

MabThera[®]

rituximabe

Antineoplásico

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome do produto: MabThera[®]

Nome genérico: rituximabe

Forma farmacêutica, via de administração e apresentações

Solução injetável para infusão intravenosa. Caixas com 2 frascos de 100 mg/10 mL

Caixas com 1 frasco de 500 mg/50 mL

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. AÇÃO DO MEDICAMENTO

MabThera[®] contém o ingrediente ativo rituximabe, um medicamento direcionado contra receptores específicos de certos tipos de células

MabThera[®] funciona ligando-se aos receptores CD20 dos linfócitos B, inibindo o crescimento e ativando mecanismos de destruição dessas células.

O crescimento anormal dos linfócitos B é responsável por algumas doenças.

O tempo médio para verificar se a ação de **MabThera[®]** está sendo eficaz depende do tratamento que foi prescrito pelo seu médico, características do seu organismo e da doença.

2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

MabThera[®] é usado no tratamento de algumas doenças onde o linfócito B desempenha papel importante.

MabThera[®] pode ser usado como única medicação ou em associação com outros quimioterápicos ou outros medicamentos.

3. RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Não use **MabThera[®]** se você teve reação alérgica grave a esse medicamento, a algum componente do produto ou a qualquer outra proteína de origem murina. As reações

alérgicas graves se manifestam através de urticária (placas avermelhadas na pele com sensação intensa de coceira), inchaço no rosto, lábios, boca ou garganta que causam dificuldade de engolir ou respirar.

Advertências/Precauções

Antes de receber **MabThera**[®] seu médico deve ser informado se você tem alguma doença do coração, tais como: angina, arritmias cardíacas (batimento anormal do coração), insuficiência cardíaca.

Informe ao seu médico se você tem ou teve hepatite B.

Se você está em uso de medicamentos para controlar a pressão arterial (anti-hipertensivos), seu médico deverá ser informado, pois **MabThera**[®] pode causar uma diminuição da pressão arterial durante a primeira infusão do medicamento. Possivelmente ele deverá suspender o uso destes medicamentos pelo menos 12 horas antes da administração de **MabThera**[®].

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

Poderá haver maior chance de ocorrer problemas respiratórios durante a administração de **MabThera**[®], caso você já apresente doença pulmonar.

Durante o tratamento com **MabThera**[®], as vacinações poderão ser menos eficazes. Avise ao seu médico caso necessite receber alguma vacina durante seu tratamento.

Geralmente **MabThera**[®] não possui efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas. Entretanto, como qualquer outra medicação, **MabThera**[®] pode causar tonturas em algumas pessoas.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Principais Interações medicamentosas

Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento. Informe ao seu médico se você está tomando anti-hipertensivos (vide item *Advertências*). Antes de iniciar o tratamento, assegure-se que seu médico tenha conhecimento de que você está tomando outros medicamentos (incluindo aqueles que não foram prescritos por ele). Isto é importante, visto que o uso de mais de um medicamento ao mesmo tempo poderá reforçar ou diminuir os efeitos dos medicamentos.

Não há interações de **MabThera**[®] com alimentos.

Durante seu tratamento você poderá apresentar algumas alterações nos parâmetros do hemograma. Anemia, leucopenia (menor número de glóbulos brancos no sangue) e plaquetopenia (diminuição na quantidade de plaquetas, elementos que auxiliam na coagulação sanguínea). Estes eventos costumam ser transitórios e seu médico deve ser informado desses resultados.

Gravidez e Amamentação

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

Informe ao seu médico se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após 12 meses do seu término. Você deve utilizar métodos contraceptivos eficazes antes de receber

MabThera®, durante o tratamento e por 12 meses após seu término. Informe ao médico se está amamentando.

Pacientes pediátricos

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de **MabThera®** na habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas, porém a atividade farmacológica e os eventos adversos reportados até o momento não indicam que estes eventos devam ser esperados.

Este medicamento é contra-indicado para pacientes pediátricos.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

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.

4. MODO DE USO

MabThera® é um líquido claro e incolor, fornecido em frascos estéreis, sem conservantes, que deve ser diluído por um profissional de saúde antes de aplicado.

A solução de **MabThera®** deverá ser preparada através de diluição em soro e será administrada lentamente na circulação sanguínea. Você a receberá através de uma agulha ou cateter colocado em uma veia. Este tipo de aplicação é conhecido como intravenosa e deverá ser realizada por um profissional de saúde.

Seu médico prescreverá a dose e o esquema de tratamento que ele julgar mais adequado para você. A dose será calculada de acordo com o seu peso e sua altura (superfície corpórea).

O tratamento com **MabThera®** terá a duração de tempo determinado por seu médico, dependendo da sua doença, do seu organismo e da resposta ao tratamento.

Caso você não receba alguma aplicação prescrita, seu médico deverá ser informado.

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.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

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

5. REAÇÕES ADVERSAS

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

A relação abaixo apresenta as reações indesejáveis mais comuns que podem ocorrer durante a aplicação de **MabThera**[®]:

- febre, calafrios, tremores, ânsia de vômito, vômitos, dor de cabeça, congestão nasal, coriza, vermelhidão na pele, cansaço, falta de ar, dificuldade para respirar, inchaço da língua, dificuldade de engolir, tonturas ao se levantar, vermelhidão na face, palpitações, dor no peito, dor nas costas, dor no local do linfoma, dor muscular ou nas articulações (juntas), dor de estômago e irritação na garganta.

Essas reações indesejáveis são temporárias e ocorrem mais frequentemente durante a primeira infusão de **MabThera**[®] e podem ser evitadas ou amenizadas através do uso profilático de antialérgicos e analgésicos.

A relação a seguir apresenta efeitos colaterais menos frequentes que podem ocorrer durante ou após a administração de **MabThera**[®]:

- diarreia, aumento da pressão arterial, indigestão, perda de apetite, tensão muscular, nervosismo, ansiedade, agitação, tosse, insônia, formigamentos ou perda de sensibilidade na pele, secreção nasal ou pulmonar, suor em excesso, lacrimejamento, irritabilidade ou coceira nos olhos, alterações do paladar.

Informe ao seu médico imediatamente ou procure um serviço para atendimento de emergência caso você apresente algum dos sintomas abaixo:

- lesões extensas na pele, coceira e urticária (placas avermelhadas na pele com sensação intensa de coceira);
- inchaço na face, lábios, boca ou garganta que podem causar dificuldade para engolir ou respirar, inchaço nas mãos, pés e tornozelos;
- falta de ar grave, grande dificuldade para respirar, chiado no peito, tosse intensa.

Estas reações indesejáveis, embora raras, são graves e necessitam de cuidados médicos de urgência.

Caso você esteja recebendo **MabThera**[®] associado a quimioterapia as seguintes reações indesejáveis podem ocorrer:

- bronquite (inflamação dos pulmões)
- Herpes zoster
- casos muito raros de reativação de hepatite B

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe ao seu médico.

6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Não há experiência com superdosagem advinda dos estudos clínicos em seres humanos. Como **MabThera**[®] é administrado sob supervisão médica, é pouco provável que você receba mais medicação do que o prescrito. Entretanto, se você apresentar qualquer efeito adverso após receber **MabThera**[®] contate seu médico imediatamente.

7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

MabThera[®] deve ser conservado sob refrigeração (entre 2° e 8° C). Manter os frascos dentro do cartucho para proteger da luz.

A solução preparada de **MabThera**[®] é física e quimicamente estável por 24 horas entre 2° e 8° C e subseqüentemente durante 12 horas à temperatura ambiente. Porém, o ideal é que seja usada imediatamente depois de preparada.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

MabThera[®] é um anticorpo monoclonal quimérico camundongo/humano que se liga especificamente ao antígeno transmembrana CD20. Este antígeno está localizado nos linfócitos pré-B e linfócitos B maduros, mas não em células progenitoras, células pró-B, células plasmáticas normais ou outros tecidos normais. O antígeno encontra-se presente em mais de 95% de todas as células B dos linfomas não-Hodgkin (LNH). Após a ligação do 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 com a ligação de anticorpos.

MabThera[®] liga-se ao antígeno CD20 dos linfócitos B e inicia reações imunológicas que mediarão a lise da célula B. Os possíveis mecanismos para a lise celular são citotoxicidade complemento-dependente (CDC), citotoxicidade celular anticorpo-dependente (ADCC) e indução de apoptose. Finalmente, os estudos *in vitro* demonstraram que o **MabThera**[®] sensibiliza linhagens celulares do linfoma B humano, resistentes a drogas quimioterápicas, para os efeitos citotóxicos de alguns desses agentes quimioterápicos.

A contagem média de células B periféricas diminuiu significativamente abaixo do normal após a primeira dose de **MabThera**[®]. Em pacientes tratados para malignidades hematológicas, a repleção de célula B começou com 6 meses de tratamento, retornando aos níveis normais entre 9 e 12 meses após a conclusão do tratamento. Em pacientes com artrite reumatóide, a duração da depleção de célula B periférica foi variável. A maioria dos pacientes recebeu tratamento adicional antes da completa repleção de célula B.

De 67 pacientes avaliados quanto à presença de anticorpos humanos anti-rato (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) eram positivos.

Farmacocinética

Distribuição e eliminação

Linfoma não-Hodgkin

Estudos farmacocinéticos realizados em estudos Fase I, nos quais os pacientes (n=15) com linfoma de células B recaído, receberam doses únicas de **MabThera**[®] de 10, 50, 100 ou 500 mg/m², indicaram que os níveis séricos e a meia-vida de **MabThera**[®] foram proporcionais à dose.

Em uma corte de 14 pacientes dentre os 166 pacientes com LNH de baixo grau ou folicular recidivados ou quimiorresistente, incluídos no estudo pivotal, Fase III, e que haviam recebido **MabThera**[®] 375 mg/m² IV, uma vez por semana, durante 4 semanas, a meia-vida sérica foi de 76,3 horas (de 31,5 a 152,6 horas) após a primeira infusão e 205,8 horas (de 83,9 a 407,0 horas) após a quarta infusão. A C_{máx} após a primeira e a quarta infusões foram 205,6 ± 59,9 µg/ml e 464,7 ± 119,0 µg/mL, respectivamente. O *clearance* plasmático médio após a primeira e a quarta infusões foi 0,0382 ± 0,0182 L/h e 0,0092 ± 0,0033 L/h, respectivamente. Entretanto, a variabilidade das concentrações séricas foi grande.

As concentrações séricas de **MabThera**[®] foram estatística e significativamente mais altas nos pacientes responsivos comparados aos não responsivos, imediatamente antes e após a quarta infusão e após o tratamento. As concentrações séricas correlacionaram-se negativamente com a carga tumoral e com o número de células B circulantes no *baseline*. Caracteristicamente, o **MabThera**[®] foi detectável por 3 a 6 meses após a administração da última infusão.

A eliminação e distribuição de **MabThera**[®] não foram estudadas de forma abrangente em pacientes com linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células, mas os dados disponíveis indicam que os níveis séricos de **MabThera**[®] em pacientes portadores de LNH agressivo são comparáveis àqueles observados em pacientes com linfoma não-Hodgkin folicular ou de baixo grau após o tratamento com doses similares.

Artrite Reumatóide

Após duas infusões intravenosas de rituximabe na dose de 1000 mg, separadas por duas semanas, a meia-vida terminal média foi de 20,8 dias (intervalo de 8,58 a 35,9 dias), o *clearance* sistêmico médio foi de 0,23 L/dia (intervalo, 0,091 a 0,67 L/dia), e o volume de distribuição médio no *steady-state* foi de 4,6 L (intervalo de 1,7 a 7,51 L). A análise da farmacocinética da população dos mesmos dados deu valores médios similares para o *clearance* sistêmico e a meia-vida, 0,26 L/dia e 20,4 dias, respectivamente. A análise farmacocinética da população revelou que a superfície corpórea e o sexo foram as co-variantes mais significantes para explicar a variabilidade interindividual nos parâmetros farmacocinéticos. Após o ajuste para a superfície corpórea, os indivíduos do sexo masculino tiveram um volume de distribuição maior e um *clearance* mais rápido do que os indivíduos do sexo feminino. As diferenças farmacocinéticas relacionadas ao sexo não foram consideradas clinicamente relevantes e o ajuste de dose não foi necessário. Após a administração intravenosa de 500 e 1000 mg de doses de rituximabe em duas ocasiões, separadas por duas semanas, valores médios de C_{máx} foram 183 µg/mL (intervalo de 81,8 a 279 µg/mL) e 370 µg/mL (212 a 637 µg/mL), e as meia-vidas médias foram 17,9 dias (intervalo de 12,3 a 31,3 dias) e 19,7 dias (intervalo de 12,3 a 34,6 dias), respectivamente. Não estão disponíveis os dados farmacocinéticos dos pacientes recebendo séries múltiplas de tratamento. Os parâmetros farmacocinéticos da população anti-FNT com resposta inadequada, após o mesmo regime de dose (2 x 1000mg, IV, com 2 semanas de diferença), foram similares com uma concentração plasmática máxima média de 369 µg/mL e uma meia-vida terminal média de 19,2 dias.

