

MabThera[®] SC
(rituximabe)

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

rituximabe

Antineoplásico**APRESENTAÇÕES**

Solução injetável

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

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

Cada frasco-ampola com 11,7 mL contém

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

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

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Imunogenicidade

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

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

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

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

Referências bibliográficas

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

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

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

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

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

Farmacocinética

- Absorção

SparkThera (BP22333)

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

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

SABRINA (BO22334)

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

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

– Distribuição

SparkThera (BP22333)

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

SABRINA (BO22334)

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

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

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

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

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

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

Farmacocinética em populações especiais

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

Segurança pré-clínica

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Infecções ativas e graves (vide item “Advertências e Precauções”).

Pacientes em estado gravemente imunocomprometido.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

As informações a seguir referem-se ao uso de **MabThera**[®] SC 1.400 mg na indicação linfoma não Hodgkin. Para informações relacionadas as outras indicações, vide a bula específica de **MabThera**[®] (via intravenosa).

O uso de **MabThera**[®] SC 1.400 mg não é recomendado como monoterapia em pacientes com linfoma folicular estágio III-IV que são quimioresistentes ou que estejam na segunda ou subsequente recaída após quimioterapia, uma vez que a segurança da administração subcutânea uma vez por semana não foi estabelecida.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

O uso de **MabThera**[®] pode estar associado com um aumento no risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP). Os pacientes deverão ser monitorados a intervalos regulares quanto a novos sintomas ou sinais neurológicos ou agravamento destes que possam indicar uma LEMP. Se houver suspeita de LEMP, administrações subsequentes deverão ser suspensas até que a LEMP tenha sido descartada. O médico deverá avaliar o paciente para determinar se os sintomas são indicativos de uma disfunção neurológica e, se esse for o caso, se esses sintomas podem ser indicativos de LEMP. Uma consulta com um neurologista deverá ser considerada, se clinicamente indicado.

Se houver dúvidas, deverão ser consideradas avaliações adicionais, incluindo RNM, de preferência com contraste, exame do líquido cefalorraquidiano (CSF) para DNA do vírus JC e repetição das avaliações neurológicas.

O médico deverá estar especialmente atento aos sintomas indicativos de LEMP que o paciente pode não reparar (p. ex., sintomas cognitivos, neurológicos ou psiquiátricos). Os pacientes também deverão ser aconselhados a informar seus parceiros ou cuidadores sobre o seu tratamento, uma vez que eles podem reparar em sintomas que o paciente não percebe.

Caso um paciente desenvolva LEMP, a administração de **MabThera**[®] deverá ser descontinuada permanentemente.

Foi observado um resultado de estabilização ou de melhora após a reconstituição do sistema imunológico de pacientes imunocomprometidos com LEMP. Ainda se desconhece se a rápida detecção da LEMP e suspensão da terapia com **MabThera**[®] pode levar a um resultado semelhante de estabilização ou melhora.

Reações relacionadas à infusão / administração

MabThera[®] está associado a reações à infusão / administração que podem estar relacionadas à liberação de citocinas e / ou outros mediadores químicos. A síndrome de liberação de citocinas pode ser clinicamente indistinguível das reações de hipersensibilidade agudas.

Este conjunto de reações, que incluem a síndrome de liberação de citocinas, a síndrome de lise tumoral e reações anafiláticas e de hipersensibilidade, é descrito a seguir. Elas não estão relacionadas especificamente à via de administração de **MabThera**[®] e podem ser observadas com ambas as formulações.

Foram observadas reações graves relacionadas à infusão com resultado fatal durante a utilização pós-comercialização da formulação intravenosa de **MabThera**[®], com manifestação variando de 30 minutos a 2 horas após o início da primeira infusão intravenosa de **MabThera**[®]. Elas se caracterizaram por eventos pulmonares e incluíram, em alguns casos, rápida lise tumoral e características da síndrome de lise tumoral, além de febre, calafrios, tremores, hipotensão, urticária, angioedema e outros sintomas (vide item “Reações Adversas”).

Síndrome de liberação de citocinas grave se caracteriza por dispneia grave, muitas vezes acompanhada de broncoespasmo e hipóxia, além de febre, calafrios, tremores, urticária e angioedema. Essa síndrome pode estar associada a algumas características da síndrome de lise tumoral, como hiperuricemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiência renal aguda, lactato desidrogenase (LDH) elevada e pode estar associada a insuficiência respiratória aguda e morte. A insuficiência respiratória aguda pode ser acompanhada de eventos como infiltração intersticial pulmonar ou edema, visível em um raio-X do tórax. Frequentemente a síndrome se manifesta dentro de uma ou duas horas após o início da primeira infusão. Pacientes com histórico de insuficiência pulmonar ou aqueles com infiltração pulmonar tumoral podem apresentar um risco maior de resultado insatisfatório e devem ser tratados com maior cautela.

