

MabThera[®]
(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 AO PACIENTE

As informações disponíveis nesta bula aplicam-se exclusivamente a **MabThera®**.

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações a seguir. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, por favor, informe ao seu médico.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

MabThera® é usado no tratamento de algumas doenças em que os linfócitos B (células do sistema imunológico) desempenham papel importante.

MabThera® pode ser usado sozinho (monoterapia) ou associado a outros quimioterápicos ou outros medicamentos.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

MabThera® contém o ingrediente ativo rituximabe, um anticorpo produzido fora do corpo e que se liga a receptores nos linfócitos B, levando à destruição dessas células.

O crescimento anormal de linfócitos B é responsável por doenças como o linfoma (tumor do tecido linfático) e artrite reumatoide (doença crônica que agride principalmente as juntas, levando a deformidades e incapacidade física). O tempo médio para saber se **MabThera®** está sendo eficaz depende do tratamento prescrito pelo médico, das características do seu organismo e da doença.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não use **MabThera®** se você teve reação alérgica grave a esse medicamento, a algum excipiente do produto ou a qualquer proteína de origem de roedor. Reações alérgicas graves costumam ser placas avermelhadas na pele e sensação intensa de coceira e inchaço no rosto, lábios, boca ou garganta que causa dificuldade de engolir ou respirar.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Informe seu médico se você tem alguma doença do coração, como angina (dor no peito), batimentos anormais do coração, insuficiência cardíaca ou teve infarto do miocárdio.

Informe ao médico se está usando remédios para controlar a pressão arterial, pois **MabThera**[®] pode causar diminuição da pressão arterial durante a primeira infusão do medicamento. É possível que o médico peça para suspender o uso desses medicamentos pelo menos 12 horas antes da administração de **MabThera**[®].

Informe seu médico se você é alérgico a outras medicações ou substâncias, a alimentos, conservantes ou corantes.

Se você tem alguma doença pulmonar, a chance de ter problemas respiratórios durante a administração de **MabThera**[®] pode ser maior.

Durante o tratamento com **MabThera**[®], algumas vacinas não podem ser tomadas e outras poderão ser menos eficazes. Avise seu médico, caso necessite de alguma vacina durante o tratamento.

Seu médico poderá recomendar tratamento preventivo para a síndrome de lise tumoral (alterações decorrentes da destruição tumoral).

Seu médico poderá solicitar monitoramento da contagem de células sanguíneas. Durante o tratamento, você poderá apresentar alterações no exame de sangue, como diminuição de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (células que auxiliam na coagulação). Essas alterações costumam ser passageiras, e seu médico acompanhará os resultados. Pode ser necessário realizar exames sanguíneos regularmente para controle dessas alterações.

O tratamento com **MabThera**[®] não deve ser iniciado em pacientes com infecções graves ativas, por isso é importante avisar seu médico caso você apresente sintomas que possam sugerir infecção, como febre, calafrios, mal-estar intenso ou tosse prolongada.

Informe ao médico se você tem ou teve hepatite B. O tratamento com **MabThera**[®] não deve ser iniciado se você estiver com hepatite B em atividade.

Informe seu médico se ocorrer graves reações de pele.

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

Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia de **MabThera**[®] em crianças ainda não foram estabelecidas.

Embora **MabThera**[®] não esteja aprovado para uso pediátrico, hipogamaglobulinemia tem sido observada em pacientes pediátricos que fizeram uso do medicamento, em alguns casos graves, exigindo a administração de imunoglobulina a longo prazo como terapia de substituição. As consequências da diminuição acentuada de células B a longo prazo em pacientes pediátricos são desconhecidas.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Geralmente, pacientes que recebem **MabThera**[®] não apresentam efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas, mas **MabThera**[®] pode causar tonturas em algumas pessoas. Porém, algumas medicações usadas antes da infusão para evitar as reações infusionais podem causar sonolência (antialérgicos). Caso você tenha dúvidas a respeito dos medicamentos usados antes da infusão, pergunte ao médico ou à enfermeira.