Farmacocinética em populações especiais

Não está disponível nenhum dado farmacocinético em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

1. Linfoma não-Hodgkin de baixo grau ou folicular

Monoterapia

Tratamento inicial, semanal por 4 doses

No estudo pivotal, 166 pacientes com LNH de baixo grau ou folicular de células B, recaído ou resistente à quimioterapia receberam quatro doses de 375 mg/m² de **MabThera**[®] em infusão IV, uma vez por semana. A taxa de resposta global (TRG) na população ITT (intenção de tratamento) foi de 48% (IC_{95%} 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 13,0 meses.

Em uma análise de subgrupo, a TRG foi maior em pacientes com subtipos histológicos da “International Working Formulation” B, C e D comparada com o subtipo A (58% vs. 12%); foi maior em pacientes cuja maior lesão era < 5 cm vs. > 7 cm no seu maior diâmetro (53% vs. 38%) e foi maior em pacientes que apresentaram recidiva quimiossensível versus recidiva quimiorresistente (definida como duração de resposta < 3 meses) (50% vs. 22%). A TRG em pacientes previamente tratados com transplante de medula óssea autólogo foi de 78%, contra 43% em pacientes não submetidos a transplante de medula óssea autólogo. Idade, sexo, grau, diagnóstico inicial, presença ou ausência de doença “bulky”, HDL alto ou baixo, ou presença de doença extra-nodal, não apresentaram efeito estatisticamente significativo sobre a resposta ao **MabThera**[®].

Uma relação estatisticamente significativa foi encontrada entre taxas de resposta e comprometimento da medula óssea. 40 % dos pacientes com comprometimento da medula óssea responderam, em comparação a 59% dos pacientes sem comprometimento da medula óssea (p=0,0186). Este 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 “bulky”.

Tratamento inicial, semanal por 8 doses

Em um estudo multicêntrico, de braço único, 37 pacientes com LNH de células B, baixo grau ou folicular, recaído ou resistente à quimioterapia, receberam 8 doses de 375 mg/m² de **MabThera**[®] em infusão IV, uma vez por semana. A TRG foi 57% (IC_{95%} 41% - 73%; RC 14%, RP 43%), com uma mediana projetada do tempo para a progressão da doença de 19,4 meses (variando de 5,3 até 38,9 meses).

Doença “bulky”, tratamento inicial, semanal por 4 doses

Em dados compilados de três estudos, 39 pacientes com LNH de células B, baixo grau ou folicular, com doença “bulky” (lesão única ≥ 10 cm de diâmetro), recaído ou resistente à quimioterapia, receberam 4 doses de 375 mg/m² de **MabThera**[®] em infusão IV, uma vez por semana. A TRG foi 36% (IC_{95%} 21% - 51%, RC 3%, RP 33%) com a mediana do tempo para progressão da doença de 9,6 meses (variando de 4,5 até 26,8 meses).

Re-tratamento, semanal por 4 doses

Em um estudo multicêntrico, de braço único, 58 pacientes com LNH de células B, baixo grau ou folicular, recaído ou resistente à quimioterapia, que haviam apresentado resposta objetiva a um tratamento anterior com **MabThera**[®], foram novamente tratados com 4 doses de 375 mg/m² de **MabThera**[®] em infusão IV, uma vez por semana. Três destes pacientes já haviam recebido 2 ciclos anteriores de **MabThera**[®] antes do estudo, recebendo portanto o terceiro já após inclusão. Dois pacientes foram retratados duas vezes durante o estudo.

Para os 60 re-tratamentos, a TRG foi 38% (IC_{95%} 26% - 51%; RC 10% e RP 28%), com uma mediana projetada do tempo para progressão da doença de 17,8 meses (variando de 5,4 até 26,6). Este dado é comparado favoravelmente com o tempo para progressão da doença obtido após o primeiro tratamento com **MabThera**[®] de 12,4 meses.

Em associado à quimioterapia CVP

Tratamento inicial

Em um estudo randomizado, aberto, 322 pacientes sem tratamento prévio, com LNH de células B, baixo grau ou folicular foram randomizados para receber quimioterapia CVP (ciclofosfamida 750mg/m², vincristina 1,4mg/m² até o máximo de 2mg no dia 1, e prednisolona 40mg/m²/dia nos dias 1 a 5) a cada três semanas por 8 ciclos ou **MabThera**[®] 375 mg/m² associado com CVP (R-CVP). **MabThera**[®] 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. Quando da análise final, o tempo mediano de observação foi de 18 meses. O R-CVP levou a benefícios significantes sobre o CVP em relação ao parâmetro primário, tempo para falha do tratamento (25,9 meses vs. 6,7 meses, p<0,0001, teste *log-rank*). O risco de apresentar falha do tratamento foi reduzido em 67% (IC_{95%}: 56%-76%) com R-CVP comparado ao CVP somente, usando a análise de regressão de Cox. Pelo método de *Kaplan-Meier*, a estimativa da taxa livre de eventos em 12 meses foi de 69% no grupo R-CVP comparado a 32% no grupo CVP. A proporção de pacientes com resposta tumoral (RC, RC 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%). Aos 18 meses, a duração mediana da resposta não foi alcançada no grupo R-CVP e foi de 9,8 meses no grupo CVP (p<0,0001, teste *log-rank*). Entre os pacientes respondedores, a análise de regressão de Cox mostrou que o risco de recaída foi reduzido em 70% (IC_{95%}: 55%-81%) no grupo R-CVP comparado ao grupo CVP.

O tempo para instituição de novo tratamento do linfoma ou óbito foi significativamente maior no grupo R-CVP (não estimado), comparado ao grupo CVP (12,3 meses) (p<0,0001, teste *log-rank*). O tratamento com R-CVP prolongou significativamente o tempo de progressão da doença ou morte comparada ao CVP (27 meses e 14,5 meses respectivamente). Aos 12 meses, 81% dos pacientes no grupo R-CVP não haviam recaído comparados a 58% dos pacientes recebendo CVP.

A análise subsequente dos parâmetros primários e secundários, realizada com um tempo mediano de observação de aproximadamente 42 meses, confirmou os benefícios do R-CVP sobre o CVP (tabela 1).

Tabela 1. Resumo dos resultados de eficácia atualizados do CVP vs R-CVP (tempo mediano de observação de 42 meses).

	Estimativa da mediana método de Kaplan-Meier Tempo do evento (meses) [§]			Eficácia do tratamento ⁺
	CVP	R-CVP	Valor do p <i>log-rank</i>	
Tempo mediano de observação (meses)	41,3	42,1		
Parâmetro Primário de Eficácia				
TFT	6,6	27,0	< 0,0001	66%
Parâmetro Secundário de Eficácia				
Tempo para progressão da doença ou morte ^x	14,5	33,6	< 0,0001	58%
Sobrevida global	NA	NA	0,0700	38%
Resposta global do tumor (RC, RCn, RP)*	57%	81%	< 0,0001**	3.2***
Duração da resposta	13,5	37,7	< 0,0001	65%
Sobrevida livre de doença	20,5	44,8	0,0005	71%
Tempo para novo tratamento do linfoma ou morte	12,3	46,3	< 0,0001	63%

[§] De acordo com a avaliação do investigador, todos os dados foram estratificados pelo centro.

+ Eficácia do tratamento: para parâmetros livre de eventos, as estimativas foram calculadas pela redução do risco; para resposta do tumor, razões de probabilidade foram usadas.

NA: não alcançada uma vez que as estimativas de Kaplan-Meier das taxas livres de eventos foram superiores a 50% durante todo o período de observação do estudo.

^x Definido como Parâmetro Secundário de Eficácia na emenda G do protocolo.

* Taxa de resposta global é calculada a partir da resposta do tumor avaliada ao final do protocolo de tratamento.

** Teste do Qui-quadrado; *** razão de probabilidade.

Abreviações: N.A. não alcançada; TFT tempo para falha do tratamento; RC resposta completa; RC_n resposta completa não confirmada; RP resposta parcial.

A taxa de morte por causa específica (morte devido ao linfoma) foi significativamente menor no braço R-CVP quando comparada com o braço CVP (p=0,02 com estratificação por centro; teste *log-rank*, taxa livre de eventos de 93% aos 3 anos para R-CVP vs 85% para CVP).

O benefício em se adicionar **MabThera**[®] ao CVP foi observado consistentemente na população recrutada no estudo M39021; [randomizado de acordo com os critérios BNLI (não versus sim), idade (≤60 anos, >60 anos), número de sítios extra-nodais (0-1 versus >1), comprometimento da medula óssea (não versus sim), DHL (elevada, não elevada), β2 microglobulina (elevada, não elevada), sintomas B (ausente, presente), doença “bulky” (ausente, presente), número de sítios nodais (<5 versus ≥5), hemoglobina (≤12 g/dl versus >12g/dl), IPI (≤1 versus >1), e índice FLIPI (0-2 versus 3-5)].

Terapia de manutenção

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**[®] mais CHOP (R-CHOP, n=234). Os dois grupos de tratamento foram corretamente equilibrados em relação às características basais e status da doença. Um total de 334 pacientes alcançaram remissão completa ou parcial na fase de indução e foram randomizados em uma segunda etapa para o tratamento de manutenção com **MabThera**[®] (n=167) ou observação (n=167). O tratamento de manutenção com **MabThera**[®] consistiu em uma infusão simples de **MabThera**[®] na dose de 375 mg/m² de superfície corpórea fornecida a cada 3 meses até a progressão da doença ou por um período máximo de 2 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 (ver tabela 2).

Tabela 2. Fase de indução: resumo dos resultados de eficácia para CHOP vs R-CHOP (tempo mediano de observação de 31 meses)

	CHOP	R-CHOP	Valor-p	Redução do risco ¹⁾
Eficácia Primária				
TRG ²⁾	74%	87%	0,0003	ND
RC ²⁾	16%	29%	0,0005	ND
RP ²⁾	58%	58%	0,9449	ND
Eficácia Secundária				
SG (mediana)	NA	NA	0,0508	32%
SLP (mediana)	19,4 me.	33,2 me.	0,0001	38%

¹⁾ Estimativas foram calculadas pelas taxas de risco.

²⁾ Última resposta do tumor avaliada pelo investigador. O teste estatístico “primário” para a “resposta” foi o teste da tendência da RC vs RP vs sem resposta ($p < 0,0001$).

Abreviações: ND, não disponível; NA, não atingido; me., meses; TRG Taxa de resposta global; R.C.; 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**[®] conduziu a uma melhora clinicamente relevante e estatisticamente significativa no *endpoint* primário, a SLP (tempo desde a randomização para manutenção até a recidiva, progressão da doença ou morte), quando comparado somente com a observação ($p < 0,0001$ teste *log-rank*). A mediana da SLP foi 42,2 meses no braço manutenção com **MabThera**[®] comparada com 14,3 meses no braço observação. Usando uma análise de regressão *Cox*, o risco de ocorrer progressão da doença ou morte foi reduzido em 61% no grupo de tratamento manutenção com **MabThera**[®] quando comparado com a observação (95% IC; 45%-72%). As taxas livres de progressão em 12 meses estimados de *Kaplan-Meier* foram 78% no grupo de manutenção com **MabThera**[®] vs 57% no grupo observação. Uma análise da sobrevida global confirmou um significativo benefício da manutenção com **MabThera**[®] sobre a observação ($p=0,0039$ teste *log-rank*). O tratamento de manutenção com **MabThera**[®] reduziu o risco de morte em 56% (95% IC; 22%-75%).

O tempo mediano para um novo tratamento anti-*linfoma* foi significativamente mais longo no tratamento de manutenção com **MabThera**[®] comparado com a observação (38,8 meses vs. 20,1 meses, $p < 0,0001$ teste *log-rank*). O risco de iniciar um novo tratamento foi reduzido em 50% (95% IC; 30%-64%). Em pacientes obtendo uma RC/RC_n (resposta completa/resposta completa não confirmada) como a melhor resposta durante o tratamento de indução, o tratamento de manutenção com **MabThera**[®] prolongou significativamente a mediana de sobrevida livre de doença (SLD) comparado com o grupo observação (53,7 vs 16,5 meses, $p = 0,0003$) teste *log-rank* (tabela 3). O risco de recidiva em pacientes com respostas completas foi reduzido em 67% (95% IC; 39%-82%).