Os pacientes que desenvolverem síndrome de liberação de citocinas grave deverão ter a sua infusão interrompida imediatamente e deverão receber tratamento agressivo para os sintomas. Uma vez que uma melhora inicial dos sintomas clínicos pode ser seguida de uma deterioração, esses pacientes deverão ser monitorados atentamente até que a síndrome de lise tumoral e a infiltração pulmonar sejam resolvidas ou descartadas. Raramente o tratamento subsequente dos pacientes após a resolução completa dos sinais e sintomas resultou na recorrência da síndrome de liberação de citocinas grave.

Os pacientes com uma carga tumoral alta ou com um número alto ($\geq 25 \times 10^9/L$) de células malignas circulantes, que apresentam um risco maior de síndrome de liberação de citocinas particularmente grave, deverão ser tratados com extrema cautela. Esses pacientes deverão ser monitorados muito atentamente durante a primeira infusão. Deve ser considerada a utilização de uma velocidade reduzida de infusão para a primeira infusão desses pacientes ou uma administração dividida ao longo de dois dias durante o primeiro ciclo e outros ciclos subsequentes, caso a contagem de linfócitos esteja $> 25 \times 10^9/L$.

Foram relatadas reações anafiláticas e outras reações de hipersensibilidade após a administração intravenosa de proteínas a pacientes. Diferentemente da síndrome de liberação de citocinas, reações verdadeiras de hipersensibilidade normalmente ocorrem dentro de minutos após o início da infusão. Medicamentos para o tratamento de reações de hipersensibilidade, p. ex., epinefrina (adrenalina), anti-histamínicos e glicocorticoides, deverão estar disponíveis para utilização imediata em caso de reação alérgica durante a administração de **MabThera**[®]. As manifestações clínicas de anafilaxia podem se assemelhar às manifestações clínicas da síndrome de liberação de citocinas (descrita acima). As

reações atribuídas a hipersensibilidade foram relatadas com uma frequência menor que as atribuídas à liberação de citocinas.

Reações adicionais relatadas em alguns casos foram de infarto do miocárdio, fibrilação atrial, edema pulmonar e trombocitopenia aguda reversível.

Uma vez que pode ocorrer hipotensão durante a administração de **MabThera**[®], deve-se considerar a suspensão de medicamentos anti-hipertensivos por 12 horas antes da infusão de **MabThera**[®].

Foram observadas reações adversas relacionadas à infusão de todos os tipos em 77% dos pacientes tratados com **MabThera**[®] formulação intravenosa (incluindo síndrome de liberação de citocinas acompanhada de hipotensão e broncoespasmo em 10% dos pacientes), vide item “Reações Adversas”. Esses sintomas são normalmente reversíveis após a interrupção da infusão de **MabThera**[®] e a administração de um antipirético, um anti-histamínico e, eventualmente, de oxigênio, solução salina intravenosa ou broncodilatadores e glicocorticoides, se necessário. Vide síndrome de liberação de citocinas acima para reações graves.

Reações relacionadas a administração foram observadas em até 50% dos pacientes tratados com **MabThera**[®] SC 1.400 mg em estudos clínicos. As reações que ocorreram dentro de 24 horas após injeção subcutânea e consistiram principalmente de eritema, prurido, erupção cutânea e reações no local da injeção, tais como dor, inchaço e vermelhidão, que foram geralmente leve a moderada (grau 1 e 2) e de natureza transitória (vide item “Reações adversas”).

Reações cutâneas locais foram muito comuns em pacientes que receberam **MabThera**[®] SC 1.400 mg em estudos clínicos. Os sintomas incluíram dor, inchaço, endurecimento, hemorragia, eritema, prurido e erupção cutânea (vide item “Reações adversas”). Algumas reações cutâneas locais ocorreram depois de 24 horas após a administração subcutânea de **MabThera**[®] SC 1.400 mg. A maioria das reações subcutâneas locais vistas após administração da formulação subcutânea foi leve a moderada e resolvida sem nenhum tratamento específico.

Antes de iniciar o tratamento com **MabThera**[®] SC 1.400 mg, todos os pacientes devem receber em seu primeiro ciclo de tratamento uma dose de **MabThera**[®] (via intravenosa). Durante esse ciclo, o paciente tem maior risco de apresentar uma reação relacionada à infusão. Iniciando o tratamento com **MabThera**[®] (via intravenosa) permitirá um manejo melhor das reações de administração, por meio da redução da velocidade de infusão ou sua interrupção.