Gravidez e amamentação

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

Informe ao médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou no prazo de 12 meses depois do seu término. Você deve utilizar métodos contraceptivos eficazes antes de receber **MabThera**[®], durante o tratamento e por 12 meses após seu término.

Não se sabe se **MabThera**[®] administrado à mãe passa para o leite materno. Porém, como a IgG (principal anticorpo que combate doenças) da mãe passa para o leite, **MabThera**[®] não deve ser administrado durante a amamentação.

Informe ao médico se estiver amamentando.

Principais interações medicamentosas

Antes de iniciar o tratamento, certifique-se de que seu médico tenha conhecimento de que você está tomando outros medicamentos (incluindo aqueles que não foram prescritos por ele). Isso é importante, visto que o uso de mais de um medicamento ao mesmo tempo poderá reforçar ou diminuir os efeitos dos medicamentos.

Em pacientes com leucemia linfóide crônica, 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 de rituximabe.

O metotrexato não tem efeito sobre a ação de **MabThera**[®] em pacientes com artrite reumatoide.

MabThera[®] não interage com alimentos.

Até o momento, não há informações de que **MabThera**[®] possa causar *doping*. Em caso de dúvida, consulte o seu médico.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista, se você estiver fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

MabThera[®] deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8 °C). Os frascos devem ser mantidos dentro da caixa para proteger da luz. O profissional da saúde saberá como armazenar o medicamento depois de aberto.

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 claro, incolor, fornecido em frascos estéreis, sem conservantes, de dose única, não pirogênico, e deve ser diluído por um profissional da saúde antes de ser aplicado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

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 de crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O profissional da saúde saberá como preparar o medicamento.

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

A solução de **MabThera**[®] deverá ser diluída em soro e será administrada lentamente na circulação sanguínea, por agulha ou cateter colocado em uma veia. Esse tipo de aplicação é conhecido como intravenosa e deverá ser realizada por um profissional da saúde treinado e habilitado.

O médico prescreverá a dose e o esquema de tratamento que julgar mais adequados para você. A dose será calculada de acordo com o seu peso e sua altura (superfície corpórea), se a indicação for linfoma ou leucemia linfóide crônica, ou será administrado em duas doses fixas de 1.000 mg cada, com intervalo de 14 dias entre as doses (Dia 1 e Dia 15), se a indicação for artrite reumatoide.

A duração do tratamento com **MabThera**[®] será estabelecida pelo médico, dependendo da doença, do seu organismo e da resposta ao tratamento.

Caso você perca alguma das aplicações prescritas, seu médico deverá ser informado.

MabThera® não pode ser administrado por via oral ou intramuscular.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Seu médico saberá quando deverá ser aplicada a próxima dose de **MabThera®**.

Em caso de dúvida, procure orientação do farmacêutico ou do seu médico ou do cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Informe ao médico imediatamente, caso você não se sinta bem enquanto estiver recebendo **MabThera®**.

Experiência advinda dos estudos clínicos em Onco-hematologia

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® em monoterapia / terapia de manutenção

As reações adversas foram relatadas durante até 12 meses após o tratamento em monoterapia e até um mês depois do tratamento de manutenção com **MabThera®**.

Tabela 1. Resumo das reações adversas ao medicamento (RAMs) relatadas em pacientes com linfoma folicular ou de baixo grau que receberam MabThera® em monoterapia (N = 356) ou MabThera® 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 (infecção geral grave), pneumonia*, infecção febril*, herpes-zoster (infecção por vírus que afeta comumente as costas e / ou o peito e provoca ardores, bolhas na pele e dor)*, infecções no trato respiratório*, infecções fúngicas, infecções de etiologia (causa) desconhecida	
Sangue e sistema linfático	Neutropenia (redução de um dos tipos de glóbulos brancos, responsável pelo combate às bactérias), leucopenia (redução dos glóbulos brancos do sangue)	Anemia (falta de glóbulos vermelhos no sangue, por falta de produção na medula óssea, por destruição ou funcionamento inadequado das hemácias existentes), trombocitopenia (redução das plaquetas que auxiliam na coagulação do sangue)	Distúrbios de coagulação, anemia aplástica transitória (aplasia pura das células vermelhas), anemia hemolítica, aumento de gânglios linfáticos
Distúrbios do sistema imune	Edema linfático	Hipersensibilidade (reações tipo alérgicas)	