Tabela 3. Fase de manutenção: resumo dos resultados de eficácia MabThera[®] vs observação (28 meses de tempo mediano de observação)

Parâmetros de eficácia	Estimativa <i>Kaplan-Meier</i> da mediana de tempo para o evento (meses)			Redução do risco
	Observação (N = 167)	MabThera [®] (N=167)	Valor p <i>log-rank</i>	
Sobrevida livre de progressão (SLP)	14,3	42,2	<0,0001	61%
Sobrevida global	NA	NA	0,0039	56%
Tempo para um novo tratamento de linfoma	20,1	38,8	<0,0001	50%
Sobrevida livre da doença^a	16,5	53,7	0,0003	67%
Análises de subgrupo				
<u>SLP</u>				
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%
<u>OS</u>				
CHOP	NA	NA	0,0348	55%
R-CHOP	NA	NA	0,0482	56%

NA: não atingido; ^a: 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 3). O tratamento de manutenção com **MabThera**[®] prolongou significativamente a mediana da SLP em pacientes respondedores à terapia de indução com CHOP (SLP mediana 37,5 meses vs 11,6 meses, $p < 0,0001$) bem como nos pacientes respondendo à indução com R-CHOP (mediana da SLP 51,9 meses vs 22,1 meses, $p < 0,0071$). Ainda que os subgrupos fossem pequenos, o tratamento de manutenção com **MabThera**[®] proveu benefícios significantes em termos de sobrevida global para ambos os pacientes respondendo às terapias CHOP e R-

CHOP, embora seja necessário um acompanhamento mais prolongado para confirmar esta observação.

O tratamento de manutenção com **MabThera**[®] proveu benefícios consistentes em todos os subgrupos testados [gênero (masculino, feminino)], idade (≤ 60 anos, > 60 anos), estágio (III, IV), *performance status OMS* (0 vs >0), sintomas B (ausente, presente), infiltração da medula óssea (não vs sim), IPI (0-2 vs 3-5), escore FLIPI (0-1, vs 2 vs 3-5), número de sítios extra-nodais (0-1 vs >1), número de sítios nodais (< 5 vs ≥ 5), números de regimes prévios (1 vs 2), melhor resposta para terapia prévia (RC/RP vs NC/DP), hemoglobina ($<12\text{g/dL}$ vs $\geq 12\text{g/dL}$), β_2 microglobulina (< 3 mg/L vs ≥ 3 mg/L), DHL (elevado, não elevado) exceto para um pequeno grupo de pacientes com doença *bulky*.

2. Linfoma não-Hodgkin 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^2 , doxorrubicina 50 mg/m^2 , vincristina $1,4\text{ mg/m}^2$ até o máximo de 2 mg no dia 1, e prednisolona $40\text{ mg/m}^2/\text{dia}$, nos dias 1 a 5), a cada três semanas por 8 ciclos, ou **MabThera**[®] + 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 status da doença. A análise final confirmou que o R-CHOP aumenta significativamente a duração de sobrevida livre de eventos (o parâmetro primário de eficácia, onde eventos foram considerados óbito, recaída ou progressão do linfoma, ou instituição de novo tratamento antilinfoma) ($p=0,0001$). Pelo método de *Kaplan-Meier*, a estimativa mediana da duração da sobrevida livre de eventos foi de 35 meses no braço R-CHOP comparada a 13 meses no braço CHOP, representando uma redução de risco de 41%. Aos 24 meses, a estimativa para sobrevida global foi de 68,2% no braço R-CHOP comparado a 57,4% no braço CHOP. A análise subsequente da duração da sobrevida global, realizada com tempo de seguimento médio de 60 meses de duração, confirmou os benefícios do R-CHOP sobre o tratamento com CHOP ($p=0,0071$), representando uma 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 comparado ao CHOP. A taxa de resposta completa após o ciclo 8 foi de 76,2% no grupo R-CHOP e 64,2% no grupo CHOP ($p=0,028$). O risco de progressão da doença foi reduzido em 46% e o risco de recaída em 51%.

Em todos subgrupos de pacientes (sexo, idade, IPI ajustado à idade, estágio de Ann Arbor, ECOG, β_2 Microglobulina, DHL, Albumina, sintomas B, doença “bulky”, sítios extra-nodais, comprometimento da medula óssea), as taxas de risco para sobrevida livre de eventos e sobrevida global (R-CHOP comparado ao CHOP) foram menor que 0,83 e 0,95 respectivamente. R-CHOP foi associado com uma melhora no resultado tanto para pacientes com alto ou baixo risco de acordo com o IPI ajustado à idade.

3. Artrite reumatóide

A eficácia e a segurança de **MabThera**[®] em aliviar os sinais e sintomas da artrite reumatóide foram demonstradas em três estudos randomizados, controlados, duplo-cegos e multicêntricos.

O Estudo 1 foi um estudo duplo-cego, comparativo que incluiu 517 pacientes que experimentaram uma resposta inadequada ou intolerância a um ou mais tratamentos com inibidores de TNF. Os pacientes elegíveis tinham artrite reumatóide ativa grave, diagnosticada de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology (ACR)*. O desfecho primário foi o percentual de pacientes que alcançaram uma resposta ACR20 na semana 24. Os pacientes receberam duas infusões IV de 1000 mg de **MabThera**[®], cada uma precedida de uma infusão de IV de 100 mg de metilprednisolona e separadas por um intervalo de 15 dias. Todos os pacientes receberam concomitantemente metotrexato 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 parâmetros finais tardios, incluindo avaliação radiográfica por 56 semanas. Durante este período os pacientes poderiam ter recebido outras séries de rituximabe como extensão de um protocolo de estudo aberto.

O Estudo 2 foi um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, multicêntrico que comparou duas doses diferentes de rituximabe administradas com ou sem um dos dois regimes de corticosteroide perinfusional em combinação com metotrexato semanal em pacientes com artrite reumatóide ativa que não responderam ao tratamento com ao menos 5 outros DMARDs.

O Estudo 3 foi um estudo duplo-cego que avaliou a monoterapia de rituximabe e rituximabe em combinação com ciclofosfamida ou metotrexato em pacientes com artrite reumatóide 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

Em todos os três estudos, rituximabe 2 x 1000 mg aumentou significativamente a proporção de pacientes que alcançou ao menos uma melhora de 20% no escore ACR comparado com pacientes tratados com metotrexato apenas (Tabela 4). O efeito do tratamento foi similar em pacientes, independente do status do fator reumatóide, idade, sexo, superfície corporal, raça, número de tratamentos anteriores ou status da doença.

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

Tabela 4. Comparação entre Estudos das Respostas ACR na Semana 24 (População ITT)

	Resposta ACR	Placebo + MTX	Rituximabe + MTX
Estudo 1		N= 201	N = 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%) ¹
	ACR50	11 (5%)	80 (27%) ¹
	ACR70	3 (1%)	37 (12%) ¹
Estudo 2		N= 143	N= 185

	ACR20	45 (31)	96 (52%) ²
	ACR50	19 (13%)	61 (33%) ²
	ACR70	6 (4%)	28 (15%) ²
Estudo 3		N = 40	N = 40
	ACR20	15 (38%)	28 (70%) ³
	ACR50	5 (13%)	17 (43%) ³
	ACR70	2 (5%)	9 (23%) ³

¹ p ≤ 0.0001; ² p ≤ 0.001; ³ p < 0.05

No Estudo 3, a resposta ACR20 em pacientes tratados apenas com rituximabe foi de 65% comparado com 38% tratados apenas com metotrexato (p = 0,025).

Os pacientes tratados com rituximabe tiveram uma redução significativamente maior no escore de atividade da doença (DAS28) do que os pacientes com metotrexato apenas. Uma resposta EULAR de boa a moderada foi alcançada por significativamente mais pacientes tratados com rituximabe comparado a pacientes tratados com metotrexato apenas (Tabela 5).

Tabela 5. Comparação entre Estudos de Respostas DAS e EULAR na Semana 24 (População ITT)

	Placebo + MTX	Rituximabe + MTX 2 × 1g
Estudo 1	(n = 201)	(n = 298)
Mudança no DAS28 [Média (SD)]	-0.4 (1.2)	-1.9 (1.6)*
Resposta EULAR (%)		
Nenhuma	78%	35%
Moderada	20%	50%*
Boa	2%	15%
Estudo 2	(n = 143)	(n = 185)
Mudança média na DAS28 (SD)	-0.8 (1.4)	-2.0 (1.6)
Resposta EULAR		
Nenhuma	61%	37%
Moderada	35%	40%
Boa	4%	23%
Estudo 3	N=40	N=40
Mudança na DAS [Média (SD)]	-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.

Resposta Radiográfica

No estudo 1, conduzido em pacientes com resposta inadequada ou intolerância a uma ou mais terapias com inibidores de TNF, o dano estrutural na articulação foi avaliado radiograficamente através de alteração no escore total de Sharp modificado por Genant e nos seus componentes (escore de erosão e de estreitamento do espaço articular). Em 56 semanas, pacientes do grupo rituximabe/MTX demonstraram uma significativa diminuição da progressão radiográfica quando comparados com pacientes que receberam apenas metotrexato. Uma grande proporção de pacientes recebendo rituximabe também não apresentou progressão da erosão após 56 semanas (tabela 6).

Tabela 6. Alterações das médias radiográficas após 56 semanas no Estudo 1

	Placebo+MTX	Rituximabe +MTX 2 × 1g
Estudo 1	(n = 184)	(n = 273)
Escore total de Sharp	2,31	1,00 p=0,0046
Erosão	1,32	0,59 p=0,0114
Estreitamento do espaço articular	0,99	0,41 p=0,0006
Proporção de pacientes sem progressão da erosão após 56 semanas	52%	61% p=0,0494

Resultados de Qualidade de Vida

Os pacientes tratados com rituximabe relataram uma melhora em todos os resultados relatados pelo paciente (Questionários HAQ-DI, FACIT-F e SF-36, Tabelas 7 e 8). Reduções significativas no índice de invalidez (HAQ-DI), fadiga (FACIT-F) e melhora dos domínios físico e mental do SF-36 foram observados em pacientes tratados com rituximabe comparados aos pacientes tratados apenas com metotrexato.

Tabela 7. Questionário Breve de Inquérito de Saúde (SF-36): Média e Mudança de Categoria da linha basal na Semana 24

	Estudo 1		Estudo 2	
	Placebo + MTX N=197	Rituximabe + MTX N=294	Placebo + MTX N=141	Rituximabe + MTX N=178
Saúde mental				
Mudança média (SD)	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			
Saúde Física				
Mudança média (SD)	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<= Mudança < 6.33 = inalterado, Mudança < -6.33 = piora. Categoria de Mudança da Saúde Física: Mudança > 5.42 = melhora, -5.42<= Mudança < 5.42 = inalterado, Mudança < -5.42 = piora

Tabela 8. Respostas HAQ e FACIT-F na Semana 24 no Estudo 1

Resposta da Semana 24: Mudança da linha basal	Placebo + MTX¹ N= 201 média (SD)	Rituximabe + MTX¹ N= 298 média (SD)	valor de p
HAQ ²	-0.1 (0.5)	-0.4 (0.6)	<0.0001
FACIT-F ³	-0.5 (9.8)	-9.1 (11.3)	<0.0001

¹ MTX; ² Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ), ³ Avaliação funcional de terapia para doença crônica (FACIT-F)

Avaliações laboratoriais

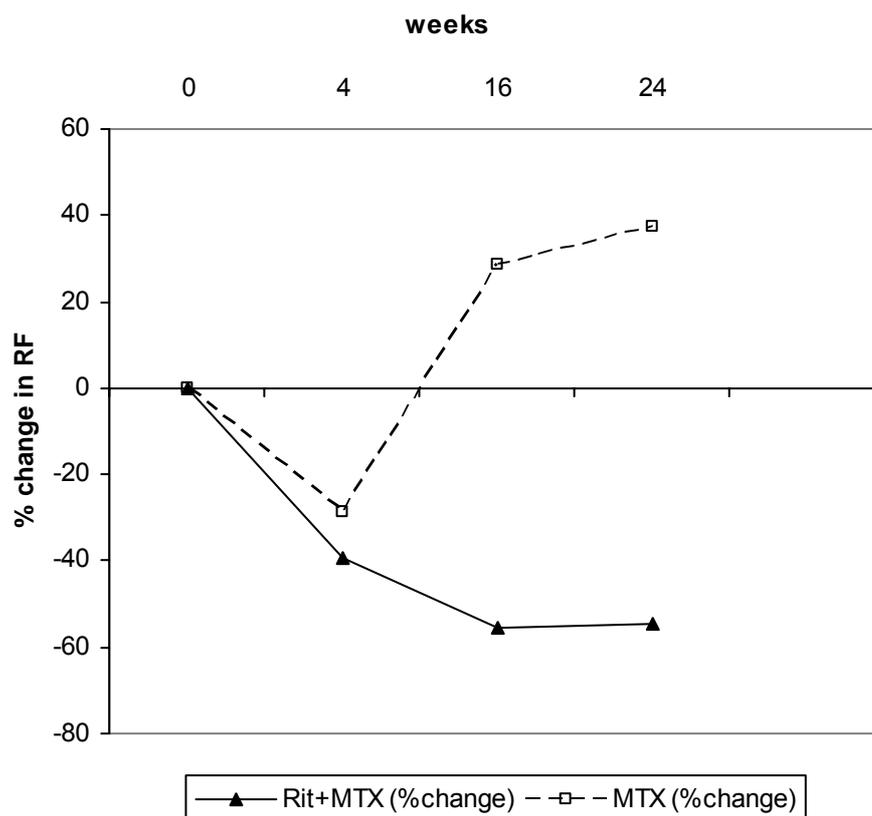
Aproximadamente 10% dos pacientes com artrite reumatóide apresentaram teste positivo para HACA nos estudos clínicos. A emergência do HACA não foi associada com deterioração clínica ou com um risco aumentado de reações infusionais subseqüentes na maioria dos pacientes.

