



# Linhas de Consenso

## **LINFOMA NÃO-HODGKIN**

**Utilização de Rituximab SC (MabThera 1400mg)  
em doentes com Linfoma Não-Hodgkin (LNH)**

*Recomendações para os Enfermeiros*



Associação de  
Enfermagem  
Oncológica  
Portuguesa



## Prefácio

Após a realização de três Reuniões Regionais de Enfermagem sobre os procedimentos na utilização do Rituximab SC (MabThera SC), foi identificada a necessidade de uniformizar procedimentos e elaborar recomendações para a utilização de Rituximab SC (MabThera SC).

Estas reuniões envolveram 23 hospitais e 57 enfermeiros, considerados representativos das diversas realidades nacionais.

No seguimento destas reuniões, foi realizada uma reunião nacional, em que participaram 8 enfermeiros experientes na área da hematologia e representativos das várias regiões e realidades de prestação de cuidados, na administração do Rituximab SC (MabThera SC). Nessa reunião nacional, foram discutidas e formatadas as recomendações em consenso e definido os pontos a incluir num documento científico cujo objetivo é otimizar a prática de enfermagem nos doentes em tratamento com o Rituximab SC (MabThera SC).

Estas *Linhas de Consenso* pretendem ajudar os profissionais de Enfermagem, orientando-os para as melhores práticas com a finalidade de minimizar os efeitos adversos nos doentes.

**Cristina Lacerda**  
*Vice-Presidente AEOP*



## I. Definição e Indicação de Rituximab SC (MabThera 1400mg)

O Rituximab (MabThera) é um anticorpo monoclonal quimérico de rato/humano produzido por Engenharia Genética que representa uma imunoglobulina glicosilada com IgG1 humanos, com regiões constantes e sequências variáveis de regiões de cadeias leves e pesadas de rato<sup>13</sup>.<sup>1</sup> O anticorpo é produzido por uma cultura de células de mamífero em suspensão (células do ovário do Hamster Chinês), e purificado por cromatografia de afinidade e troca iônica, incluindo inativação viral específica e procedimentos de remoção.<sup>1</sup>

A formulação subcutânea (SC) de Rituximab (MabThera) foi desenvolvida com o propósito de proporcionar uma administração mais simplificada e com maior comodidade para os doentes.

O Rituximab (MabThera) SC é constituído por uma solução que contém 11,7 ml de solução que contém 1400 mg de Rituximab (MabThera), o que corresponde a uma dose fixa de 1400 mg de MabThera SC e contém 2.000 U/mL de um excipiente inovador denominado hialuronidase recombinante humana (rHuPH20).<sup>1</sup>

Esta enzima tem sido muito usada como adjuvante na administração subcutânea de líquidos para melhorar a dispersão e a absorção de fármacos coadministrados por via subcutânea, permitindo a injeção de maiores volumes por esta via.<sup>2</sup> No caso de MabThera SC essa administração ocorre ao longo de aproximadamente 5 minutos.<sup>1</sup>

O Rituximab (MabThera) liga-se especificamente ao antígeno transmembranar, CD20, uma fosfoproteína não-glicosilada, localizada nos linfócitos B maduros e nos linfócitos pré-B. O antígeno exprime-se em > 95% de todos os linfomas não-Hodgkin das células B.<sup>1</sup>

O Rituximab (MabThera) é um anticorpo monoclonal que tem como alvo as células CD20 onde se liga e erradica as células de linfoma através de três mecanismos: citotoxicidade dependente do complemento (CDC), citotoxicidade celular dependente do anticorpo (ADCC) e por morte celular direta.<sup>1</sup>



A formulação subcutânea de Rituximab (MabThera) é indicada em adultos para o Linfoma Não-Hodgkin (LNH)<sup>1</sup>:

- a) No tratamento de doentes com linfoma folicular no estágio III-IV, não tratados previamente, em associação com o regime de quimioterapia.
- b) No tratamento de manutenção com Rituximab (MabThera) é indicado no tratamento de doentes com linfoma folicular que responderam à terapêutica de indução.
- c) No tratamento de doentes com linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B, positivo para CD20, em associação com o regime de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisolona).