Distúrbios metabólicos e nutricionais		Hiperglicemia (aumento da glicose ou do açúcar no sangue), diminuição de peso, edema periférico, inchaço facial, aumento de desidrogenase láctica (LDH), baixa concentração de cálcio no sangue	
Distúrbios psiquiátricos			Depressão, nervosismo
Distúrbios do sistema nervoso		Parestesia (sensibilidade alterada de uma região do corpo, geralmente com formigamento ou dormência), hipoestesia (perda ou diminuição de sensibilidade em determinada região do organismo), agitação, insônia, vasodilatação, tontura, ansiedade	Alteração do paladar
Distúrbios oculares		Distúrbio do lacrimejamento, conjuntivite	
Distúrbios do labirinto e ouvido		Zumbido, dor de ouvido	
Distúrbios cardíacos		Infarto do miocárdio*, arritmia, fibrilação atrial (distúrbio da contração do atrio)*, taquicardia (aumento da frequência cardíaca), distúrbio cardíaco*	Insuficiência ventricular esquerda (distúrbio da função ventricular esquerda)*, taquicardia supraventricular*, taquicardia ventricular* (arritmias com aumento da frequência cardíaca), angina*, isquemia miocárdica (diminuição da irrigação do miocárdio)*, bradicardia (diminuição da frequência cardíaca)
Distúrbios vasculares		Pressão alta, pressão baixa postural, pressão baixa	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		Broncoespasmo (diminuição do calibre dos brônquios), doença respiratória, dor no peito, falta de ar, tosse, rinite	Asma, bronquiolite obliterante (diminuição de fluxo aéreo pulmonar), distúrbio pulmonar, hipóxia (baixo teor de oxigênio)
Distúrbios gastrintestinais	Náusea	Vômito, diarreia, dor abdominal, dificuldade de engolir, inflamação da cavidade bucal, dificuldade de digestão, constipação, anorexia, irritação da garganta	Aumento do abdome
Distúrbios do tecido subcutâneo e pele	Coceira, <i>rash</i> (vermelhidão na pele)	Urticária (erupção cutânea, acompanhada de	

		coceira), alopecia (redução parcial ou total de pelos ou cabelos em uma determinada área de pele)*, sudorese (eliminação de suor), suores noturnos	
Distúrbios ósseos, do tecido conectivo e musculoesquelético		Aumento da rigidez muscular, dores musculares, dores nas articulações, dor nas costas, dor no pescoço, dores	
Distúrbios gerais e no local da administração	Febre, calafrio, astenia (fraqueza), dor de cabeça	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. Somente a maior frequência observada em qualquer estudo é relatada.

MabThera® em combinação com quimioterapia em Linfoma não Hodgkin (LNH) e leucemia linfóide crônica (LLC)

Tabela 2. Resumo de eventos adversos relatados em pacientes que receberam R-CHOP (MabThera® associado com ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisolona) em linfoma difuso de grandes células B (N = 202), R-CHOP em linfoma folicular (N = 234) em R-CVP (MabThera® associado com ciclofosfamida, vincristina e prednisolona) em linfoma folicular (N = 162), R-FC (MabThera® associado com fludarabina e ciclofosfamida) 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 [#] , neutropenia febril (febre associada a baixo número de neutrófilos), trombocitopenia (redução de plaquetas no sangue)	Pancitopenia (redução de todas as células do sangue), granulocitopenia (redução dos granulócitos do sangue)
Distúrbios do tecido subcutâneo e de pele	Alopecia	Distúrbios da pele
Distúrbios gerais e do local de administração		Cansaço, tremores

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

A frequência foi baseada somente em reações graves.