Raramente a presença de HACA foi associada à piora das reações alérgicas ou insuficiência de depleção de células B após a segunda infusão de séries subseqüentes.

Se fosse traduzir o parágrafo inteiro, ficaria assim: A presença de HACA pode se associar à piora das reações alérgicas, ou de infusão, depois da segunda infusão de cursos subseqüentes; falha de depleção de células B, após o recebimento de cursos adicionais de tratamento, foi raramente observada.

Em pacientes positivos para fator reumatóide (FR), notáveis diminuições foram observadas nas concentrações do FR após o tratamento com rituximabe em todos os três estudos (intervalo de 45 – 64%, Figura 1).

Figura 1. Mudança Percentual na Concentração do FR Total com o Tempo no Estudo 1 (População ITT, Pacientes Positivos–RF)



As concentrações plasmáticas de imunoglobulina total, contagens de linfócitos total e células brancas geralmente permaneceram dentro dos limites normais após o tratamento com **MabThera**[®], com exceção de uma queda transitória na contagem de células brancas na primeira das quatro semanas após o tratamento. Títulos de anticorpo específico antígeno Ig G para caxumba, rubéola, varicela, toxóide tetânico, influenza e *streptococcus pneumococci* permaneceram estáveis por 24 semanas após a exposição ao **MabThera**[®] em pacientes com artrite reumatóide.

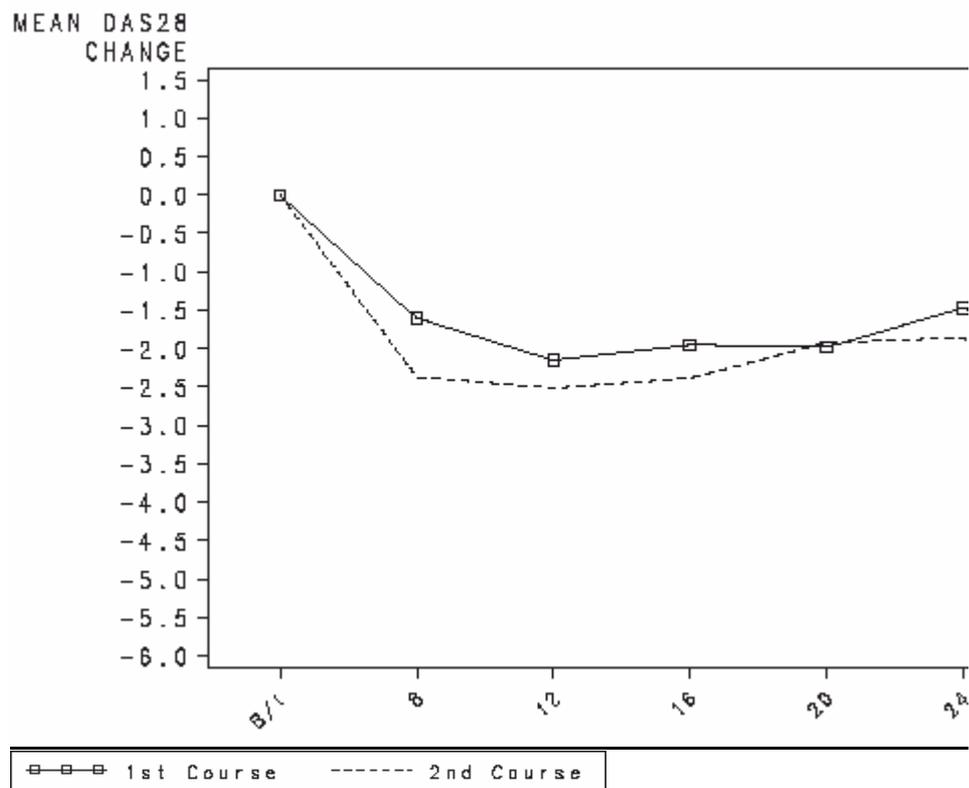
Os efeitos de rituximabe em uma variedade de biomarcadores foram avaliados em pacientes inscritos no Estudo 3. Este sub-estudo avaliou o impacto de um curso de tratamento único de rituximabe nos níveis dos marcadores bioquímicos, incluindo marcadores de inflamação (Interleucina 6, Proteína C reativa, Proteína amilóide sérica tipo A, Proteína S100 isotipos A8 e A9), anticorpos (FR e anti-CCP) marcadores de produção e renovação óssea [osteocalcina e procollagen 1 N terminal peptide (P1N1)]. O tratamento com rituximabe, como monoterapia ou em combinação com metotrexato ou ciclofosfamida reduziu significativamente os níveis dos marcadores inflamatórios, em relação ao metotrexato, nas primeiras 24 semanas de acompanhamento. Os níveis dos marcadores de renovação óssea, osteocalcina e P1NP, aumentaram significativamente nos grupos de rituximabe comparado ao metotrexato.

Retratamento

Após a conclusão do período do estudo de 24 semanas, duplo-cego, comparativo, os pacientes receberam permissão para se inscreverem em um estudo aberto, de longo prazo, de acompanhamento. Os pacientes receberam séries subseqüentes de **MabThera**[®] de acordo com a avaliação da atividade da doença pelo médico, independente 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 à terapia adicional foi ao menos da mesma magnitude daquela após o curso de tratamento inicial, como evidenciado pela mudança da linha basal DAS 28 (Figura 2).

Figura 2. Mudança média no DAS 28 com o Tempo após a Primeira e Segunda Série de Terapia (População anti-TNF prévia)



As taxas de respostas ACR durante o segundo curso de tratamento foram comparáveis ou melhoradas em relação às taxas obtidas com o primeiro curso. Para os pacientes com exposição prévia aos anti-TNFs, os escores ACR 20, 50 e 70 após 24 semanas foram de 65%, 33% e 12% respectivamente para o primeiro curso e 72%, 42% e 21% respectivamente para o segundo curso, em relação aos níveis basais originais (n=155).

Referências bibliográficas

1. 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
2. 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
3. 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® Biologic License Application Supplement, October 19, 1999
4. 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™, IDEC-C2B8) in patients with relapsed low-grade or follicular B-cell lymphoma, December 23, 1997
5. 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. Clinical Study Report - Second 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). Research Report No. 1018034, August, 2005.
12. 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.
13. MabThera/Rituxan (rituximab). Applicant's consolidated response to issues.
14. 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
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Edwards JCW, Szczepáński 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.

3. INDICAÇÕES

Linfoma não-Hodgkin

MabThera[®] é indicado para tratamento de:

- 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. A combinação com a quimioterapia CVP é de indicação exclusiva para linfomas foliculares exceto os linfomas foliculares do tipo 3 (correspondente ao linfoma folicular de grandes células da *Working Formulation*);
- pacientes com linfoma folicular como tratamento de manutenção, após resposta à terapia de indução.

Artrite Reumatóide

MabThera[®] em combinação com metotrexato está indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatóide ativa que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância a uma ou mais terapias de inibição do fator de necrose tumoral (FNT).

4. CONTRA-INDICAÇÕES

MabThera[®] é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao rituximabe e a qualquer componente do produto ou a proteínas murinas.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Instruções para manuseio e disponibilidade

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

Retirar a quantidade necessária de **MabThera**[®] sob condições ideais de assepsia e diluir para uma concentração calculada de **MabThera**[®] de 1-4 mg/mL em um frasco contendo solução salina aquosa a 0,9%, não-pirogênica ou solução aquosa de dextrose a 5%. Para misturar a solução, inverter o frasco vagarosamente, evitando a formação de espuma. As medicações parenterais deverão ser inspecionadas visualmente quanto à existência de material particulado ou descoloração antes da administração.

MabThera[®] deve ser conservado sob refrigeração (entre 2° e 8° C). Manter os frascos dentro do cartucho para proteger da luz.

A solução preparada de **MabThera**[®] é física e quimicamente estável por 24 horas entre 2° e 8°C e subseqüentemente durante 12 horas à temperatura ambiente. Do ponto de vista microbiológico, a solução preparada para infusão deve ser usada imediatamente. Caso não seja usada imediatamente, os tempos úteis de armazenamento e condições pré-utilização são de responsabilidade do usuário e não devem ser maiores que 24 horas a 2° e 8°C, a menos que a diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

Incompatibilidades

Não foram observadas incompatibilidades entre **MabThera**[®] e os frascos ou equipos de cloreto de polivinil ou polietileno utilizados para infusão.

6. POSOLOGIA

Dose padrão

MabThera[®] deve ser administrado através de infusão intravenosa de acesso exclusivo (a solução não deve ser misturada a outros medicamentos ou outras soluções). Não administrar como uma injeção intravenosa ou em *bolus*.

Pré-medicação, consistindo de um analgésico/antipirético (p. ex. acetaminofeno) e uma droga anti-histamínica (p. ex. difenidramina), deverá ser sempre administrada antes de cada infusão de **MabThera**[®]. A pré-medicação com glicocorticóides também deve ser considerada.

Instruções de dose especiais

Crianças e adolescentes

A segurança e a efetividade de **MabThera**[®] em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Idosos

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

Linfoma não-Hodgkin

A pré-medicação com glicocorticóide deve ser considerada caso **MabThera**[®] não seja administrado em combinação com quimioterapia contendo esteróide (CHOP ou CVP) para o tratamento de linfoma não-Hodgkin.

Linfoma não-Hodgkin folicular ou de grau baixo

Tratamento inicial

A dosagem recomendada de **MabThera**[®] usada como monoterapia para pacientes adultos é de 375 mg/m² de superfície corpórea, administrado como infusão intravenosa (vide *Primeira infusão*), uma vez por semana, por quatro semanas.

A dosagem recomendada de **MabThera**[®] quando associada à quimioterapia CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisolona) é de 375mg/m² de superfície corpórea, a cada 21 dias por 8 ciclos, administrado no dia 1 de cada ciclo de quimioterapia após administração IV do glicocorticosteróide que compõe o CVP.

Re-tratamento após recaída

Pacientes que tiverem respondido a **MabThera**[®] inicialmente, poderão ser tratados novamente com **MabThera**[®] na dose de 375 mg/m² de superfície corpórea, administrado como infusão intravenosa, uma vez por semana, por 4 semanas (vide “Resultados de eficácia”, Re-tratamento, semanal por 4 doses).

Tratamento de manutenção

Pacientes que responderam ao tratamento de indução podem receber terapia de manutenção com **MabThera**[®] fornecido na dose de 375 mg/m² de superfície corpórea, uma vez a cada 3 meses até a progressão da doença ou por um período máximo de 2 anos.

Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B

MabThera[®] deve ser usado em combinação com o esquema quimioterápico CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina prednisona e vincristina). A dosagem recomendada de **MabThera**[®] é de 375 mg/m² de superfície corpórea, administrado no dia 1 de cada ciclo da quimioterapia, a cada três semanas por 8 ciclos, após administração IV do componente glicocorticosteroide do CHOP. Os outros componentes do esquema CHOP devem ser administrados após a administração de **MabThera**[®]. (Vide *Primeira infusão* e *Infusões subseqüentes*).

Primeira infusão

A velocidade inicial recomendada para infusão é de 50 mg/h; posteriormente esta velocidade poderá ser aumentada em 50 mg/h a cada 30 minutos até o máximo de 400 mg/h.

Infusões subseqüentes

As infusões subseqüentes de **MabThera**[®] 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**[®]. Quando **MabThera**[®] é administrado em combinação com o esquema quimioterápico CHOP ou CVP, devem ser aplicadas reduções de dose padrão para as drogas quimioterápicas.