Se pacientes não foram aptos a receber uma dose de infusão completa de **MabThera**[®] (via intravenosa) antes de mudar, eles deverão continuar os ciclos subsequentes com a formulação **MabThera**[®] (via intravenosa) até que uma dose de infusão completa de **MabThera**[®] (via intravenosa) seja administrada com sucesso. Portanto, a mudança para a formulação **MabThera**[®] SC 1.400 mg poderá ocorrer apenas no segundo ciclo de tratamento ou ciclo subsequente.

Assim como a formulação intravenosa, **MabThera**[®] SC 1.400 mg deve ser administrado em local com recursos completos para ressuscitação disponíveis imediatamente e sob estrita supervisão de um médico. Pré-medicação que consiste de analgésico / antipirético e anti-histamínico deve ser sempre administrada antes de cada dose de **MabThera**[®] SC 1.400 mg. Pré-medicação com glicocorticoide também deve ser considerada.

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

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

Distúrbios cardíacos

Ocorreram angina *pectoris*, arritmias cardíacas, como *flutter* e fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e/ou infarto do miocárdio em pacientes tratados com **MabThera**[®]. Portanto, os pacientes com histórico de cardiopatia e/ou quimioterapia cardiotoxica deverão ser monitorados atentamente.

Toxicidades hematológicas

Embora **MabThera**[®] em monoterapia não seja mielossupressor, deve-se ter cautela ao se considerar o tratamento de pacientes com contagens de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ e/ou de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, uma vez que a experiência clínica nessa população é limitada. **MabThera**[®] (via intravenosa) foi utilizado em 21 pacientes submetidos a transplante autólogo de medula óssea e em outros grupos de riscos com provável redução da função da medula óssea sem induzir mielotoxicidade.

Deverão ser realizadas contagens de sangue total, incluindo contagens de neutrófilos e de plaquetas, regularmente durante a terapia com **MabThera**[®].

Infecções

Podem ocorrer infecções sérias, inclusive fatais, durante a terapia com **MabThera**[®] (vide item “Reações Adversas”). **MabThera**[®] não deve ser administrado a pacientes com infecções ativas e graves (p. ex., tuberculose, sepse e infecções oportunistas, vide item “Contraindicações”).

Médicos deverão ter cautela ao considerar a utilização de **MabThera**[®] em pacientes com histórico de infecções recorrentes ou crônicas ou com condições subjacentes que podem predispor ainda mais os pacientes a infecções sérias (vide item “Reações Adversas”).

Foram relatados casos de reativação de hepatite B em pacientes que receberam **MabThera**[®] (via intravenosa), inclusive hepatite fulminante com resultado fatal. A maior parte desses pacientes também foi exposta a quimioterapia citotóxica. Devem ser realizados testes para o vírus da hepatite B (HBV) em todos os pacientes antes do início do tratamento com **MabThera**[®]. Eles devem incluir, no mínimo, o *status* de HBsAg e de HBcAb. Eles podem ser complementados com outros marcadores apropriados de acordo com as diretrizes locais. Os pacientes com doença ativa de hepatite B não devem ser tratados com **MabThera**[®]. Os pacientes com sorologia positiva para hepatite B (HBsAg ou HBcAb) devem consultar especialistas em doenças hepáticas antes de iniciar o tratamento e devem ser monitorados e manejados de acordo com os padrões clínicos locais para prevenir a reativação da hepatite B.

Foram relatados casos muito raros de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) durante a utilização pós-comercialização de **MabThera**[®] (via intravenosa) em LNH (vide item “Reações Adversas”). A maior parte dos pacientes havia recebido **MabThera**[®] em combinação com quimioterapia ou como parte de um transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Imunizações

A segurança da imunização com vacinas virais vivas após a terapia com **MabThera**[®] não foi estudada em pacientes com LNH e não se recomenda a vacinação com vacinas com vírus vivos. Os pacientes tratados com **MabThera**[®] podem receber vacinas não vivas. No entanto, as taxas de resposta com vacinas não vivas podem ser reduzidas. Em um estudo não randomizado, pacientes com recidiva de LNH de baixo grau que receberam **MabThera**[®] (via intravenosa) em monoterapia comparados com controles saudáveis não tratados apresentaram uma taxa menor de resposta à vacinação com memória do antígeno de tétano (16% *versus* 81%) e neoantígeno *Keyhole Limpet Haemocyanin* (KLH) (4% *versus* 69% quando avaliada para aumento de mais de 2 vezes no título do anticorpo).

Os níveis médios pré-terapêuticos de anticorpos contra um painel de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, *Influenza A*, caxumba, rubéola, catapora) foram mantidos por pelo menos 6 meses após o tratamento com **MabThera**[®].