Apenas a maior frequência observada em qualquer estudo foi relatada.

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

Os seguintes termos foram relatados como eventos adversos, no entanto, em incidência semelhante (< 2% de diferença entre os grupos) ou menor no grupo de **MabThera®**, em comparação com os grupos de controle: hematotoxicidade (toxicidade sanguínea), infecção neutropênica (infecção associada a baixo número de glóbulos brancos), infecção de trato urinário, choque séptico (falência circulatória aguda de causa infecciosa), superinfecção do pulmão, infecção de implante, septicemia estafilocócica (infecção generalizada causada por

estafilococos), infecção de pulmão, rinorreia (coriza), edema pulmonar (acúmulo de líquido nos pulmões), insuficiência cardíaca, distúrbio sensorial, trombose venosa (obstrução total ou parcial de uma veia por um coágulo), trombose venosa profunda dos membros (formação de coágulo sanguíneo em uma veia profunda) mucosite (inflamação da mucosa) sem outros eventos, sintomas gripais, inchaço de membro inferior, fração de ejeção anormal (quantidade de sangue que o coração consegue enviar para a circulação), febre, deterioração de saúde física geral, queda, falência de múltiplos órgãos, hemocultura (exame para pesquisa de bactérias no sangue) positiva, controle inadequado de diabetes *mellitus*.

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 predominantemente vistos durante a primeira infusão.

Pressão baixa, febre, calafrios, tremores, urticária, broncoespasmo, sensação de inchaço da língua ou garganta (angioedema), náusea, fadiga, dor de cabeça, prurido, falta de ar, rinite, vômito, rubor e dor nos locais com doença ocorreram em associação à infusão de **MabThera**[®] 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 linfoma difuso de grandes células B; R-FC em Leucemia Linfóide Crônica)

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 ocorrendo em menos de 1% dos pacientes no oitavo ciclo de terapia. As reações adicionais relatadas foram dificuldade de digestão, erupção cutânea, pressão alta, taquicardia, sintomas de síndrome de lise tumoral (toxicidade causada pela destruição tumoral). Foram relatados casos isolados de infarto do miocárdio, fibrilação atrial (distúrbio do ritmo cardíaco), edema pulmonar e trombocitopenia aguda reversível.

Infecções

Monoterapia, quatro semanas de tratamento

MabThera[®] induziu depleção de células B em 70% a 80% dos pacientes, porém, associou-se com diminuição do nível sérico de imunoglobulinas (anticorpos) 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**[®]. 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 - complicações neurológicas graves) fatais em pacientes com LNH que ocorreram após a progressão da doença e retratamento.

Terapia em combinação (R-CVP em LNH; R-CHOP em linfoma difuso de grandes células B; R-FC em leucemia linfóide crônica)

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

No estudo **MabThera**[®] + CHOP, a incidência global de infecções graus 2 a 4 foi de 45,5% no grupo de **MabThera**[®] + CHOP. As infecções fúngicas graus 2 a 4 foram mais frequentes no grupo de **MabThera**[®] + 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-zoster (infecção por vírus que afeta comumente as costas e / ou o peito e provoca ardores, bolhas na pele e dor) grau 2 a 4 foi maior no grupo de **MabThera**[®] + CHOP (4,5% versus 1,5% no grupo de CHOP). A proporção de pacientes com infecções grau 2 a 4 e / ou com neutropenia febril foi de 55,4% no grupo de **MabThera**[®] + CHOP.