Artrite reumatóide

Um curso de tratamento de **MabThera**[®] consiste de duas infusões IV de 1000 mg cada, com 14 dias de intervalo (D1 e D15).

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 dentro das 16 semanas da primeira infusão da primeira série. 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 um novo tratamento com menor frequência. A eficácia e a segurança dos cursos adicionais são comparáveis às observadas após o primeiro tratamento com **MabThera**[®] (vide *Reações Adversas – Experiência Advinda dos Estudos Clínicos de Artrite Reumatóide*).

Os pacientes com artrite reumatóide devem receber o tratamento com 100 mg de metilprednisolona IV, 30 minutos antes do **MabThera**[®], para diminuir a frequência e a gravidade das reações infusionais agudas (vide item *Advertência*).

Primeira infusão de cada série

A velocidade de infusão inicial recomendada é de 50 mg/h. Após os primeiros 30 minutos, a velocidade pode ser aumentada em incrementos de 50 mg/h, a cada 30 minutos, até um máximo de 400 mg/h.

Segunda infusão de cada série

As doses subseqüentes de **MabThera**[®] podem ser infundidas a uma velocidade inicial de 100 mg/h e aumentada com incrementos de 100 mg/h, a intervalo de 30 minutos, até um máximo de 400 mg/h.

7. ADVERTÊNCIAS

Pacientes com linfoma não-Hodgkin

Reações relacionadas à infusão de **MabThera**[®] podem estar relacionadas à liberação de citocinas e/ou outros mediadores químicos. A reação grave relacionada à infusão pode ser clinicamente indistingüível das reações de hipersensibilidade ou síndrome da liberação de citocinas. Reações graves com evolução fatal, relacionadas à infusão, foram relatadas durante o uso pós-marketing. As reações graves relacionadas à infusão geralmente manifestam-se dentro de 1 a 2 horas após o início da primeira infusão de **MabThera**[®], são caracterizadas por *eventos pulmonares* e incluem, em alguns casos, *lise tumoral rápida* e *manifestações da síndrome de lise tumoral* adicionalmente a febre, tremores, hipotensão, urticária, angioedema, e outros sintomas (vide item *Advertências e Reações Adversas*). Pacientes com alta carga *tumoral* ou um grande número de células circulantes malignas (> 25.000/mm³) podem ter um risco maior de desenvolver reações graves relacionadas à infusão (ex: pacientes com LLC e linfoma de células do manto).

Eventos pulmonares. Os eventos pulmonares foram hipóxia, infiltrados pulmonares e insuficiência respiratória aguda. Alguns desses eventos foram precedidos de broncoespasmo severo e dispnéia. Em alguns casos, os sintomas pioraram ao longo do tempo, enquanto que em outros uma melhora inicial foi seguida de deterioração clínica. Portanto, os pacientes com eventos pulmonares ou outros sintomas graves relacionados à infusão devem ser monitorados atentamente até a completa resolução dos mesmos. Pacientes com história de insuficiência pulmonar ou aqueles que apresentam infiltração pulmonar, do tumor podem ter uma maior chance de um mau prognóstico e devem ser tratados com maior precaução. A continuação do tratamento dos pacientes após a completa resolução dos sinais e sintomas raramente resultou em repetição das reações graves relacionadas à infusão.

Lise tumoral rápida . **MabThera**[®] faz a mediação da lise tumoral rápida de células benignas e malignas CD20 positivas. Sinais e sintomas consistentes com a síndrome da lise tumoral (hiperuricemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiência renal aguda, HDL elevada) foram relatados em pacientes com um grande número de linfócitos malignos circulantes após a 1^a infusão de **MabThera**[®]. Os pacientes com risco de desenvolver lise tumoral rápida devem ser acompanhados atentamente e uma monitoração laboratorial apropriada deve ser realizada. Deve-se dar um tratamento clínico apropriado para os pacientes que desenvolverem sinais e sintomas consistentes com a lise tumoral rápida.

Pacientes com um grande número de células malignas circulantes (>25.000/mm³) ou com uma grande carga tumoral devem ser tratados com extrema precaução e quando outras alternativas terapêuticas tiverem sido esgotadas. Estes pacientes devem ser monitorados intensivamente durante toda a primeira infusão. Deve-se levar em consideração a utilização de uma menor velocidade de infusão na primeira infusão nestes pacientes.

Reação anafilática e outras reações de hipersensibilidade foram relatadas após a administração intravenosa de proteínas aos pacientes. Epinefrina, anti-histamínicos e glicocorticóides devem estar disponíveis para uso imediato na eventualidade de uma reação de hipersensibilidade ao **MabThera**. As infusões de **MabThera**[®] devem ser administradas

em ambiente onde há todas as facilidades de reanimação disponíveis imediatamente e sob atenta supervisão de um hematologista/oncologista experiente.

Hipotensão, febre, calafrios, tremores, urticária, broncoespasmo e angioedema ocorreram em associação com a infusão de **MabThera**[®] como componente de um complexo de sintomas relacionados à infusão. Estes sintomas são geralmente reversíveis com a interrupção da infusão. O tratamento dos sintomas relacionados à infusão com um anti-histamínico (difenidramina) e acetaminofeno é recomendado. Tratamento adicional com broncodilatadores ou soro fisiológico IV pode ser indicado. Na maioria dos casos, a infusão pode ser reiniciada com uma redução de 50% na velocidade de infusão (p. ex. 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 vida puderam fazer o tratamento completo com **MabThera**[®].

A insuficiência respiratória aguda pode ser acompanhada por eventos como infiltrados pulmonares intersticiais ou edema, visível à radiografia de tórax. A síndrome geralmente se manifesta após 1 ou 2 horas do início da primeira infusão. Os pacientes que tiverem eventos pulmonares graves devem ter sua infusão interrompida imediatamente (vide item *Posologia*) e devem receber tratamento sintomático agressivo. Uma vez que a melhora inicial dos sintomas pode ser seguida de uma deterioração, esses pacientes devem ser monitorados de perto, até que o evento pulmonar tenha se resolvido.

Uma vez que poderá ocorrer hipotensão durante a infusão de **MabThera**[®] deve-se levar em consideração a suspensão das medicações anti-hipertensivas 12 horas antes e durante a infusão de **MabThera**[®].

. Angina pectoris e arritmias cardíacas (*flutter* e fibrilação atrial) ocorreram em pacientes tratados com **MabThera**[®]. Portanto, pacientes com história de doença cardíaca devem ser monitorados atentamente.

Embora **MabThera**[®] não seja mielossupressivo em monoterapia, deverão ser adotadas as devidas precauções para aqueles pacientes com contagem de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ e/ou contagens de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, considerando que a experiência clínica é limitada neste tipo de paciente. **MabThera**[®] foi usado em pacientes submetidos a transplante autólogo de medula óssea e em outros grupos de risco com uma presumida redução funcional da medula óssea, sem induzir mielotoxicidade.

Deverá ser considerada a necessidade de se realizar hemograma completo regularmente durante a monoterapia com **MabThera**[®]. Quando **MabThera**[®] é administrado em combinação com quimioterapia CHOP ou CVP, o hemograma completo regular deve ser realizada de acordo com a prática clínica normal.

Infecções: casos muito raros de reativação de hepatite B, incluindo relatos de hepatite fulminante, foram observados em indivíduos recebendo **MabThera**[®], embora a maioria deles também estavam expostos à quimioterapia citotóxica. Uma relação causal com **MabThera**[®] não pôde ser estabelecida. Há interferências nos relatos tanto pela doença subjacente quanto pela quimioterapia citotóxica. Pacientes com histórico de infecção por hepatite B devem ser cuidadosamente monitorados quanto aos sinais de infecção ativa pelo vírus da hepatite B quando **MabThera**[®] é usado associado à quimioterapia citotóxica.

Imunização

A segurança de qualquer vacina, particularmente das vacinas de vírus vivo, seguida do tratamento com **MabThera**[®] não foi estudada. A habilidade de produzir uma resposta humoral primária ou de memória a qualquer vacina também não foi estudada.

Pacientes com artrite reumatóide

Reações de infusão

MabThera[®] está associado com reações de infusão as quais podem estar relacionadas com a liberação de citocinas e /ou outros mediadores químicos. A pré-medicação com glicocorticóide IV reduziu significativamente a incidência e a severidade destes eventos (vide item *Reações Adversas*).

A maioria das reações infusionais relatada foi de intensidade leve a moderada. A proporção de pacientes afetados diminuiu com as infusões subseqüentes. As reações relatadas foram geralmente reversíveis com uma redução na velocidade, ou interrupção, da infusão de **MabThera**[®] e com a administração de um antipirético, um anti-histamínico e ocasionalmente, oxigênio, solução salina ou broncodilatadores IV e glicocorticóides, se necessário. Na maioria dos casos, a infusão pode ser retomada com uma redução de 50% na velocidade (por exemplo, de 100 mg/h para 50 mg/h) quando os sintomas forem completamente resolvidos.

Reações anafiláticas e outras de hipersensibilidade foram relatadas após a administração IV de proteínas ao paciente. Os produtos medicinais para o tratamento de reações de hipersensibilidade, por exemplo, epinefrina, anti-histamínicos e glicocorticóides, devem estar disponíveis para uso imediato no evento de uma reação alérgica durante a administração de **MabThera**[®].

Nos estudos clínicos, 10/990 (1%) dos pacientes com artrite reumatóide que recebeu uma primeira infusão de **MabThera**[®] de qualquer dose experimentou uma reação séria durante a infusão. As infusões de **MabThera**[®] devem ser administradas em um ambiente onde equipamentos de reanimação estejam imediatamente disponíveis e sob a estreita supervisão de um médico experiente.

Uma vez que hipotensão pode ocorrer durante a infusão de **MabThera**[®], deve-se considerar para suspensão da medicação anti-hipertensiva 12 horas antes da infusão de **MabThera**[®].

Angina pectoris, ou arritmias cardíacas tais como *flutter* e fibrilação atrial, insuficiência cardíaca ou infarto do miocárdio ocorreram em pacientes com linfoma não-Hodgkin tratados com **MabThera**[®]. Portanto, pacientes com uma história de doença cardíaca devem ser monitorados de perto durante a infusão.

Infecções

Com base no mecanismo de ação de **MabThera**[®] e o conhecimento que as células B têm um importante papel na manutenção da resposta imune normal, os pacientes podem ter um risco aumentado de infecção após a terapia de **MabThera**[®]. Não deve ser administrado em pacientes com infecção ativa ou severamente imunocomprometidos (por exemplo, em hipogamaglobulemia ou quando os níveis de CD4 ou CD8 estiverem muito baixos). Os médicos devem ter cautela quando considerarem o uso de **MabThera**[®] em pacientes com história de infecção recorrente ou crônica ou em pacientes predispostos a infecções graves (vide item *Reação Adversa*). Os pacientes que desenvolvem infecção após o tratamento com **MabThera**[®], devem ser prontamente avaliados e tratados apropriadamente.

Em pacientes com linfoma não-Hodgkin recebendo rituximabe em combinação com quimioterapia citotóxica, casos muito raros de reativação de hepatite B foram relatados.

Imunização

Não há dados referentes ao uso de vacinas em pacientes com células B depletadas após o tratamento com **MabThera**[®]. Os médicos devem rever o estado de vacinação dos pacientes que serão considerados para o tratamento com **MabThera**[®] e seguir as diretrizes local/nacional para vacinação de adultos. A vacinação deve estar completa ao menos 4 semanas antes da primeira administração de **MabThera**[®]. As vacinas vivas não são recomendadas em pacientes enquanto estiverem com células B depletadas.

Relato espontâneo

Foram relatados casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva fatal (LMP) em pacientes que receberam **MabThera**[®] em uso *off-label* para o tratamento de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES). Nenhum caso de LMP foi identificado em pacientes com Artrite Reumatóide. Como os acontecimentos relatados surgiram durante o uso *off-label*, em uma população de tamanho desconhecido, a incidência de LMP entre pacientes com LES tratados com **MabThera**[®] não é conhecida. A LMP é conhecida por ocorrer em pacientes com LES e também tem sido relatada em pacientes com LES não tratados com **MabThera**[®]. Como os casos relatados tiveram múltiplos fatores de risco para LMP, incluindo doença subjacente e terapia imunossupressora de longo prazo, uma relação causal entre **MabThera**[®] e LMP não foi estabelecida. Médicos tratando pacientes com LES devem considerar o diagnóstico diferencial de LMP em pacientes com sintomas neurológicos e a avaliação de um neurologista deve ser considerada quando clinicamente indicado.