Reações cutâneas

Foram relatadas reações cutâneas graves, como necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) e síndrome de Stevens-Johnson, algumas com resultados fatais (vide item “Reações Adversas”). Caso um desses eventos ocorra, com suspeita de relação com **MabThera**[®], o tratamento deverá ser descontinuado permanentemente.

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: C.

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

Contraceção em homens e mulheres

Devido ao longo período de retenção do rituximabe em pacientes com depleção de células B, mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com **MabThera**[®] e por 12 meses após seu fim.

Sabe-se que as imunoglobulinas IgG cruzam a barreira placentária.

Os níveis de células B em recém-nascidos humanos após a exposição materna a **MabThera**[®] não foram estudados em estudos clínicos. Não há dados adequados e bem controlados provenientes de estudos em mulheres grávidas. No entanto, foram relatadas depleção temporária de células B e linfocitopenia em alguns recém-nascidos filhos de mães expostas a **MabThera**[®] durante a gravidez. Foram observados efeitos semelhantes em estudos com animais (vide item “Características Farmacológicas, subitem “Segurança pré-clínica”). Por esses motivos, **MabThera**[®] não deverá ser administrado a mulheres grávidas, a menos que o possível benefício supere os potenciais riscos.

Lactação

Não se sabe se rituximabe é excretado no leite humano. No entanto, uma vez que a IgG materna é excretada no leite humano e que rituximabe foi detectado no leite de macacas lactantes, as mulheres não deverão amamentar durante o tratamento com **MabThera**[®] e por 12 meses após o término do tratamento.

Fertilidade

Estudos em animais não revelaram efeitos prejudiciais de rituximabe ou da hialuronidase humana recombinante (rHuPH20) nos órgãos reprodutores.

Pacientes idosos

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

Uso pediátrico

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade

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

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

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

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

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

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

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

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

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções gerais

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

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

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

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

Ajuste de dosagem durante o tratamento

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Primeira administração – infusão intravenosa

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

Administrações subsequentes – injeções subcutâneas

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

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

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

Dose Padrão

Linfoma não Hodgkin folicular

Terapia de indução

Terapia em combinação

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

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

- Primeiro ciclo de **MabThera**[®] (via intravenosa) com CVP + 7 ciclos de **MabThera**[®] SC 1.400 mg com CVP (21 dias / ciclo)
- Primeiro ciclo de **MabThera**[®] (via intravenosa) com MCP + 7 ciclos de **MabThera**[®] SC 1.400 mg com MCP (28 dias / ciclo)

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

Tratamento de manutenção

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

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

Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B

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

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

Instruções de doses especiais

Crianças e adolescentes

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

Idosos

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

Instruções para uso e manuseio

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

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

Incompatibilidades

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

A informação presente neste item pertence ao uso de **MabThera**[®] em oncologia.

Para informações relacionadas a indicações autoimunes, favor consultar a bula de **MabThera**[®] (via intravenosa).

Resumo do perfil de segurança

Durante o programa de desenvolvimento, o perfil de segurança de **MabThera**[®] SC 1.400 mg foi comparável ao da formulação intravenosa, com exceção de reações cutâneas locais. As reações cutâneas locais, que incluem reações no local de injeção, foram muito comuns em pacientes que receberam **MabThera**[®] SC 1.400 mg. No estudo de fase 3 SABRINA (BO22334), reações cutâneas locais foram relatadas em até 20% dos pacientes que recebiam **MabThera**[®] SC 1.400 mg. As reações cutâneas locais mais comuns no braço de **MabThera**[®] SC 1.400 mg foram eritema no local de injeção (13%), dor no local de injeção (7%) e edema no local da injeção (4%). Os eventos observados após

administração subcutânea foram leves a moderados, exceto por um paciente que relatou uma reação cutânea local de intensidade grau 3 (erupção cutânea no local de injeção) após a primeira administração de **MabThera® SC 1.400 mg** (ciclo 2). Reações cutâneas locais de qualquer grau no braço de **MabThera® SC 1.400 mg** foram mais comuns durante o primeiro ciclo subcutâneo (ciclo 2), seguido pelo segundo ciclo, e a incidência diminuiu com as injeções subsequentes.

Reações adversas relatadas com o uso de MabThera® SC 1.400 mg

O risco de reações agudas relacionadas à administração associado com a formulação subcutânea de **MabThera® SC 1.400 mg** foi avaliado em dois estudos clínicos abertos envolvendo pacientes com linfoma folicular durante indução e manutenção (SABRINA/BO22334) e durante a manutenção apenas (SparkThera/BP22333).

No estudo SABRINA, reações graves relacionadas à administração (grau ≥ 3) foram relatadas em dois pacientes (2%) após administração de **MabThera® SC 1.400 mg**. Esses eventos foram erupção cutânea no local de injeção e boca seca, ambos de grau 3. No estudo SparkThera, não foi relatada nenhuma reação grave relacionada à administração.