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

Eventos hematológicos

Monoterapia de quatro semanas

Neutropenia grave 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**[®] 5%] e neutropenia [observação 4%, **MabThera**[®] 10%] no grupo de **MabThera**[®], em comparação com o grupo de observação. A incidência de trombocitopenia graus 3 - 4 [observação 1%, **MabThera**[®] < 1%] foi baixa. Levou 12 meses ou mais para os níveis de células B retornarem aos valores normais em, aproximadamente, metade dos pacientes com dados disponíveis sobre a recuperação das células B após o final do tratamento de indução de **MabThera**[®].

Terapia combinada (R-CVP em LNH; R-CHOP em linfoma difuso de grandes células B; R-FC em leucemia linfóide crônica)

Durante o curso de tratamento, em estudos com **Mabthera**[®] em combinação com quimioterapia, leucopenia e neutropenia foram geralmente relatados com maior frequência, quando comparado com quimioterapia sozinha. Entretanto, a maior incidência de neutropenia em pacientes tratados com **Mabthera**[®] e quimioterapia não foi associada a uma maior incidência de infecções e infestações, em comparação a 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**[®] 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, e trombocitopenia grau 3 / 4 foi relatada em 7% dos pacientes do grupo de R-FC. No estudo de LLC recaída / refratária, eventos adversos, como anemia graus 3/4, foram relatados em 12% dos pacientes tratados com R-FC, e trombocitopenia grau 3/4 foi relatado em 11% dos pacientes no grupo de R-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 pressão baixa e pressão alta. Foram relatados casos de arritmias (alteração da frequência dos batimentos cardíacos) graus 3 ou 4 [incluindo taquicardia ventricular e supraventricular (arritmias com aumento da frequência cardíaca)] e angina *pectoris* (dor torácica) durante a infusão de **MabThera**[®].

Tratamento de manutenção (LNH) até dois anos

A incidência de distúrbios cardíacos graus 3 - 4 foram comparáveis 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 com **MabThera**[®]: fibrilação atrial (1%), infarto do miocárdio (1%), insuficiência ventricular esquerda (< 1%), isquemia miocárdica (< 1%).

Terapia combinada (R-CVP em LNH; R-CHOP em linfoma difuso de grandes células B; R-FC em leucemia linfóide crônica)

No estudo R-CHOP, a incidência de arritmias cardíacas (alteração da frequência dos batimentos cardíacos) graus 3 e 4, predominantemente arritmias supraventriculares (arritmias com aumento da frequência cardíaca), como taquicardia (aumento da frequência cardíaca) e *flutter* / fibrilação atrial (distúrbios do ritmo cardíaco), 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**[®] ou estavam associadas com condições predisponentes, como febre, infecção, infarto agudo do miocárdio ou doença respiratória e cardiovascular preexistentes. 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 pacientes portadores de LLC recaída / refratária (4% R-FC, 4% FC).

Níveis de IgG (imunoglobulina ou anticorpos do tipo G)

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**[®]. No grupo em observação, os níveis medianos de IgG aumentaram subsequentemente acima do LIN, mas permaneceram constantes durante o tratamento com **MabThera**[®]. A proporção de pacientes com níveis de IgG abaixo do LIN foi de cerca de 60% no grupo de **MabThera**[®] 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 linfoma difuso de grandes células B; R-FC em leucemia linfóide crônica)

Durante o período de tratamento, 2% dos pacientes no grupo de **MabThera**[®] + CHOP, todos com fatores de risco cardiovascular, apresentaram acidente vascular cerebral tromboembólico (derrame cerebral) 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 eventos adversos do sistema nervoso de grau 3 ou 4 foi baixa, tanto na primeira linha do estudo (4% R-FC, 4% FC) como no estudo em pacientes com LLC recaída / refratária (3% R-FC, 3% FC).

Subpopulações

Monoterapia, quatro semanas de tratamento

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

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

Retratamento com monoterapia: a porcentagem de pacientes que relataram qualquer evento adverso a medicamento e eventos adversos graus 3 e 4 relacionados que receberam retratamento com ciclos subsequentes de **MabThera**[®] 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**[®] em artrite reumatoide moderada a grave está resumido a seguir.

