

BULA PARA O PACIENTE

rituximabe

Antineoplásico e Antirreumático**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****Nome do produto:** MabThera®**Nome genérico:** rituximabe**APRESENTAÇÕES**

Solução injetável para infusão intravenosa.

Caixas com 2 frascos de 10 mL (100 mg/10 mL)

Caixas com 1 frasco de 50 mL (500 mg/50 mL)

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco de 10 mL contém

Princípio ativo: rituximabe 100 mg

Cada frasco de 50 mL contém

Princípio ativo: rituximabe 500 mg**Excipientes:** citrato de sódio, polissorbato 80, cloreto de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injeção.**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

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

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

MabThera® é usado no tratamento de algumas doenças onde 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, que se liga a receptores nos linfócitos B levando à destruição dessas células.

O crescimento anormal dos linfócitos B é responsável por doenças como o linfoma (tumor do tecido linfático) e artrite reumatóide (AR) (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 componente 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.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes pediátricos.

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 e insuficiência cardíaca.

Informe ao médico se: você tem ou teve hepatite B e se estiver usando remédios para controlar a pressão arterial, pois **MabThera**[®] pode causar diminuição da pressão arterial durante a primeira infusão do medicamento. É possível que ele peça para suspender o uso desses medicamentos pelo menos 12 horas antes da administração de **MabThera**[®]. Informe 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).

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

Pacientes pediátricos

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Geralmente, pacientes que recebem **MabThera**[®] não apresentam efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/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 até 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.

O metotrexato não tem efeito sobre a ação de **MabThera**[®] em pacientes com AR. **MabThera**[®] não interage com alimentos.

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.

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

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista, se você está 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, sem cor, estéril, sem conservantes e fornecido em frascos, que 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.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O profissional da saúde saberá como preparar o medicamento.

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 será administrado em duas doses fixas de 1.000 mg cada, com intervalo de 15 dias entre as doses, se a indicação for artrite reumatóide.

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 dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou 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 de reações adversas, estão listadas em ordem decrescente de severidade. As frequências são definidas como muito comum $\geq 10\%$, comum $> 1\%$ e $< 10\%$ e incomum $> 0,1\%$ e $< 1\%$.

MabThera® em monoterapia / terapia de manutenção

As reações adversas foram relatadas durante até 12 meses após o tratamento em monoterapia e até 1 mês depois do tratamento de manutenção com **MabThera®**.

Tabela 1. Resumo das reações adversas ao medicamento relatadas em pacientes com linfoma folicular ou de baixo grau recebendo MabThera® em monoterapia (N = 356) ou MabThera® como tratamento de manutenção (N= 166) nos estudos clínicos

Classe de órgãos e sistemas	Muito comum (≥ 10%)	Comum (≥ 1% - < 10%)	Incomum (≥ 0,1% - < 1%)
Infecções e infestações	Infecções bacterianas, infecções virais	Sepse (infecção geral grave), pneumonia*, infecção febril*, herpes-zóster (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 DHL, 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 ortostática, 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 da 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 <u>pelos</u> ou cabelos em uma determinada área de <u>pele</u>), 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, resfriado	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 severa), com exceção de expressões marcadas com " * ", para as quais a frequência foi baseada somente nas reações severas. Somente a maior frequência observada em cada estudo é relatada.

MabThera® em combinação com quimioterapia em Linfoma não Hodgkin (LNH)

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)

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 febril (febre associada a baixo número de neutrófilos), trombocitopenia	Pancitopenia (redução de todas as células do sangue), granulocitopenia (redução dos granulócitos do sangue)
Distúrbios do tecido subcutâneo e pele	Alopecia	Distúrbios da pele
Distúrbios gerais e do local de administração		Cansaço, tremores

A frequência foi baseada somente em reações severas.

Apenas a maior frequência observada em qualquer estudo foi relatada.

Os seguintes termos foram relatados como eventos adversos, no entanto, foram relatados em uma incidência semelhante (< 2% de diferença entre os grupos) ou menor no grupo de **MabThera®** em comparação com os grupos 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 infeciosa), superinfecção do pulmão, infecção de implante, septicemia estafilocócica (infecção generalizada causada por estafilococos), infecção de pulmão, rinite (coriza), edema pulmonar (acúmulo de líquido nos pulmões), insuficiência cardíaca, distúrbio sensorial, trombose venosa (fechamento total ou parcial de uma veia por um coágulo), 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, trombose venosa profunda dos membros (formação de coágulo sanguíneo em uma veia profunda), 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, 4 semanas de tratamento

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. Esses sintomas relacionados à infusão ocorreram na maioria dos pacientes durante a primeira infusão de **MabThera®**. A incidência de sintomas relacionados à infusão diminuiu de 77% (7% graus 3/4) com a primeira infusão para aproximadamente 30% (2% graus 3/4) com a quarta infusão, e para 14% (nenhum evento graus 3/4) com a oitava infusão.