A eficácia e segurança de **MabThera**[®] para o tratamento de LES 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**[®] pode provocar perigo ao feto quando administrado a gestantes, ou se afeta a capacidade de reprodução. Não há dados de estudos realizados em gestantes. Entretanto, em função da capacidade das imunoglobulinas IgG de atravessar a barreira placentária, **MabThera**[®] pode causar depleção das células B fetais. Por essas razões, **MabThera**[®] não deverá ser administrado a gestantes, a não ser que os eventuais benefícios superem os riscos potenciais.

Mulheres em idade fértil deverão usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até 12 meses após o uso de **MabThera**[®].

Estudos de desenvolvimento de toxicidade realizados em macacos cinomologus não revelaram nenhuma evidência de embriotoxicidade no útero. Um novo nascimento da prole de animais maternos expostos ao **MabThera**[®], observou-se que tiveram populações de célula B depletadas durante a fase pós-natal. Os níveis de células B em neonatais humanos após exposição maternal ao **MabThera**[®] não foram estudados nos estudos clínicos.

Uso durante a lactação

Não é conhecido se o **MabThera**[®] é excretado pelo leite materno. Porém, considerando que as IgG maternas estão presentes no leite materno, **MabThera**[®] não deverá ser administrado a mulheres lactantes.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de **MabThera**[®] na habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas, porém a atividade farmacológica e os eventos adversos reportados até o momento não indicam que estes eventos devam ser esperados.

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes idosos

Os dados sugerem que a disponibilidade de **MabThera**[®] não foi alterada baseada na idade. Nos estudos clínicos, os pacientes idosos não receberam doses reduzidas de **MabThera**[®].

Uso pediátrico

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

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Atualmente, existem dados limitados sobre as possíveis interações medicamentosas com **MabThera**[®].

A co-administração com metotrexato não teve efeito na farmacocinética de **MabThera**[®] em pacientes com artrite reumatóide.

Os pacientes com títulos de anticorpos humanos anti-rato (HAMA) ou com anticorpos humanos anti-quiméricos (HACA) poderão desenvolver reações alérgicas ou de hipersensibilidade quando utilizarem outros anticorpos monoclonais.

A tolerabilidade da combinação simultânea ou seqüencial de **MabThera**[®] com quimioterápicos outros que não CHOP ou CVP, ou agentes capazes de depletar células B normais, não está bem definida.

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Experiência advinda dos estudos clínicos de linfoma não-Hodgkin.

MabThera[®] **como agente único**

Os dados a seguir são baseados em 356 pacientes tratados com **MabThera**[®] como monoterapia. A maior parte dos pacientes recebeu **MabThera**[®] na dose de 375 mg/m², semanais, por 4 semanas. Também foram incluídos 39 pacientes com doença “bulky” (lesões \geq 10 cm) (vide *Resultados de Eficácia, Doença “bulky”, tratamento inicial, semanal por 4 doses*), e 58 pacientes que receberam mais de um curso de tratamento de **MabThera**[®] (vide *Re-tratamento, semanal por 4 doses*). 37 pacientes receberam 375 mg/m², por 8 doses (vide *Tratamento inicial, semanal por 8 doses*) e 25 pacientes receberam doses outras, que não a de 375 mg/m² por quatro doses, chegando até a 500 mg/m², dose única, durante a Fase I.

Os eventos adversos listados foram considerados pelos investigadores como relacionados ou de relação desconhecida com o **MabThera**[®] e foram reportados durante ou até 12 meses após o tratamento. Eventos adversos foram graduados de acordo com a escala de critérios de toxicidade do NCI (Instituto Nacional do Câncer).

Tabela 9. Resumo de eventos adversos relatados em $\geq 5\%$ de 356 pacientes recebendo MabThera[®], nos estudos clínicos em monoterapia.

	Todos os graus		Graus 3 e 4	
	N	%	N	%
Sistema corpóreo				
Evento adverso				
Qualquer evento adverso	324	91	63	17,7
Corpo como um todo				
Febre	172	48,3	2	0,6
Calafrios	113	31,7	8	2,2
Astenia	64	18,0	1	0,3
Cefaléia	45	12,6	2	0,6
Irritação da garganta	27	7,6	-	-
Dor abdominal	25	7,0	2	0,6
Sistema cardiovascular				
Hipotensão	35	9,8	3	0,8
Sistema digestivo				
Náuseas	61	17,1	1	0,3
Vômitos	24	6,7	1	0,3
Sangue e Sistema linfático				
Leucopenia	44	12,4	10	2,8
Neutropenia	40	11,2	15	4,2
Trombocitopenia	34	9,6	6	1,7
Desordens metabólicas e nutricionais				
Angioedema	38	10,7	1	0,3
Hiperglicemia	19	5,3	1	0,3
Sistema músculo-esquelético				
Mialgia	29	8,1	1	0,3
Artralgia	21	5,9	2	0,6
Sistema nervoso				
Tontura	26	7,3	-	-
Sistema respiratório				
Broncoespasmo	28	7,9	5	1,4
Rinite	26	7,3	1	0,3
Piora da tosse	18	5,1	1	0,3
Pele e anexos				
Prurido	44	12,4	1	0,3
Exantema	40	11,2	1	0,3
Urticária	26	7,3	3	0,8

Eventos adversos que ocorreram na frequência $< 5\%$ e $\geq 1\%$ dos pacientes estão listados abaixo. O percentual de pacientes com eventos graus 3 e 4 está indicado entre parênteses. Infecções estão excluídas e resumidas separadamente, em uma outra sessão.

- Corpo como um todo: lombalgia (0,3%), dor torácica, dor na nuca, dor no local do tumor, dor, rubor, cansaço e síndrome tipo resfriado;
- Sistema vascular: hipertensão (0,3%), taquicardia, arritmia (0,6%), hipotensão ortostática;
- Sistema digestivo: diarreia, dispepsia, anorexia, disfagia (0,3%), estomatite, constipação;
- Sangue e Sistema linfático: anemia (1,1%);

- Desordens metabólicas e nutricionais: edema periférico, edema facial, aumento de DHL, hipocalcemia, aumento de peso;
- Sistema músculo-esquelético: dor (0,3%), hipertonia;
- Sistema nervoso: ansiedade, parestesia, hipoestesia, agitação, insônia, vasodilatação;
- Sistema respiratório: dispnéia (0,8%), dor torácica, distúrbio respiratório;
- Pele e anexos: sudorese noturna, sudorese;
- Sistema sensorial: distúrbios do lacrimejamento, conjuntivite, dor no ouvido, “tinnitus”.

Os eventos adversos a seguir também foram relatados na frequência < 1%: distúrbios da coagulação, asma, distúrbios pulmonares, bronquiolite obliterante, hipóxia, aumento do abdômen, dor no local de infusão, bradicardia, linfadenopatia, nervosismo, depressão, disgeusia.

Eventos relacionados à infusão

Um complexo de sintomas relacionados à infusão consistindo de febre e calafrios/tremores ocorreu na maioria dos pacientes durante a primeira infusão de **MabThera**[®]. Outros sintomas freqüentemente relacionados à infusão são náusea, urticária, fadiga, cefaléia, prurido, broncoespasmo, dispnéia, sensação de edema da língua ou garganta (angioedema), rinite, vômitos, hipotensão, vermelhidão e dor nos locais com doença. Estas reações geralmente ocorreram entre 30 minutos e 2 horas depois do início da primeira infusão e resolveram-se com a diminuição da velocidade de infusão ou interrupção da infusão de **MabThera**[®] e a implementação de cuidados de suporte (soro fisiológico IV, difenidramina e acetaminofeno). A incidência de sintomas relacionados à infusão diminuiu de 77% (7% grau 3/4) com a primeira infusão para aproximadamente 30% (2% grau 3/4) com a quarta infusão, e para 14% (nenhum evento 3/4) com a oitava infusão.

Infecções

MabThera[®] induziu depleção em 70 a 80% dos pacientes, porém foi associado com diminuição do nível sérico de imunoglobulinas apenas em uma minoria de pacientes. Infecções, 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 (grau 3/4), incluindo sepse, ocorreram em 3,9% dos pacientes, sendo 1,4% durante o período do tratamento e em 2,5% durante o seguimento. Como estes estudos tinham um braço único, o papel contribuidor do **MabThera**[®] ou da doença de base (Linfoma não-Hodgkin) ou ainda do tratamento prévio no desenvolvimento destas infecções não pode ser determinado.

Eventos hematológicos

Trombocitopenia grave (graus 3/4) foi relatada em 1,7% dos pacientes, neutropenia grave foi relatada em 4,2% dos pacientes e anemia grave foi relatada em 1,1% dos pacientes. Foi relatada uma única ocorrência de anemia aplástica transitória (aplasia pura das células vermelhas) e 2 ocorrências de anemia hemolítica depois do tratamento com **MabThera**[®].

Eventos cardiovasculares

Eventos cardiovasculares foram relatados em 18,8% dos pacientes durante o período de tratamento. Os eventos relatados mais freqüentemente foram hipotensão e hipertensão. Dois pacientes (0,6%) apresentaram arritmias graus 3 ou 4 (incluindo taquicardia ventricular e supraventricular) durante a infusão de **MabThera**[®]; e um paciente com história de infarto do miocárdio apresentou *angina pectoris*, evoluindo para infarto do miocárdio quatro dias depois.

Subpopulações

Pacientes idosos (≥ 65 anos): A incidência de qualquer evento adverso e de eventos adversos graus 3 e 4 foi similar em pacientes idosos (n=94) e jovens (n=237), sendo 88,3% vs. 92% para qualquer evento e 16,0% vs. 18,1% para eventos graus 3 e 4.

Doença “bulky”: Pacientes com doença “bulky” (n=39) apresentaram maior incidência de eventos adversos graus 3 e 4 do que pacientes sem doença “bulky” (n=195) (25,6% vs. 15,4%). A incidência de qualquer evento adverso foi semelhante em ambos os grupos (92,3% em doença “bulky” vs. 89,2% em doença “não-bulky”).

Re-tratamento: O percentual de pacientes relatando qualquer evento adverso e eventos adversos graus 3 e 4 recebendo re-tratamento (n=60) com ciclos subsequentes de **MabThera**[®] foi similar ao percentual de pacientes relatando qualquer destes mesmos eventos com a exposição inicial (n=203) (95,0% vs. 89,7% para qualquer evento e 13,3% vs. 14,8% para eventos graus 3 e 4).

MabThera[®] em combinação com quimioterapia CVP

Os seguintes dados são baseados em 321 pacientes de um estudo clínico randomizado Fase III comparando **MabThera**[®] mais CVP (R-CVP) com CVP somente (162 R-CVP, 159 CVP).

Os seguintes eventos adversos grau 3 e 4 foram relatados em incidência $\geq 2\%$ nos pacientes recebendo R-CVP comparados ao grupo de tratamento CVP e portanto poderiam ser atribuídos ao R-CVP. Os eventos adversos foram graduados com os Critérios Comuns de Toxicidade do *National Cancer Institute* (NCI CTC):

- Fadiga: 3,7% (R-CVP), 1,3% (CVP)
- Neutropenia: 3,1% (R-CVP), 0,6% (CVP)

Reações relacionadas à infusão: Os sinais e sintomas de reações graves ou potencialmente fatais (NCI CTC graus 3 e 4), relacionados à infusão (iniciados durante ou até um dia da infusão de **MabThera**[®]), ocorreram em 9% de todos os pacientes que receberam R-CVP. Esses resultados são consistentes com os observados durante a monoterapia, e incluem tremores, fadiga, dispnéia, dispepsia, náuseas, exantema, “flushing”.

Infecções: A proporção geral de pacientes com infecções ou infestações durante o tratamento e por 28 dias após o término do estudo foi comparável entre os grupos (33% R-CVP, 32% CVP). As infecções mais comuns foram das vias respiratórias superiores, relatadas por 12,3% dos pacientes em R-CVP e 16,4% dos pacientes recebendo CVP; a maioria dessas infecções foi de nasofaringe.

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

Anormalidades laboratoriais hematológicas: 24% dos pacientes em R-CVP e 14% dos pacientes em CVP apresentaram neutropenia graus 3 ou 4 durante o tratamento. A proporção de pacientes com neutropenia grau 4 foi comparável entre os grupos de tratamento. Esses achados laboratoriais foram relatados como eventos adversos e resultaram em intervenção médica em 3,1% dos pacientes em R-CVP e 0,6% dos pacientes em CVP. Todas as demais anormalidades laboratoriais não foram tratadas e resolveram-se sem qualquer intervenção. Ainda, a maior incidência de neutropenia no grupo R-CVP não foi associada com uma maior incidência de infecções e infestações.

Não foram observadas diferenças relevantes entre ambos os braços de tratamento com respeito à anemia graus 3 e 4 (0,6% R-CVP e 1,9% CVP) e trombocitopenia (1,2% no grupo R-CVP e nenhum evento relatado no grupo CVP).

Eventos cardíacos: 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.