Reações adversas relatadas com o uso de MabThera® (via intravenosa)

Experiência com linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica

O perfil de segurança global de **MabThera®** em linfoma não Hodgkin e LLC tem por base dados de pacientes provenientes de estudos clínicos e da vigilância pós-comercialização. Esses pacientes foram tratados com **MabThera®** em monoterapia (como tratamento de indução ou tratamento de manutenção após tratamento de indução) ou em combinação com quimioterapia.

As reações adversas ao medicamento (RAMs) observadas com maior frequência em pacientes recebendo **MabThera®** foram RRI, que ocorreram na maioria dos pacientes durante a primeira infusão. A incidência de sintomas relacionados à infusão se reduz substancialmente com as infusões subsequentes e é de menos de 1% após oito doses de **MabThera®**.

Ocorreram eventos infecciosos (predominantemente bacterianos e virais) em aproximadamente 30 – 55% dos pacientes durante estudos clínicos em pacientes com LNH e em 30 – 50% dos pacientes durante estudos clínicos em pacientes com LLC.

As reações adversas sérias ao medicamento relatadas ou observadas com maior frequência foram:

- RRI (incluindo síndrome de liberação de citocinas e síndrome de lise tumoral), vide item “Advertências e Precauções”.
- Infecções, vide item “Advertências e Precauções”.
- Eventos cardiovasculares, vide item “Advertências e Precauções”.

Outras RAMs sérias relatadas incluem reativação de hepatite B e LEMP (vide item “Advertências e Precauções”).

As frequências de RAMs relatadas com **MabThera®** isolado ou em combinação com quimioterapia são resumidas na Tabela 1. Dentro de cada agrupamento de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de seriedade. As frequências são definidas como muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis).

As RAMs identificadas somente durante a vigilância pós-comercialização, e para as quais a frequência não pôde ser estimada, são listadas como “desconhecida”.

Tabela 1 RAMs relatadas em estudos clínicos ou durante a vigilância pós-comercialização em pacientes com LNH e LLC tratados com MabThera® em monoterapia/manutenção ou em combinação com quimioterapia

Classe de Sistemas de Órgãos	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Muito rara	Desconhecida
------------------------------	-------------	-------	---------	------	------------	--------------

Classe de Sistemas de Órgãos	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Muito rara	Desconhecida
Infecções e infestações	Infecções bacterianas, infecções virais, +bronquite	Sepse, +pneumonia, +infecção febril, +herpes zoster, +infecção do trato respiratório, infecções fúngicas, infecções de etiologia desconhecida, +bronquite aguda, +sinusite, hepatite B ¹		Infecção viral séria ²		
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Neutropenia, leucopenia, +neutropenia febril, +trombocitopenia	Anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	Distúrbios de coagulação, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatia		Aumento temporário dos níveis séricos de IgM ³	Neutropenia tardia ³
Distúrbios do sistema imunológico	Reações relacionadas à infusão ⁴ , angioedema	Hipersensibilidade		Anafilaxia	Síndrome de lise tumoral, síndrome de liberação de citocinas ⁴ , doença do soro	Trombocitopenia reversível aguda relacionada à infusão ⁴
Distúrbios do metabolismo e da nutrição		Hiperglicemia, redução do peso, edema periférico, edema na face, LDH elevado, hipocalcemia				
Distúrbios psiquiátricos			Depressão, nervosismo			
Distúrbios do sistema nervoso		Parestesia, hipoestesia, agitação, insônia, vasodilatação, tontura, ansiedade	Disgeusia		Neuropatia periférica, paralisia dos nervos da face ⁵	Neuropatia craniana, perda de outros sentidos ⁵

Classe de Sistemas de Órgãos	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Muito rara	Desconhecida
Distúrbios oculares		Distúrbio da lacrimação, conjuntivite			Perda grave da visão ⁵	
Distúrbios do ouvido e do labirinto		Zumbido, dor no ouvido				Perda da audição ⁵
Distúrbios cardíacos		+infarto do miocárdio ^{4 e 6} , arritmia, +fibrilação atrial, taquicardia, +distúrbio cardíaco	+insuficiência do ventrículo esquerdo, +taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica, bradicardia	Distúrbios cardíacos graves ^{4 e 6}	Insuficiência cardíaca ^{4 e 6}	
Distúrbios vasculares		Hipertensão, hipotensão ortostática, hipotensão			Vasculite (predominante cutânea), vasculite leucocitoclástica	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Broncoespasmo ⁴ , doença respiratória, dor no peito, dispneia, aumento da tosse, rinite	Asma, bronquiolite obliterante, distúrbio pulmonar, hipóxia	Doença pulmonar intersticial ⁷	Insuficiência respiratória ⁴	Infiltração pulmonar
Distúrbios gastrintestinais	náusea	Vômito, diarreia, dor abdominal, disfagia, estomatite, constipação, dispepsia, anorexia, irritação na garganta	Aumento abdominal		Perfuração gastrointestinal ⁷	
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo	Prurido, erupção cutânea, +alopecia	Urticária, sudorese, suores noturnos, +distúrbio cutâneo			Reações cutâneas bolhosas graves, síndrome de Stevens-Johnson,	