Tratamento de manutenção (LNH) até 2 anos

Sinais e sintomas não graves sugestivos de reação relacionada à infusão foram relatados em 41% dos pacientes sob distúrbios gerais [principalmente astenia (sensação de fadiga e debilidade generalizada), febre, síndrome gripal, dor] e em 7% dos pacientes para distúrbios do sistema imune [hipersensibilidade (reações tipo alérgicas)]. Reações graves relacionadas à infusão ocorreram em menos de 1% dos pacientes.

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

Reações graves relacionadas à infusão ocorreram em aproximadamente 9% dos pacientes durante o primeiro ciclo de tratamento com rituximabe em combinação com quimioterapia. A incidência de reações relacionadas à infusão grave diminuiu para menos de 1% no oitavo ciclo de terapia. Os sinais e sintomas foram compatíveis aos observados durante a

monoterapia, mas também incluíram dificuldade de digestão, erupção, pressão alta, taquicardia, sintomas de síndrome de lise tumoral (toxicidade causada pela destruição tumoral). As reações adicionais relatadas, em casos isolados por ocasião da terapia com R-CHOP, foram infarto do miocárdio, fibrilação atrial (distúrbio da contração do átrio), edema pulmonar e trombocitopenia aguda reversível.

Infecções

Monoterapia, 4 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. Eventos infecciosos, independentemente da causa, ocorreram em 30,3% de 356 pacientes: 18,8% dos pacientes apresentaram infecções bacterianas, 10,4% infecções virais, 1,4% infecções fúngicas e 5,9% apresentaram infecções de etiologia desconhecida. Infecções graves (graus 3/4), incluindo sepse, ocorreram em 3,9% dos pacientes, sendo 1,4% durante o período do tratamento e em 2,5% durante o acompanhamento.

Tratamento de manutenção (LNH) até 2 anos

A proporção de pacientes com infecções graus 1-4 foi de 25% no grupo em observação e 45% no grupo **MabThera**[®], com infecções graus 3/4 em 3% dos pacientes em observação e 11% dos que recebiam **MabThera**[®] em tratamento de manutenção. As infecções relatadas em $\geq 1\%$ dos pacientes do braço **MabThera**[®] foram pneumonia (2%), infecções do trato respiratório (2%), infecções febris (1%) e herpes-zóster (1%). Em uma grande proporção de infecções (todos os graus), o agente infeccioso não foi especificado nem isolado, no entanto, quando o agente infeccioso foi especificado, os agentes causais mais frequentes foram bactérias [observação 2%, **MabThera**[®] 10%], vírus [observação 7%, **MabThera**[®] 11%] e fungos [observação 2%, **MabThera**[®] 4%]. Não houve toxicidade cumulativa em relação às infecções relatadas com o fim do período de manutenção de 2 anos.

Dados de um estudo clínico apresentaram dois casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (PML - 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)

No estudo R-CVP, as infecções mais comuns foram das vias respiratórias superiores, relatadas por 12,3% dos pacientes em R-CVP; a mais comum dessas infecções foi nasofaringite. Infecções severas foram relatadas em 4,3% dos pacientes recebendo 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 **MabThera**[®] + CHOP. As infecções fúngicas graus 2 a 4 foram mais frequentes no grupo **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-zóster (infecção por vírus que afeta comumente as costas e/ou o peito e provoca ardores, bolhas na pele e dor) graus 2 a 4, incluindo herpes-zóster oftálmico, foi maior no grupo **MabThera**[®] + CHOP (4,5% versus 1,5% no grupo CHOP) com 7 casos de um total de 9 no grupo **MabThera**[®] + CHOP ocorrendo durante a fase de tratamento. A proporção de pacientes com infecções graus 2 a 4 e/ou de neutropenia febril foi de 55,4% no grupo **MabThera**[®] + CHOP. Neutropenia febril (isto é, sem infecção concomitante documentada) foi relatada somente durante o período de tratamento em 20,8% no grupo **MabThera**[®] + CHOP.