MabThera® como tratamento de manutenção

Os seguintes dados são do estudo clínico fase III onde pacientes com linfoma não-Hodgkin folicular recidivado ou refratário foram randomizados numa primeira fase para o tratamento de indução com CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona) ou **MabThera®** mais CHOP (R-CHOP). Os pacientes que responderam ao tratamento de indução com CHOP ou R-CHOP foram randomizados numa segunda fase para não receber tratamento adicional (observação) ou receber tratamento de manutenção com **MabThera®**. O tratamento de manutenção com **MabThera®** consiste em uma única infusão de **MabThera®** na dose de 375 mg/m² de superfície corpórea administrada a cada 3 meses por um período máximo de 2 anos ou até a progressão da doença.

Na fase de indução do estudo, um total de 462 pacientes (228 em CHOP, 234 em R-CHOP), contribuíram para a avaliação da segurança nos dois sistemas de indução.

Tabela 10. Fase de indução: resumo dos eventos adversos graus 3 e 4 do NCIC-CTC relatados em ≥ 2% de 462 pacientes em um dos dois grupos (CHOP ou R-CHOP)

MedDRA Classe de órgãos e sistemas Eventos adversos	Incidência N (%)	
	CHOP	R-CHOP
Qualquer evento adverso	152 (67)	185 (79)
Distúrbios gastrintestinais		
Náusea*	9 (4)	13 (6)
Vômito	8 (4)	7 (3)
Dor abdominal	6 (3)	4 (2)
Diarréia	5 (2)	6 (3)
Constipação*	1 (<1)	7 (3)
Estomatite*	1 (<1)	4 (2)
Distúrbios do sangue e sistema linfático		
Neutropenia*	108 (47)	129 (55)
Leucopenia	106 (46)	111 (47)
Trombocitopenia	18 (8)	17 (7)
Neutropenia febril*	8 (4)	14 (6)
Toxicidade Hematológica	12 (5)	9 (4)
Anemia	5 (2)	6 (3)
Distúrbios gerais e do local da administração		
Astenia	10 (4)	5 (2)
Pirexia	6 (3)	7 (3)
Distúrbios no sistema nervoso		
Distúrbios sensoriais	4 (2)	7 (3)

Distúrbios do tecido subcutâneo e pele		
Alopecia*	15 (7)	30 (13)
Distúrbios da pele*	2 (<1)	4 (2)
Infecções e infestações		
Infecção neutropênica	18 (8)	15 (6)
Sepse	5 (2)	3 (1)
Infecções do trato urinário	4 (2)	3 (1)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		
Dispneia	6 (3)	3 (1)
Distúrbios do tecido conjuntivo e músculo-esquelético		
Dor lombar*	1 (<1)	4 (2)
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Hiperglicemia	5 (2)	4 (2)
Distúrbios do sistema imune		
Hipersensibilidade*	-	10 (4)
Distúrbios cardíacos		
Distúrbios cardíacos	6 (3)	2 (<1)

*Eventos adversos que foram relatados com maior incidência ($\geq 2\%$ de diferença) no grupo R-CHOP comparado com o grupo em observação e, portanto, podem ser atribuídos ao **MabThera®**.

Um total de 332 pacientes (166 observação, 166 rituximabe) foram incluídos na avaliação da segurança da fase de manutenção do estudo. **MabThera®** foi fornecido na dose de 375 mg/m² de superfície corpórea uma vez a cada 3 meses até a progressão da doença ou por um período máximo de 2 anos.

Tabela 11. Fase de manutenção: resumo dos eventos adversos graus 3 e 4 do NCIC-CTC relatados em $\geq 2\%$ de 332 pacientes em um dos dois grupos do tratamento [observação ou manutenção com MabThera®]

MedDRA Classe de órgãos e sistemas Eventos adversos	Incidência N (%)	
	Observação	MabThera®
Qualquer evento adverso	38 (23)	61 (37)
Distúrbios gerais e do local da administração		
Astenia	4 (2)	1 (<1)
Infecções e infestações		
Pneumonia*	1 (<1)	3 (2)
Infecções do trato respiratório*	-	3 (2)
Distúrbios do sangue e sistema linfático		
Neutropenia*	7 (4)	17 (10)
Leucopenia*	4 (2)	8 (5)
Toxicidade Hematológica	3 (2)	2 (1)
Distúrbio do sistema nervoso		
Distúrbios sensoriais	2 (1)	3 (2)

Distúrbios do tecido subcutâneo e pele		
Alopecia*	-	3 (2)
Distúrbios vasculares		
Hipertensão	2 (1)	3 (2)
Distúrbios cardíacos		
Distúrbios Cardíacos*	4 (2)	6 (4)

*Eventos adversos que foram relatados com maior incidência ($\geq 2\%$ de diferença) no grupo de manutenção com **MabThera**[®] comparado com o grupo em observação e portanto, podem ser atribuídos ao **MabThera**[®].

Reações relacionadas à infusão: durante o tratamento de manutenção foram relatados sinais e sintomas não sérios, sugestivos de reação relacionada à infusão para distúrbios gerais (principalmente astenia, pirexia, sintomas semelhantes à gripe, dor) em 41 % dos pacientes e em 7 % dos pacientes para distúrbios do sistema imune (hipersensibilidade). Reações graves relacionadas à infusão (evento adverso grave foi definido como um evento que começa durante ou dentro do primeiro dia após a infusão de rituximabe) ocorreram em menos de 1% dos pacientes tratados com **MabThera**[®] em manutenção.

Infecções: a proporção de pacientes com infecções graus 1-4 foi de 25% no grupo em observação e 45% no grupo **MabThera**[®]; e com infecções graus 3-4 em 3% dos pacientes em observação e 11% recebendo **MabThera**[®] em tratamento de manutenção. As infecções graus 3-4 relatadas em $\geq 1\%$ dos pacientes do braço **MabThera**[®] foram pneumonia (2%), infecções do trato respiratório (2%), infecções febris (1%), e herpes zoster (1%). Em uma larga proporção de infecções (todos os graus), o agente infeccioso não foi especificado nem isolado, no entanto, onde o agente infeccioso foi especificado, os agentes basais mais frequentemente relatados 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.

Eventos hematológicos: leucopenia (todos os graus) ocorreu em 21% dos pacientes em observação vs 29% dos pacientes no braço **MabThera**[®]; e neutropenia foi relatada em 12% dos pacientes em observação e em 23% dos pacientes no braço **MabThera**[®]. Houve uma maior incidência de neutropenia graus 3-4 [observação 4%, **MabThera**[®] 10%] e leucopenia [observação 2%, **MabThera**[®] 5%] no braço **MabThera**[®] comparado com o braço observação. A incidência de trombocitopenia graus 3-4 [observação 1%, **MabThera**[®] < 1%] foi baixa.

Distúrbios cardíacos: 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%), falência ventricular esquerda (<1%), isquemia miocárdica (<1%).

Níveis de IgG: após o tratamento de indução os níveis medianos de IgG estavam abaixo do Limite Inferior da Normalidade (LIN) (< 7g/L) em ambos os grupos [observação e **MabThera**[®]]. No grupo em observação, os níveis medianos de IgG cresceram subsequentemente acima do LIN, mas permaneceram constantes durante o tratamento com **MabThera**[®]. A proporção de pacientes com níveis de IgG abaixo do LIN foi cerca de 60% no

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

MabThera[®] em combinação com quimioterapia CHOP

A tabela seguinte mostra todos os eventos adversos clínicos graus 3 e 4, incluindo infecções grau 2, relatadas em $\geq 2\%$ dos pacientes em ambos os grupos de tratamento [CHOP somente e **MabThera**[®] em combinação com CHOP] em um estudo clínico randomizado Fase III, na população total de segurança (n = 398). Os eventos adversos foram graduados de acordo com a escala de critérios de toxicidade do NCIC (Instituto Nacional do Câncer do Canadá).

Tabela 12: Resumo dos eventos adversos graus 3 e 4 (incluindo infecções grau 2) relatados em $\geq 2\%$ dos 398 pacientes em qualquer grupo de tratamento [CHOP ou MabThera[®] + CHOP]

	Incidência N (%)	
	CHOP N = 196	R-CHOP N = 202
Qualquer evento adverso graus 3 e 4 (incluindo infecções grau 2)	148 (75,5)	164 (81,2)
Infecções e infestações		
Bronquite*	16 (8,2)	24 (11,9)
Infecção do trato urinário	18 (9,2)	20 (9,9)
Pneumonia	15 (7,7)	11 (5,4)
Herpes zoster*	3 (1,5)	8 (4,0)
Sepse	7 (3,6)	4 (2,0)
Choque séptico	7 (3,6)	4 (2,0)
Infecção de implante	5 (2,6)	4 (2,0)
Superinfecção do pulmão	4 (2,0)	5 (2,5)
Septicemia estafilocócica	3 (1,5)	5 (2,5)
Bronquite aguda*	1 (0,5)	5 (2,5)
Infecção do pulmão	4 (2,0)	2 (1,0)
Sinusite*	-	5 (2,5)
Sangue e distúrbios do sistema linfático		
Neutropenia febril #	47 (24,0)	46 (22,8)
Neutropenia	10 (5,1)	11 (5,4)
Anemia	10 (5,1)	9 (4,5)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		
Dispnéia*	7 (3,6)	18 (8,9)
Tosse	7 (3,6)	8 (4,0)
Rinite	5 (2,6)	2 (1,0)
Rinorréia	4 (2,0)	1 (0,5)
Distúrbios gerais e do local de administração		
Pirexia	34 (17,3)	26 (12,9)
Fadiga	14 (7,1)	9 (4,5)
Deterioração da saúde física geral	10 (5,1)	10 (5,0)
Inflamação da mucosa sem outros eventos	5 (2,6)	8 (4,0)
Calafrios*	2 (1,0)	7 (3,5)
Dor torácica	4 (2,0)	4 (2,0)
Queda	4 (2,0)	3 (1,5)
Sintomas semelhantes à gripe	3 (1,5)	4 (2,0)

Mal-estar	4 (2,0)	2 (1,0)
Insuficiência de múltiplos órgãos	4 (2,0)	2 (1,0)
Astenia	1 (0,5)	4 (2,0)
Edema do membro inferior	1 (0,5)	4 (2,0)
Distúrbios gastrintestinais		
Vômitos	13 (6,6)	8 (4,0)
Dor abdominal*	9 (4,6)	13 (6,4)
Constipação	8 (4,1)	6 (3,0)
Náusea	9 (4,6)	4 (2,0)
Diarréia	5 (2,6)	5 (2,5)
Distúrbios vasculares		
Trombose venosa profunda dos membros	6 (3,1)	6 (3,0)
Hipotensão	3 (1,5)	5 (2,5)
Hipertensão*	1 (0,5)	5 (2,5)
Trombose venosa	1 (0,5)	4 (2,0)
Distúrbios cardíacos		
Insuficiência cardíaca	11 (5,6)	9 (4,5)
Fibrilação atrial*	1 (0,5)	5 (2,5)
Edema pulmonar	2 (1,0)	4 (2,0)
Distúrbios do sistema nervoso		
Parestesia	2 (1,0)	5 (2,5)
Avaliação laboratorial/ imagem		
Fração de ejeção anormal	4 (2,0)	4 (2,0)
Hemocultura positiva	4 (2,0)	1 (0,5)
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Anorexia	5 (2,6)	4 (2,0)
Distúrbios ósseos, do tecido conectivo e músculo-esquelético		
Dor em região lombar	2 (1,0)	5 (2,5)
Distúrbios psiquiátricos		
Confusão	5 (2,6)	-
Distúrbios endócrinos		
Controle inadequado de diabetes <i>mellitus</i>	4 (2,0)	2 (1,0)

*Eventos adversos que foram relatados com uma maior incidência ($\geq 2\%$ diferença) no grupo que recebeu **MabThera**[®] + CHOP, quando em comparação ao grupo que recebeu apenas CHOP, portanto, podendo ser atribuíveis ao R-CHOP.

#Neutropenia febril como relatada pelos investigadores: febre e neutropenia com ou sem infecção documentada. Vide *Infecções*.

Reações relacionadas à infusão (graus 3 e 4): Ocorreram em aproximadamente 9% dos pacientes por ocasião do primeiro ciclo de **MabThera**[®] + CHOP (iniciadas durante ou dentro do primeiro dia após a infusão). A incidência de reações infusionais graus 3 e 4 diminuiu para menos que 1% no oitavo ciclo de **MabThera**[®] + CHOP. Os sinais e sintomas foram consistentes com aqueles observados durante a monoterapia (vide item *Precauções e advertências, Reações Adversas, MabThera*[®], como agente único), e incluíram febre, calafrios, hipotensão, hipertensão, taquicardia, dispnéia, broncoespasmo, náusea, vômito, dor e sintomas de síndrome de lise tumoral. As reações adicionais relatadas em casos isolados por ocasião da terapia com **MabThera**[®] + CHOP foram infarto do miocárdio, fibrilação atrial e edema pulmonar.