Classe de Sistemas de Órgãos	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Muito rara	Desconhecida
					necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) ⁷	
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos		Hipertonia, mialgia, artralgia, dor nas costas, dor no pescoço, dor				
Distúrbios renais e urinários					Insuficiência renal ⁴	
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Febre, calafrios, astenia, cefaleia	Dor do tumor, rubor, mal-estar, síndrome do frio, +fadiga, +calafrios, +falência múltipla de órgãos ⁴	Dor no local da aplicação			
Investigações	Níveis reduzidos de IgG					
<p>Para cada termo, a contagem para a frequência teve como base as reações de todos os graus (de leve a grave), com exceção dos termos marcados com “+”, para os quais a contagem para frequência teve como base somente as reações graves (grau ≥ 3 dos critérios comuns de toxicidade do NCI). Somente a frequência mais alta observada nos estudos é relatada.</p> <p>¹ inclui reativação e infecções primárias; frequência com base no regime R-FC em LLC recidivante/refratária</p> <p>² vide também seção infecções abaixo</p> <p>³ vide também seção reações adversas hematológicas abaixo</p> <p>⁴ vide também seção reações relacionadas à infusão abaixo. Raramente foram relatados casos fatais</p> <p>⁵ sinais e sintomas de neuropatia craniana. Ocorreram em diversos momentos até vários meses após a conclusão da terapia com MabThera[®]</p> <p>⁶ observadas principalmente em pacientes com condições cardíacas anteriores e/ou quimioterapia cardiotoxicas e estiveram associadas principalmente a reações relacionadas à infusão</p> <p>⁷ inclui casos fatais</p>						

Os termos a seguir foram relatados como eventos adversos durante os estudos clínicos, mas foram relatados com uma incidência semelhante ou inferior nos braços com **MabThera**[®] em comparação com os braços de controle: hematotoxicidade, infecção neutropênica, infecção do trato urinário, distúrbio dos sentidos, piroxia.

Foram relatados sinais e sintomas indicativos de uma reação relacionada à infusão em mais de 50% dos pacientes em estudos clínicos com **MabThera**[®] (via intravenosa) e eles foram predominantemente observados durante a primeira infusão, normalmente dentro da primeira à segunda hora. Esses sintomas consistem principalmente em febre, calafrios e tremores. Outros sintomas incluem rubor, angioedema, broncoespasmo, vômito, náusea, urticária/erupção cutânea, fadiga, cefaleia, irritação na garganta, rinite, prurido, dor, taquicardia, hipertensão, hipotensão, dispneia, dispepsia, astenia e características de síndrome de lise tumoral. Ocorreram reações graves relacionadas à infusão (como

broncoespasmo e hipotensão) em até 12% dos casos. Em alguns casos foram relatadas reações adicionais de infarto do miocárdio, fibrilação atrial, edema pulmonar e trombocitopenia aguda reversível. Foram relatadas com frequência menor ou desconhecida exacerbações de condições cardíacas preexistentes, como angina *pectoris* ou insuficiência cardíaca congestiva ou distúrbios cardíacos graves (insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, fibrilação atrial), edema pulmonar, falência múltipla de órgãos, síndrome de lise tumoral, síndrome de liberação de citocinas, insuficiência renal e insuficiência respiratória. A incidência de sintomas relacionados à infusão reduziu substancialmente nas infusões intravenosas subsequentes e foi de < 1% dos pacientes no oitavo ciclo de tratamento com **MabThera**[®].

Descrição de reações adversas selecionadas

Infecções

MabThera[®] induz depleção de células B em cerca de 70 – 80% dos pacientes, mas foi associado a uma redução nas imunoglobulinas no soro só em uma minoria dos pacientes.