### Duração do Tratamento<sup>1</sup>

#### a) Linfoma não-Hodgkin folicular

##### Associação terapêutica

A dose recomendada de Rituximab (MabThera), em associação com quimioterapia para a terapêutica de indução, em doentes não tratados previamente ou com linfoma folicular recidivante/refratário é: primeiro ciclo com 375 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal da formulação intravenosa de Rituximab (MabThera), seguido de ciclos subsequentes com a formulação subcutânea de Rituximab (MabThera) injetada a uma dose fixa de 1400 mg, por ciclo, até 8 ciclos.<sup>1</sup>

O Rituximab (MabThera) deve ser administrado no 1º dia de cada ciclo de quimioterapia, após a administração do glucocorticóide do regime de quimioterapia, se aplicável.<sup>1</sup>

##### Terapêutica de manutenção<sup>1</sup>

#### • *Linfoma folicular não tratado previamente*

A dose recomendada da formulação subcutânea de Rituximab (MabThera), utilizada como tratamento de manutenção em doentes com linfoma folicular não tratado previamente, que tenham respondido ao tratamento de indução é de: 1400 mg, administrado a cada 2 meses (com início 2 meses após a última dose da terapêutica de indução), até à progressão da doença ou por um período máximo de dois anos.



• *Linfoma folicular recidivante/refratário*

A dose recomendada da formulação subcutânea de Rituximab (MabThera), utilizada como tratamento de manutenção em doentes com linfoma folicular recidivante/refratário, que tenham respondido ao tratamento de indução é de: 1400 mg, administrado a cada 3 meses (com início 3 meses após a última dose da terapêutica de indução), até à progressão da doença ou por um período máximo de dois anos.

**b) Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B<sup>1</sup>**

O Rituximab (MabThera) deve ser utilizado em associação com o regime de quimioterapia CHOP. A dose recomendada é: primeiro ciclo com 375 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal de formulação intravenosa de Rituximab (MabThera), seguido de ciclos subsequentes com a formulação subcutânea de Rituximab (MabThera) injetada a uma dose fixa de 1400 mg, por ciclo. No total: 8 ciclos.

O Rituximab (MabThera) é administrado no 1º dia de cada ciclo de quimioterapia, após a perfusão intravenosa do glucocorticóide do regime CHOP.<sup>1</sup>

A segurança e eficácia de Rituximab (MabThera) em associação com outras quimioterapias não foram estabelecidas no linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B.<sup>1</sup>

Não se recomenda a redução da dose de Rituximab (MabThera), e quando o Rituximab (MabThera) é administrado em associação com quimioterapia, devem aplicar-se as reduções de dose habituais para os medicamentos do regime de quimioterapia.<sup>1</sup>



## II. Procedimentos na utilização de Rituximab (MabThera 1400mg) SC

*Importante: o tratamento com este anticorpo monoclonal só pode ser administrado por profissionais de enfermagem treinados.*

### 1) Como é fornecido o Rituximab (MabThera) SC?

- O Rituximab (MabThera) SC é fornecido em frascos com o medicamento pronto a utilizar na dose dose fixa de 1400mg que corresponde a 11,7 ml e deve injetar-se a totalidade do conteúdo do frasco para injetáveis.<sup>1</sup>
- A solução é límpida a opalescente, incolor a amarelada. Não utilizar em caso de alteração da cor ou presença de partículas visíveis.<sup>1</sup>

