (BO22334)

**MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg em dose fixa foi administrado como injeção 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**<sup>®</sup> SC 1.400 mg (primeiro ciclo de **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa) seguido de 7 ciclos de **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg) ou **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa) (8 ciclos) em combinação com até 8 ciclos de quimioterapia CHOP ou CVP administrados a cada três semanas como parte do tratamento de indução. As concentrações médias no vale ( $C_{\text{through}}$ ) e média geométrica na pré-dose do ciclo 8 foram maiores no grupo de **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg que no grupo de **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa). A média geométrica foi 134,6  $\mu\text{g/mL}$  para o grupo de **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg, em comparação com 83,1  $\mu\text{g/mL}$  do grupo de **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa). De forma similar, os valores de AUC médio e a média geométrica no ciclo 7 foram maiores no grupo de **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg que no grupo de **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa). A média geométrica de AUC foi 3.778  $\mu\text{g}\cdot\text{dia/mL}$  para o grupo de **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg, em comparação com 2.733  $\mu\text{g}\cdot\text{dia/mL}$  do grupo de **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa).

Em uma análise farmacocinética populacional em pacientes com linfoma folicular que receberam infusão única ou múltiplas infusões de **MabThera**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> SC 1.400 mg e / ou **MabThera**<sup>®</sup> (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 m<sup>2</sup> (1,34 a 2,48 m<sup>2</sup>), respectivamente. A idade média foi 57,4 anos (23 a 87 anos). Não houve diferenças entre os parâmetros demográficos e laboratoriais dos 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**<sup>®</sup> (via intravenosa) na indução e, pelo menos, um ciclo de **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa) na manutenção, enquanto que os pacientes do estudo BO22334 não haviam recebido **MabThera**<sup>®</sup> (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 **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg ou **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa). 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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 a concentração 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**<sup>®</sup> SC 1.400 mg e **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa) para as indicações em onco-hematologia. Para informações relacionadas às indicações autoimunes, vide a bula específica de **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa).

### Reações relacionadas à infusão / administração

**MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa) e **MabThera**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> (via intravenosa), a fim de evitar administração irreversível da dose completa de **MabThera**<sup>®</sup> 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 apenas ser administrada no segundo ciclo ou nos ciclos subsequentes. Pacientes que não são aptos a receber a dose de infusão completa de **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa) devem continuar os ciclos subsequentes com **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa). Em pacientes que são aptos a receber a dose de infusão completa de **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa), os ciclos subsequentes podem ser realizados com **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg por via subcutânea (vide item “Posologia e modo de usar”). Assim como a formulação intravenosa, **MabThera**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (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 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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> SC 1.400 mg interrompida imediatamente (Vide item “Posologia e modo de usar”) e devem receber tratamento sintomático agressivo.

#### **Lise tumoral rápida**

**MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg e **MabThera**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (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 hematopoéticas. 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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> (via intravenosa) apresentavam depleção de células B na fase pós-natal. Os níveis de células B em neonatos humanos, após exposição materna a **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg e **MabThera**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (via intravenosa) durante a gravidez. Por isso, **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg não deve ser administrado a gestantes, a não ser que os eventuais benefícios superem os riscos potenciais.

**MabThera**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> SC 1.400 mg não deve ser administrado a mulheres lactantes.

### **Pacientes idosos**

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

### **Uso pediátrico**

A segurança e a eficácia de **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas. Embora **MabThera**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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 aprotênico.

**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

### **Geral**

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** destina-se ao tratamento de Linfoma não Hodgkin apenas.

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

**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.

**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, rígida ou em áreas onde há lesões 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.

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”).

### **Dose padrão**

Pré-medicação, que consiste de analgésico / antipirético (por exemplo, paracetamol) e anti-histamínico, 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.

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, que pode ser tratada, efetivamente, por meio da redução da velocidade de infusão ou sua interrupção. 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 / m<sup>2</sup> 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 que não são aptos a receber a dose completa de **MabThera®** (via intravenosa) devem continuar os ciclos subsequentes com as doses da formulação intravenosa de **MabThera®** (via intravenosa).

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

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

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

### **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.

### **Linfoma não Hodgkin folicular**

#### **Terapia de indução**

### Terapia em combinação

**MabThera**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> (via intravenosa), em combinação com qualquer quimioterapia, é 375 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea por infusão. Nos ciclos subsequentes, a dose recomendada é uma injeção subcutânea de **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg em dose fixa, em combinação com qualquer quimioterapia, independentemente da área de superfície corpórea do paciente.

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

Após resposta à terapia de indução, os pacientes com recaída / refratários podem receber terapia de manutenção com **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg, uma vez a cada três meses, até a progressão da doença ou por período máximo de dois anos.

### **Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B**

**MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg deve ser utilizado em combinação com o esquema quimioterápico CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, prednisona e vincristina).

A dose recomendada de **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg é uma dose fixa, administrada no dia 1 de cada ciclo, a partir do ciclo 2 da quimioterapia, por sete ciclos. O componente glicocorticoide prednisona do esquema CHOP deve ser administrado por via intravenosa no dia 1 antes da administração de **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg. O primeiro ciclo deve ser com **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa).