Infecções localizadas por cândida, bem como herpes zoster, foram relatadas com uma incidência maior no braço com **MabThera**[®] nos estudos randomizados. Foram relatadas infecções graves em cerca de 4% dos pacientes tratados com **MabThera**[®] em monoterapia. Foram observadas frequências mais altas de infecções no geral, incluindo infecções de grau 3 ou 4, durante o tratamento de manutenção com **MabThera**[®] até 2 anos, em comparação com a observação. Não houve toxicidade cumulativa em termos de infecções relatadas ao longo de um período de tratamento de 2 anos. Além disso, foram relatadas outras infecções virais sérias, novas, reativadas ou exacerbadas, algumas das quais fatais, com o tratamento com **MabThera**[®]. A maioria dos pacientes recebeu **MabThera**[®] em combinação com quimioterapia ou como parte de um transplante de células-tronco hematopoiéticas. São exemplos dessas infecções virais sérias infecções causadas pelos vírus do herpes (*Cytomegalovirus*, *Varicella zoster* e *Herpes simplex*), vírus de JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP)) e vírus da hepatite C. Também foram relatados em estudos clínicos casos de LEMP fatal que ocorreram após a progressão da doença e o retratamento. Foram relatados casos de reativação da hepatite B, a maioria dos quais ocorreu em pacientes que receberam **MabThera**[®] em combinação com quimioterapia citotóxica. Foi observada progressão de sarcoma de Kaposi em pacientes expostos a **MabThera**[®] com sarcoma de Kaposi preexistente. Esses casos ocorreram em indicações não aprovadas e a maioria dos pacientes era HIV positivo.

Reações adversas hematológicas

Em estudos clínicos com **MabThera**[®] em monoterapia administrado por 4 semanas, ocorreram alterações hematológicas em uma minoria dos pacientes, que foram normalmente leves e reversíveis. Foi relatada neutropenia grave (grau 3/4) em 4,2%, anemia em 1,1% e trombocitopenia em 1,7% dos pacientes. Durante o tratamento de manutenção com **MabThera**[®] por até 2 anos, foram relatadas leucopenia (5% *versus* 2%, grau 3/4) e neutropenia (10% *versus* 4%, grau 3/4) com uma incidência maior em comparação com a observação. A incidência de trombocitopenia foi baixa (< 1%, grau 3/4) e não foi diferente entre os braços de tratamento. Durante os ciclos de tratamento em estudos com **MabThera**[®] em combinação com quimioterapia, leucopenia de grau 3/4 (R-CHOP 88% *versus* CHOP 79%), neutropenia (R-CVP 24% *versus* CVP 14%; R-CHOP 97% *versus* CHOP 88%) foram normalmente relatadas com frequências maiores em comparação com a quimioterapia isolada. No entanto, a maior incidência de neutropenia em pacientes tratados com **MabThera**[®] e quimioterapia não esteve associada a uma incidência maior de infecções e infestações em comparação com os pacientes tratados com quimioterapia isolada. Não foram relatadas diferenças na incidência de anemia. Foram relatados alguns casos de neutropenia tardia que ocorreu mais de 4 semanas após a última infusão de **MabThera**[®].

Em estudos com **MabThera**[®] em pacientes com macroglobulinemia de Waldenstrom, foram observados aumentos temporários dos níveis séricos de IgM após o início do tratamento, o que pode estar associado à hiperviscosidade e sintomas relacionados. O aumento temporário do IgM normalmente retornou pelo menos ao nível basal dentro de 4 meses.

Reações adversas cardiovasculares

Durante estudos clínicos com **MabThera**[®] em monoterapia foram relatadas reações cardiovasculares em 18,8% dos pacientes com os eventos relatados com maior frequência sendo de hipotensão e hipertensão. Foram relatados casos de arritmia (incluindo taquicardia ventricular e supraventricular) e angina *pectoris* de grau 3 ou 4 durante a infusão. Durante o tratamento de manutenção, a incidência de distúrbios cardíacos de grau 3/4 foi semelhante entre pacientes tratados com **MabThera**[®] e a observação. Eventos cardíacos foram relatados como eventos adversos sérios (incluindo fibrilação atrial, infarto do miocárdio, insuficiência do ventrículo esquerdo e isquemia miocárdica) em 3% dos pacientes tratados com **MabThera**[®] em comparação com < 1% na observação. Em estudos que avaliaram **MabThera**[®] em combinação com quimioterapia, a incidência de arritmias cardíacas de grau 3 e 4, predominantemente arritmias

supraventriculares como taquicardia e *flutter*/fibrilação atrial, foi maior no grupo de R-CHOP (14 pacientes, 6,9%), em comparação com o grupo de CHOP (3 pacientes, 1,5%). Todas essas arritmias ocorreram no contexto de uma infusão de **MabThera**[®] ou estiveram associadas a condições de predisposição, como febre, infecção, infarto agudo do miocárdio ou doença respiratória e cardiovascular preexistente. Não foi observada diferenças entre os grupos de R-CHOP e CHOP na incidência de eventos cardíacos de grau 3 e 4, incluindo insuficiência cardíaca, doença miocárdica e manifestações de doenças arteriais coronarianas.