As reações adversas apresentadas na Tabela 3 provêm de quatro estudos clínicos em artrite reumatoide. As populações que receberam **MabThera**[®] foram diferentes entre os estudos, variando desde pacientes com artrite reumatoide ativa inicial, sem uso prévio de metotrexato (MTX), até respondedores inadequados a MTX (MTX-IR) e a terapias anti-TNF (Fator de Necrose Tumoral) (TNF-IR).

As reações adversas da Tabela 3 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 3 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 3. RAMs em pacientes com artrite reumatoide dentro do período controlado dos estudos clínicos

Classe de órgãos e sistemas	Muito comuns	Comuns
Infecções e infestações	Infecção de vias aéreas superiores*, infecção do trato urinário	Bronquite, sinusite, gastroenterite (infecção do sistema gastrointestinal), tinea do pé
Distúrbios do sistema imunológico / distúrbios gerais e condições local de aplicação	Reações relacionadas à infusão	* Reações relacionadas à infusão: hipertensão, náuseas, erupção, febre, coceira na pele, urticária, irritação de garganta, onda de calor, pressão baixa, rinite, tremores, taquicardia, fadiga, dor em orofaringe, edema periférico, eritema (coloração avermelhada da pele)
Distúrbios metabólicos e nutricionais		Hipercolesterolemia (nível de colesterol no sangue acima do normal)
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça	Parestesia, enxaqueca, tontura, Cialgia (dor no ciático)
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo		Queda de cabelo
Distúrbios psiquiátricos		Depressão, ansiedade
Distúrbios gastrointestinais		Dificuldade de digestão, diarreia, refluxo gastroesofágico, ulceração oral, dor no abdome superior.
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conectivo		Dores nas articulações / dor musculoesquelética, osteoartrite (doença degenerativa das articulações), bursite (inflamação de articulações).

† Esta tabela inclui todos os eventos com uma diferença de incidência de 2% ou mais para **MabThera**[®] versus placebo.

* Outros eventos clinicamente significativos, raramente associados à infusão: inchaço generalizado, broncoespasmo, chiado, inchaço de laringe, edema angioneurótico (edemas linfáticos), coceira generalizada, anafilaxia, reação anafilactoide (reações que lembram anafilaxia, porém com mecanismo diferente, que podem cursar com inchaços, reações cutâneas, coceira, dificuldade para respirar, dores abdominais e choque).

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 a infusão, exacerbações da artrite reumatoide e infecções, todas mais frequentes nos primeiros seis meses de tratamento.

Informações adicionais relacionadas a reações adversas a medicamentos selecionados

Reações relacionadas à infusão

Sinais e sintomas que sugeriram reação infusional (náusea, coceira, febre, urticária /erupção, calafrios, febre, tremores, espirro, edema angioneurótico (edemas linfáticos), irritação da garganta, tosse e broncoespasmo, associados ou não à pressão baixa ou à pressão alta) foram observados em 79/540 (15%) dos pacientes após a primeira exposição a **MabThera**[®]. A pré-medicação com glicocorticoide IV reduziu significativamente a incidência e gravidade desses eventos.

Infecções

A porcentagem total de infecção foi de, aproximadamente, 97 por 100 pacientes/ano, em pacientes tratados com **MabThera**[®]. As infecções foram predominantemente leves a moderadas e, em sua maioria, foram

infecções 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 3, eventos clinicamente graves incluem pneumonia (1,9%).

Doenças malignas

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

Alterações laboratoriais

Artrite reumatoide

Hipogamaglobulinemia (IgG ou IgM abaixo do limite inferior do normal) foi observada em pacientes com AR tratados com **MabThera**[®]. 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**[®], a maioria transitórios e leve ou moderados em gravidade, foram observados em estudos clínicos em pacientes com artrite reumatoide após o primeiro curso de tratamento. A neutropenia pode ocorrer vários meses após a administração de **MabThera**[®].