Eventos hematológicos

Monoterapia de 4 semanas

Neutropenia severa foi relatada em 4,2% dos pacientes, anemia severa foi relatada em 1,1% dos pacientes, e trombocitopenia severa foi relatada em 1,7% dos pacientes. Foi relatada uma única ocorrência de anemia aplástica transitória (aplasia pura das células vermelhas) e 2 ocorrências de anemia hemolítica (anemia causada pela destruição de células vermelhas) depois do tratamento com **MabThera**[®].

Tratamento de manutenção (LNH) até 2 anos

Leucopenia (redução dos glóbulos brancos do sangue) (todos os graus) ocorreu em 29% dos pacientes no grupo de **MabThera**[®]; neutropenia foi relatada em 23% dos pacientes no grupo de **MabThera**[®]. Houve uma maior incidência de neutropenia graus 3-4 [observação 2%, **MabThera**[®] 5%] e leucopenia [observação 4%, **MabThera**[®] 10%] no grupo de **MabThera**[®] comparado com o grupo observação. A incidência de trombocitopenia graus 3-4 [**MabThera**[®] < 1%] foi baixa.

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

No estudo de R-CVP, a incidência de neutropenia foi 24% dos pacientes em R-CVP. Esses achados laboratoriais foram relatados como eventos adversos e resultaram em intervenção médica em 3,1% dos pacientes em R-CVP. A maior incidência de neutropenia no grupo R-CVP não se associou a maior incidência de infecções e infestações. No estudo R-CHOP, a incidência de neutropenia severa foi 97% no grupo R-CHOP.

Leucopenia (redução dos glóbulos brancos do sangue) severa (graus 3/4): no estudo R-CHOP, a incidência de leucopenia grave foi 88% no grupo R-CHOP.

No estudo R-CVP, a incidência de anemia foi 0,6% no grupo R-CVP. A incidência de trombocitopenia foi 1,2% no grupo R-CVP. No estudo R-CHOP, a incidência de anemia foi de 14% no braço R-CHOP. A incidência de trombocitopenia foi de 15% no braço R-CHOP. O tempo até a recuperação de todas as anormalidades hematológicas foi comparável nos dois grupos de tratamento.

Eventos cardiovasculares

Monoterapia, 4 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. Dois pacientes (0,6%) apresentaram arritmias (alteração da frequência dos batimentos cardíacos) graus 3 ou 4 [incluindo taquicardia ventricular e supraventricular (arritmias com aumento da frequência cardíaca)] durante a infusão de **MabThera**[®]; um paciente com história de infarto do miocárdio apresentou angina *pectoris* (dor torácica), evoluindo para infarto do miocárdio quatro dias depois.

Tratamento de manutenção (LNH) até 2 anos

A incidência de distúrbios cardíacos graus 3-4 foram comparáveis entre os 2 grupos de tratamento [observação 4%, **MabThera**[®] 5%]. 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)

No estudo R-CVP, a incidência global de distúrbios cardíacos na população de segurança foi baixa (4% R-CVP, 5% CVP), não houve diferenças relevantes entre os grupos de tratamento. 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 da contração do átrio), foi maior no grupo R-CHOP (14 pacientes, 6,9%) quando comparado ao grupo CHOP (3 pacientes, 1,5%). 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 R-CHOP e CHOP quanto à incidência de outros eventos cardíacos graus 3 e 4, incluindo insuficiência cardíaca, miocardiopatia e manifestações de doença coronariana.

Níveis de IgG (imunoglobulina ou anticorpos do tipo G)

Tratamento de manutenção (LNH) até 2 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 **MabThera**[®] ao longo do período de 2 anos de tratamento, enquanto diminuiu no grupo observação (36% após 2 anos).

Eventos neurológicos

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

Durante o período de tratamento, quatro pacientes (2%) no grupo **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, três pacientes (1,5%) apresentaram eventos vasculares cerebrais no grupo CHOP que ocorreram durante o período de acompanhamento.

Subpopulações

Monoterapia, 4 semanas de tratamento

Pacientes idosos (≥ 65 anos): a incidência de qualquer evento adverso relacionado à droga e de eventos adversos graus 3 e 4 relacionados foi similar em pacientes idosos ($n = 94$) e jovens ($n = 237$), sendo 88,3% *versus* 92% para qualquer evento relacionado à droga e 16,0% *versus* 18,1% para eventos graus 3 e 4 relacionados.

Doença “bulky” (tumores sólidos): pacientes com doença “bulky” (doença volumosa) ($n = 39$) apresentaram maior incidência de eventos adversos graus 3 e 4 relacionados que pacientes sem doença “bulky” ($n = 195$) (25,6% *versus* 15,4%). A incidência de qualquer evento adverso relacionado foi semelhante nos dois grupos (92,3% em doença “bulky” *versus* 89,2% em doença “não-bulky”).