Infecções: A proporção de pacientes com infecções graus 2 a 4 e/ou de neutropenia febril foi de 55,4% no grupo **MabThera**[®] + CHOP e de 51,5% no grupo CHOP. A neutropenia febril (sem infecção concomitante documentada) foi relatada somente durante o período de tratamento em 20,8% no grupo **MabThera**[®] + CHOP e em 15,3% no grupo CHOP. A incidência global de infecções graus 2 a 4 foi de 45,5% no grupo **MabThera**[®] + CHOP e de 42,3% no grupo CHOP, sem diferença na incidência de infecções bacterianas sistêmicas e fúngicas. As infecções fúngicas graus 2 a 4 foram mais frequentes no **MabThera**[®] + CHOP (4,5% vs. 2,6% no grupo CHOP); esta diferença foi devido à maior incidência de infecções localizadas por *Candida* durante o período de tratamento. A incidência de herpes zoster graus 2 a 4 incluindo o herpes zoster oftálmico, foi maior no grupo **MabThera**[®] + CHOP (4,5% vs. 1,5% no grupo CHOP) com 7 casos de um total de 9, no grupo **MabThera**[®] + CHOP ocorrendo durante a fase de tratamento.

Eventos hematológicos: Após cada ciclo de tratamento, a leucopenia graus 3 e 4 (88% vs. 79%) e neutropenia (97% vs. 88%) ocorreram mais frequentemente no grupo **MabThera**[®] + CHOP que no grupo CHOP. Não houve evidências de neutropenia mais prolongada no grupo R-CHOP. Não foi observada diferença entre os dois grupos de tratamento com relação à anemia graus 3 e 4 (19% no grupo CHOP vs. 14% no grupo **MabThera**[®] + CHOP) e trombocitopenia (16% no grupo CHOP vs. 15% no grupo **MabThera**[®] + CHOP). O tempo de recuperação hematológica foi comparável nos dois grupos de tratamento.

Eventos cardíacos: A incidência de arritmias cardíacas graus 3 e 4, predominantemente, arritmias supraventriculares como taquicardia e *flutter*/fibrilação atrial, foi maior no grupo **MabThera**[®] + CHOP (14 pacientes, 6,9%) quando comparado ao grupo CHOP (3 pacientes, 1,5%). Todas estas arritmias ocorreram durante a infusão de **MabThera**[®] ou estavam associadas com condições de predisposição como febre, infecção, infarto agudo do miocárdio ou doença respiratória preexistente e doença cardiovascular. Não houve diferença entre os grupos **MabThera**[®] + CHOP e CHOP quanto à incidência de outros eventos cardíacos graus 3 e 4 incluindo insuficiência cardíaca, miocardiopatia e manifestações de doença coronariana.

Eventos neurológicos: Durante o período de tratamento, quatro pacientes (2%) no grupo **MabThera**[®] + CHOP, todos com fatores de risco cardiovasculares, 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, três pacientes (1,5%) apresentaram eventos vasculares cerebrais no grupo CHOP, que ocorreram durante o período de seguimento.

Experiência advinda dos estudos clínicos com artrite reumatóide

A eficácia clínica de **MabThera**[®], administrada em conjunto com metotrexato, foi estudada em três estudos clínicos duplo-cegos e controlados (um estudo Fase III e dois Fase II) em pacientes com artrite reumatóide. Mais de 1000 pacientes receberam ao menos um curso de tratamento e foram acompanhados por períodos de 6 meses a 3 anos. Aproximadamente 600 pacientes receberam dois ou mais cursos de tratamento durante o período de acompanhamento.

Os pacientes receberam 2 infusões de 1000 mg de **MabThera**[®] cada, separadas por um intervalo de duas semanas, em adição ao metotrexato (10-25 mg/semana). As infusões de **MabThera**[®] foram administradas após uma infusão IV de 100 mg de metilprednisolona; a maioria dos pacientes também recebeu tratamento com prednisolona oral por 15 dias. Reações adversas, as quais foram relatadas por pelo menos 1% dos pacientes e mais frequentemente por pacientes que receberam pelo menos uma infusão de **MabThera**[®] do

que entre pacientes que tinham recebido placebo no estudo de Fase III e a população combinada incluída nos estudos de Fase II estão listados na Tabela 13.

As reações adversas mais frequentemente observadas com a dose de 2 x 1000 mg de **MabThera**[®] nos estudos de Fase II e III foram reações agudas de infusão, que ocorreram em 15% dos pacientes após a primeira infusão de rituximabe e em 5% dos pacientes com placebo. As reações infusionais diminuíram em 2% após a segunda infusão em ambos os grupos.

Tabela 13. Reações Adversas Ocorridas em pelo menos 1% dos Pacientes e Mais Frequentemente em Pacientes que Receberam MabThera[®] durante os Estudos Clínicos de Fase II e III.

	População Combinada do Estudo Fase II		População do Estudo Fase III	
	MTX + Placebo N = 189 n (%)	Rituximabe + MTX N = 232 n (%)	MTX + Placebo N = 209 n (%)	Rituximabe + MTX N = 308 n (%)
Reações Infusionais agudas*				
Hipertensão	10(5%)	22(9%)	11(5%)	21(7%)
Náusea	14(7%)	19(8%)	5(2%)	22(7%)
Rash	6 (3%)	18 (8%)	9 (4%)	17 (6%)
Pirexia	1(<1%)	12 (5%)	7 (3%)	15 (5%)
Prurido	1 (<1%)	14 (6%)	4 (2%)	12 (4%)
Urticária	0	2 (<1%)	3 (1%)	10 (3%)
Rinite	2 (1%)	6 (3%)	4 (2%)	8 (3%)
Irritação na garganta	0	5 (2%)	0	6 (2%)
Fogachos	4 (2%)	2 (<1%)	0	6 (2%)
Hipotensão	11 (6%)	10 (4%)	1 (<1%)	5 (2%)
Cafafrios	3 (2%)	13 (6%)	6 (3%)	3 (<1%)
Infecções e Infestações				
Qualquer infecção	56 (30%)	85 (37%)	78 (37%)	127 (41%)
Infecção do trato urinário	8 (4%)	14 (6%)	17 (8%)	15 (5%)
Infecção do Trato Respiratório Superior	28 (15%)	31 (13%)	26 (12%)	48 (16%)
Infecção do Trato Respiratório Inferior/Pneumonia	10 (5%)	9 (4%)	5 (2%)	8 (3%)
Distúrbios Gerais				
Astenia	0	3 (1%)	1 (<1%)	6 (2%)
Distúrbios Gastrointestinais				
Dispepsia	3 (2%)	9 (4%)	0	7 (2%)
Dor Abdominal Superior	3 (2%)	7 (3%)	1 (<1%)	4 (1%)
Distúrbios de Metabolismo e Nutrição				
Hipercolesterolemia	1 (<1%)	3 (1%)	0	6 (2%)
Distúrbios músculo-esqueléticos				
Artralgia/ dor músculo-esquelética	8 (4%)	18 (7%)	6 (3%)	17 (7%)
Espasmos musculares	0	1 (<1%)	2 (1%)	7 (2%)
Osteoartrite	1 (<1%)	4 (2%)	0	6 (2%)
Sistema Nervoso				
Parestesia	2 (1%)	4 (2%)	1 (<1%)	8 (3%)
Enxaqueca	0	4 (2%)	2 (1%)	5 (2%)

* Reações ocorridas dentro de 24 horas da infusão.

Em adição aos eventos tabulados acima, eventos clinicamente significantes relatados raramente na população tratada com rituximabe e consideradas reações potenciais ao tratamento incluem as seguintes:

- Distúrbios gerais: edema generalizado

- Distúrbios respiratórios: broncoespasmo, sibilância, edema da laringe
- Distúrbios cutâneo e subcutâneo: edema angioneurótico, prurido generalizado
- Distúrbios do sistema imune: anafilaxia, reação anafilactóide.

Cursos Múltiplos

Os cursos múltiplos de tratamento estão associados com um perfil de eventos adversos similar àquele observado após a primeira exposição. A incidência de reações agudas de infusão após os cursos de tratamento subsequentes foi geralmente menor do que a incidência após a primeira infusão de **MabThera**[®].

Reações agudas de Infusão

Sintomas sugerindo uma reação infusional aguda (prurido, febre, urticária/*rash*, calafrios, pirexia, rigidez, espirro, edema angioneurótico, irritação da garganta, tosse e broncoespasmo, com ou sem associação de hipotensão ou hipertensão) foram observados em 79/540 (15%) dos pacientes após a primeira exposição ao **MabThera**[®]. Em um estudo comparando o efeito de regimes com glicocorticóides, estes eventos foram observados em 5/149 (3%) dos pacientes após a primeira infusão de placebo e 42/192 (22%) dos pacientes recebendo a primeira infusão de 1000 mg de rituximabe. A pré-medicação com glicocorticóide IV reduziu significativamente a incidência e severidade destes eventos. Dos pacientes que receberam 1000 mg de rituximabe sem pré-medicação com glicocorticóides, 18/65 (28%) experimentaram uma reação de infusão aguda, em comparação com 24/127 (19%) dos pacientes que receberam a pré-medicação glicocorticóide IV, respectivamente.

Infecções

A taxa de infecção foi aproximadamente 0,9 por paciente-ano em pacientes tratados com **MabThera**[®]. As infecções consistiram em sua maioria de infecções do trato respiratório superior e trato urinário. A incidência das infecções clinicamente significativas, algumas das quais fatais, foi de 0,05 por paciente-ano em pacientes tratados com **MabThera**[®].

Malignidades

A incidência de malignidade após exposição ao rituximabe em estudos clínicos (1,5 por 100 pessoas-ano) encontra-se dentro do intervalo esperado para uma população com idade e sexo equiparados.

Experiência pós-marketing

Linfoma não-Hodgkin

Outros casos de eventos graves relacionados à infusão foram relatados durante o uso pós-marketing de **MabThera**[®]. (vide item *Precauções e Advertências*).

Como parte de uma contínua vigilância pós-marketing da segurança de **MabThera**[®], as reações adversas graves que se seguem 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 cardiotoxicas e mais associados com reações relacionadas à infusão. Vasculites, predominantemente cutâneas, como vasculites leucocitoclásticas, têm sido relatadas muito raramente.

Sangue e Sistema linfático: casos de pancitopenia foram raramente relatados. Neutropenia: raramente o aparecimento de neutropenia ocorreu além de quatro semanas após a última infusão de **MabThera**[®].

Em estudos de **MabThera**[®] e 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 usualmente retornou aos níveis basais dentro de 4 meses.

Sistema respiratório: insuficiência/falência respiratória, infiltrados pulmonares como reações relacionadas à infusão (vide item *Precauções e Advertências*). Infiltrados pulmonares não relacionados à infusão e pneumonites intersticiais têm sido relatados raramente.

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

Sistema nervoso: casos de neuropatia craniana acompanhada ou não de neuropatia periférica foram reportados raramente. Alguns sinais e sintomas de neuropatia craniana, tais como perda visual, auditiva ou de outro sentido e paralisia facial ocorreram até alguns meses após terapia com **MabThera**[®].

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

Infecções: casos muito raros de reativação de hepatite B foram relatados, a maioria deles estavam relacionados aos indivíduos recebendo **MabThera**[®] em associação à quimioterapia citotóxica (vide item *Advertências*).

Infecções virais graves: Outras infecções virais graves, tanto novas, como reativações ou exacerbações, algumas das quais fatais, foram relatadas no tratamento com rituximabe. A maiorias dos pacientes havia recebido rituximabe 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), Varicela zoster vírus e Herpes simples vírus], vírus JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva – LMP) e vírus da Hepatite C.

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

11. SUPERDOSE

Não há experiência com superdosagem advinda dos estudos clínicos em humanos. Doses únicas maiores que 1000 mg não foram testadas em estudos clínicos controlados. A maior dose testada até o momento é de 5g em pacientes com leucemia linfocítica crônica. Nenhum sinal de segurança adicional foi identificado. Em pacientes que receberem superdose deve-se interromper ou reduzir imediatamente a infusão e se fazer supervisão rigorosa. Importância deve ser dada para a necessidade de um monitoramento regular da contagem de células do sangue e para o risco aumentado de infecções, enquanto os pacientes estiverem com células B depletadas.

12. ARMAZENAGEM

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

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto). Não tome medicamento após a data de validade indicada na embalagem; pode ser prejudicial à saúde.

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

Importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 - CEP 22710-104 - 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

Nº.do lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho.

CDS 5.0