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 pacientes/ano após o primeiro curso de tratamento e 0,97 e 0,88/100 pacientes/ano após múltiplos cursos, respectivamente. Portanto, a neutropenia pode ser considerada uma reação adversa a medicamento somente para o primeiro curso. O tempo para início da neutropenia variou. Em estudos clínicos, a neutropenia não foi associada a aumento observado em infecções graves e a maioria dos pacientes continuou a receber cursos adicionais de rituximabe após episódios de neutropenia.

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 dos dados derivados de relatos espontâneos.

Outros casos de eventos graves relacionados à infusão foram relatados durante o uso pós-comercialização de **MabThera**[®].

Como parte de uma contínua vigilância pós-comercialização da segurança de **MabThera**[®], 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 cardiotoxicidade (quimioterapia com toxicidade para o coração) e mais associados com reações relacionadas à infusão. Vasculites (inflamação de um vaso sanguíneo), predominantemente cutâneas (na pele), como vasculites leucocitoclásticas (inflamação de vasos sanguíneos), têm sido relatadas muito raramente.

Sistema respiratório: insuficiência / falência respiratória, infiltrados pulmonares no caso de reações relacionadas à infusão. Além dos eventos pulmonares associados à infusão, pneumopatia intersticial, alguns com evolução fatal, foram reportados.

Sangue e sistema linfático: casos de trombocitopenia (redução das plaquetas que auxiliam na coagulação do sangue) 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 (lesões graves da pele).

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 pressão alta. 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, pressão alta, terapêutica imunossupressora e / ou quimioterapia.

Casos de comprometimento de pares cranianos (nervos cranianos), acompanhados ou não de neuropatia periférica (lesão nervosa 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**[®].

Corpo como um todo: reações semelhantes à doença do soro (doença com comprometimento sanguíneo) foram relatadas raramente.

Infecções e infestações: foram reportados casos de reativação de hepatite B (inflamação do fígado causada pelo vírus da hepatite B), sendo a maioria relacionada a indivíduos que receberam **MabThera**[®] associado à quimioterapia citotóxica (quimioterapia destruição direta de células tumorais).

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**[®] 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 zoster e herpes simples], vírus JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva – LMP, complicações neurológicas graves) e vírus da hepatite C.

A progressão do sarcoma de Kaposi (tipo de tumor de tecido conjuntivo) foi observada em pacientes expostos a rituximabe com sarcoma de Kaposi preexistente. 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

Como parte de uma contínua vigilância pós-comercialização da segurança de **MabThera**[®], as seguintes reações adversas foram observadas em pacientes com artrite reumatoide:

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

Corpo como um todo: reações tipo doença do soro (doença com comprometimento sanguíneo) foram relatadas.

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: 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.

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**[®].

Pós-comercialização: em estudos de **MabThera**[®] em pacientes com macroglobulinemia de Waldenstrom (anomalia dos glóbulos brancos com produção aumentada de anticorpos), foram observados aumentos transitórios nos níveis séricos de IgM (imunoglobulina ou anticorpos do tipo M) 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.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa por meio do seu serviço de atendimento.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país, e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ou desconhecidas. Nesse caso, informe ao seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Há experiência limitada com superdosagem advinda dos estudos clínicos em pessoas. Como **MabThera**[®] é administrado sob supervisão médica, é pouco provável que você receba mais medicação que o prescrito.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou a bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS - 1.0100.0548

Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira - CRF-RJ n^o 4288

Fabricado na Suíça por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia
Embalado por: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça
ou

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia, Suíça,
por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

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

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

CDS 24.0 + 25.0_Pac



Histórico de alteração para bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0258239/13-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2013	Não aplicável.	Sem alterações na bula do paciente.
0106920/13-9	1512 - Notificação de Alteração de Texto de Bula	08/02/2013	11/06/2013	- O QUE SABER ANTES DE USAR ESSE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
0498818/13-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/06/2013	Não aplicável.	- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Não disponível	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2013	Não aplicável.	- QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?