Sistema respiratório

Foram relatados casos de doença pulmonar intersticial, alguns com resultado fatal.

Distúrbios neurológicos

Durante o período de tratamento (incluindo a fase de tratamento que inclui R-CHOP por no máximo oito ciclos), quatro pacientes (2%) tratados com R-CHOP, todos com fatores de risco cardiovasculares, apresentaram acidentes vasculares cerebrais tromboembólicos durante o primeiro ciclo de tratamento. Não houve diferenças entre os grupos de tratamento na incidência de outros eventos tromboembólicos. Em contrapartida, três pacientes (1,5%) apresentaram eventos vasculares cerebrais no grupo de CHOP, todos os quais ocorreram durante o período de acompanhamento.

Foram relatados casos de síndrome da encefalopatia posterior reversível (SEPR) / síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR). Os sinais e sintomas incluíram distúrbios visuais, cefaleia, convulsões e estado mental alterado, com ou sem hipertensão associada. Um diagnóstico de SEPR/SLPR requer confirmação por exame de imagem do cérebro. Os casos relatados haviam reconhecido fatores de risco para SEPR/SLPR, incluindo doença subjacente dos pacientes, hipertensão, terapia imunossupressora e/ou quimioterapia.

Distúrbios gastrintestinais

Foi observada perfuração gastrintestinal, em alguns casos levando à morte, em pacientes que receberam **MabThera**[®] para tratamento de linfoma não Hodgkin. Na maior parte dos casos, **MabThera**[®] foi administrado com quimioterapia.

Níveis de IgG

No estudo clínico que avaliou a terapia de manutenção com **MabThera**[®] em linfoma folicular recidivante/refratário, os níveis medianos de IgG ficaram abaixo do limite inferior da normalidade (LIN) (< 7 g/L) após o tratamento de indução tanto no grupo de observação quanto no grupo com **MabThera**[®]. No grupo de observação, o nível mediano de IgG subsequentemente aumentou para acima do LIN, mas permaneceu constante no grupo de **MabThera**[®]. A proporção de pacientes com níveis de IgG abaixo do LIN foi de cerca de 60% no grupo de **MabThera**[®] ao longo do período de tratamento de 2 anos, ao passo que diminuiu no grupo de observação (36% após 2 anos).

Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo

Foram relatadas muito raramente necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) e síndrome de Stevens-Johnson, algumas com resultados fatais.

Subpopulações de pacientes – MabThera[®] em monoterapia

Pacientes idosos (≥ 65 anos):

A incidência de RAMs de todos os graus e de RAMs de grau 3/4 foi semelhante nos pacientes idosos e nos pacientes mais novos (< 65 anos).

Doença volumosa

Houve uma incidência maior de RAMs de grau 3/4 em pacientes com doença volumosa em comparação com pacientes sem doença volumosa (25,6% *versus* 15,4%). A incidência de RAMs de qualquer grau foi semelhante entre esses dois grupos.

Retratamento

O percentual de pacientes que relataram RAMs no retratamento com ciclos adicionais de **MabThera**[®] foi semelhante ao percentual de pacientes que relataram RAMs na exposição inicial (RAMs de qualquer grau e de grau 3/4).

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

10. SUPERDOSE

Formulações intravenosa e subcutânea

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

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

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

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

MS – 1.0100.0548

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz – CRF-RJ n.º 6942

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

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

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

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 28/06/2018.

CDS 28.0B_Prof_SC



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

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

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

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

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)*	Apresentações relacionadas
11/10/2016	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/09/2015	0797885/15-5 / 2011818/16-0	Inclusão de Local de Fabricação do Produto a Granel / Inclusão de Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária	10/10/2016	1) VPS (SC e IV): - Resultados de Eficácia (IV); - Características Farmacológicas (SC); - Advertências e Precauções (SC); - Posologia e Modo de Usar (SC e IV); - Dizeres legais (IV)	VP/VPS	IV: Caixa com 2 frascos com 10 mL cada (100 mg /10 mL) Caixa com 1 frasco com 50 mL (500 mg /50 mL) SC: Caixa contendo 1 frasco ampola de 15 mL (1400 mg/11,7 mL)
28/06/2018	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	Ofício nº 0157569184/2018, GFARM /ANVISA, recebido em 01/03/2018	NA	VP: - Quando não devo utilizar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: - Contraindicações - Advertências e Precauções - Reações adversas	VP/VPS	IV: Caixa com 2 frascos com 10 mL cada (100 mg /10 mL) Caixa com 1 frasco com 50 mL (500 mg /50 mL) SC: Caixa contendo 1 frasco ampola de 15 mL (1400 mg/11,7 mL)