Retratamento com monoterapia: o percentual de pacientes que relatou qualquer evento adverso relacionado à droga e eventos adversos graus 3 e 4 relacionados recebendo retratamento ($n = 60$) com ciclos subsequentes de **MabThera**[®] foi similar ao percentual de pacientes relatando qualquer um desses mesmos eventos com a exposição inicial ($n = 203$) (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 AR moderada a severa está resumido a seguir.

As reações adversas apresentadas na Tabela 12 provêm de quatro estudos clínicos em AR. As populações que receberam **MabThera**[®] 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).

As reações adversas da Tabela 12 ocorreram pelo menos 2% dos pacientes e com diferença de pelo menos 2% *vs* o braço controle, e são apresentadas independentemente da dose. As frequências na Tabela 12 e a nota de rodapé correspondente são definidas como muito comum ($\geq 10\%$), comum ($> 1\%$ e $< 10\%$) e incomum ($> 0,1\%$ e $< 1\%$).

Tabela 3. RAMs em pacientes com AR dentro do período controlado dos estudos clínicos

Classe de Sistema ou Órgão	Muito Comuns	Comuns
Infecções e infestações	Infecção de VAS* (vias aéreas superiores), ITU (infecção do trato urinário)	Bronquite, sinusite, gastroenterite (infecção do sistema gastrointestinal), tinha do pé
Distúrbios do sistema imunológico/distúrbios gerais e condições local de aplicação	Reações relacionadas à infusão	*IRR: hipertensão, náuseas, erupção, febre, prurido, urticária, irritação de garganta, onda de calor, pressão baixa, rinite, calafrios, 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	Cefaleia	Parestesia, enxaqueca, tontura, Ciatalgia (dor no ciático)
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo		Alopecia
Distúrbios psiquiátricos		Depressão, ansiedade
Distúrbios gastrointestinais		Dificuldade de digestão, diarreia, refluxo gastroesofágico, ulceração oral, Dor em 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**[®] vs 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 nas IRR, exacerbações da AR e infecções, todas mais frequentes nos primeiros 6 meses de tratamento.

Reações agudas relacionadas à infusão (IRR)

Sinais e sintomas sugerindo uma reação infusional aguda (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 pressão alta) foram observados em 79/540 (15%) dos pacientes após a primeira exposição ao **MabThera**[®]. A pré-medicação com glicocorticóide IV reduziu significativamente a incidência e severidade destes eventos.

Infecções

A porcentagem total de infecção foi de, aproximadamente, 97 por 100 paciente/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 sexo.

Experiência pós-marketing

Linfoma não Hodgkin

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-marketing de **MabThera**[®].

Como parte de uma contínua vigilância pós-marketing 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 cardioprotóxica (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, como pneumopatia intersticial, foram reportados alguns eventos adversos pulmonares com evolução fatal.

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 casos fatais de necrólise epidérmica tóxica (lesão severa 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 do saúde mental associada ou não à pressão alta. Um diagnóstico de SEPR/SLPR deve ser confirmado através 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), acompanhado ou não de neuropatia periférica (lesão nervosa periférica), foram relatados raramente. Alguns sinais e sintomas relativos a pares cranianos, tais como 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 recebendo **MabThera**[®] associado à quimioterapia citotóxica (quimioterapia destruição direta de células tumorais).

Casos de reativação de hepatite B foram relatados em artrite reumatóide.

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 herpesvírus [citomegalovírus (CMV), vírus varicela zóster 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 positiva.

Sistema gastrointestinal: Perfuração gastrointestinal, em alguns casos levando à morte, foi observada em pacientes recebendo rituximabe em combinação com quimioterapia para linfoma não Hodgkin.

Artrite reumatoide: Além das reações adversas observadas nos estudos clínicos de rituximabe em AR, casos de LMP, reações tipo doença do soro (doença com comprometimento sanguíneo) e reativação da hepatite B foram relatados durante experiência pós-marketing.

Alterações laboratoriais

Linfoma não Hodgkin

Sangue e sistema linfático: casos de pancitopenia foram raramente relatados. 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 4 meses.

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

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

Não há experiência 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 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° 4288

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

Embalado por: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça

Ou

Fabricado para F.Hoffman-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, 2020 - CEP 22775-109 - Rio de Janeiro/RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 22/10/2010.

CDS 15.0