Os outros componentes do esquema CHOP devem ser administrados após a administração de **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg.

### **Instruções de doses especiais**

Crianças e adolescentes

A segurança e a eficácia de **MabThera**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> SC 1.400 mg foi comparável ao da formulação intravenosa.

As reações cutâneas locais, que incluem reações no local de injeção, foram muito comuns em pacientes que receberam **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg. No estudo de fase 3 SABRINA (BO22334), reações cutâneas locais foram relatadas em até 20% dos pacientes que recebiam **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg. As reações cutâneas locais mais comuns no braço de **MabThera**<sup>®</sup> SC 1.400 mg foram eritema no local de injeção (13%), dor no local de injeção (7%) 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**<sup>®</sup> 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 relacionadas à administração agudas associado com a formulação subcutânea de **MabThera**<sup>®</sup> 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 (2%) após administração de **MabThera**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (via intravenosa).

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

<b>Classe de sistema de órgãos</b>	<b>Muito comum (≥ 10%)</b>	<b>Comum (≥ 1% – &lt; 10%)</b>	<b>Incomum (≥ 0,1% – &lt; 1%)</b>
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 gastrintestinais	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		Hipertonía, 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  $\geq 3$  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)**

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito comum (<math>\geq 10\%</math>)</b>	<b>Comum (<math>\geq 1\% - &lt; 10\%</math>)</b>
Infecções e infestações	Bronquite	Bronquite aguda, sinusite, hepatite B*
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Neutropenia <sup>#</sup> , 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.

<sup>#</sup> 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**

Monoterapia, quatro semanas de tratamento



Sinais e sintomas sugestivos de reações relacionadas à infusão 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**<sup>®</sup> (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)

Reações graves relacionadas à infusão ocorreram em, aproximadamente, 12% dos pacientes, durante o primeiro ciclo de tratamento com **MabThera**<sup>®</sup> (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, 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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (via intravenosa) + CHOP, a incidência global de infecções graus 2 a 4 foi de 45,5% no grupo de **MabThera**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (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% de R-FC *versus* 0% FC.

### **Eventos hematológicos**

Monoterapia, quatro semanas

Neutropenia grave (graus 3/4) 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 graus 3 – 4 [observação 2%, **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa) 5%] e neutropenia [observação 4%, **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa) 10%] no braço de **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa), em comparação com o braço de observação. A incidência de trombocitopenia graus 3 – 4 [observação 1%, **MabThera**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (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 3/4 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 3/4 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 ou 4 (incluindo taquicardia ventricular e supraventricular) e angina *pectoris* durante a infusão de **MabThera**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (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% dos pacientes), quando comparado ao grupo de CHOP (1,5% dos pacientes). Todas essas arritmias ocorreram durante a infusão de **MabThera**<sup>®</sup> (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 ou 4 foi baixa, tanto na primeira linha do estudo (4% R-FC, 3% FC) como no estudo com recaída / refratária (4% R-FC, 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**<sup>®</sup> (via intravenosa). No grupo em observação, os níveis medianos de IgG aumentaram subsequentemente acima do LIN, mas permaneceram constantes durante o tratamento com **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa). A proporção de pacientes com níveis de IgG abaixo do LIN foi de cerca de 60% no grupo de **MabThera**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (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 ou 4 foi baixa, tanto na primeira linha do estudo (4% R-FC, 4% FC) como no estudo com recaída / refratária (3% R-FC, 3% FC).

### **Subpopulações**

Monoterapia, quatro semanas de tratamento

Pacientes idosos ( $\geq 65$  anos): a incidência de qualquer evento adverso a medicamento e de eventos adversos graus 3 e 4 relacionados foi similar em pacientes idosos 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 ( $\geq 65$  anos): a incidência de eventos adversos do sistema sanguíneo e linfático graus 3/4 foi maior nos pacientes idosos ( $\geq 65$  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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> SC 1.400 mg pós-comercialização.

#### **– MabThera<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (via intravenosa) (vide item “Advertências e precauções”).

Como parte de uma contínua vigilância pós-comercialização da segurança de **MabThera**<sup>®</sup> (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 cardiotoxicidade 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 caso de reações relacionadas à infusão (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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (via intravenosa). A maioria dos pacientes havia recebido **MabThera**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> (via intravenosa) em combinação com quimioterapia para linfoma não Hodgkin.

### **Experiência pós-comercialização – alterações laboratoriais**

#### **MabThera**<sup>®</sup> (via intravenosa)

##### **Linfoma não Hodgkin**

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

Pós-comercialização: em estudos de **MabThera**<sup>®</sup> (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](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

Experiência limitada com doses maiores que as doses intravenosas aprovadas de **MabThera**<sup>®</sup> (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/m<sup>2</sup>), 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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](http://www.roche.com.br)**



**USO RESTRITO A HOSPITAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 02/06/2016.**

CDS 27.0D\_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;	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
							- Reações adversas; - 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	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/2016	Não disponível	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)