### 2) Como deve ser conservado o Rituximab (MabThera) SC?

- Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger o Rituximab (MabThera) SC da luz.<sup>1</sup>
- Conservar o Rituximab (MabThera) SC no frigorífico (2-8°C). Não congelar.<sup>1</sup>
- Uma vez transferida do frasco de injetáveis para a seringa, e quando utilizada a técnica assética adequada, a solução da formulação subcutânea é fisicamente e quimicamente estável durante 48 horas a 2 °C – 8 °C e subsequentemente durante 8 horas a 30 °C à luz do dia difusa.<sup>1</sup>

### 3) Como manusear o Rituximab (MabThera) SC?

- Confirmar a correta prescrição do medicamento e verificar a rotulagem da ampola para garantir que a formulação correta está a ser administrada ( Rituximab (MabThera) SC 1400mg/11.7 ml, solução para injeção subcutânea).<sup>1</sup>
- Uma vez que o Rituximab (MabThera) não é um agente citotóxico, é recomendada a utilização de técnica assética e equipamento de proteção individual (óculos e luvas) de acordo com as normas de práticas de enfermagem.
- O Rituximab (MabThera) deve ser administrado sob a estrita supervisão de um profissional de saúde experiente e num ambiente que tenha disponíveis de imediato todos os meios de ressuscitação.<sup>1</sup>



**Formulação MabThera  
1400mg SC**  
Embalagem com disco de  
abertura rosa.

**Formulação IV:**  
**MabThera 100mg IV** com disco  
de abertura laranja  
**MabThera 500 mg IV** com  
disco de abertura cinzento.

Fig. 1 e Fig. 2 - Imagens gentilmente cedidas pela Roche Farmacêutica

#### 4) Como administrar o Rituximab (MabThera) SC?

- Antes de cada administração de Rituximab (MabThera), deve ser sempre administrada a pré-medicação com um antipirético (como por exemplo o paracetamol) e um anti-histamínico (como por exemplo, a difenidramina), entre 30-60 minutos antes da administração de Rituximab (MabThera).<sup>3</sup> A pré- medicação com glucocorticóides deve ser considerada se o Rituximab (MabThera) não for administrado em associação com um regime de quimioterapia contendo glucocorticóide no tratamento da LNH.<sup>1</sup>
- Todos os doentes têm de receber a sua primeira dose de Rituximab (MabThera) por perfusão intravenosa, usando Rituximab (MabThera) concentrado para solução para perfusão. O Rituximab (MabThera) SC só deve ser administrado no segundo ciclo de tratamento e seguintes.<sup>1</sup>

##### 4.1) Proceder a higienização das mãos

##### 4.2) Preparar o doente para a injeção

O doente deve estar instalado numa cadeira reclinável ou cama para facilitar o acesso à região abdominal e permitir a injeção.<sup>1</sup>



#### 4.3) Preparar o local da injeção

- A zona abdominal escolhida deve ser cuidadosamente desinfetada de acordo com a prática local.<sup>1</sup>
- Cada injeção deve ser administrada em locais diferentes da zona abdominal, respeitando a rotatividade da área de administração. Nunca administrar em zona de pele avermelhada, lesionada, sensível, endurecida, com cicatriz ou sinal.<sup>1</sup>

#### 4.4) Preparar a injeção de Rituximab (MabThera) SC

- A seringa deve ser preparada na altura da administração e deve ser utilizada uma agulha adequada á injeção subcutânea. Não existe um calibre de agulha recomendado, tendo sido utilizado nos ensaios clínicos agulhas de 25 ou 27 gauge.<sup>3</sup>
- Inserir a agulha para administração hipodérmica na seringa imediatamente antes da administração, para evitar a eventual obstrução da agulha.<sup>1</sup>
- Manter a seringa à temperatura ambiente (máximo de 30°C) durante 5 minutos, para diminuir a viscosidade do Rituximab (MabThera) SC e facilitar a injeção.

#### 4.5) Administrar a injeção de Rituximab (MabThera) SC



- Os enfermeiros devem estar confortavelmente sentados junto ao doente devido ao tempo de duração da administração.
- Administrar a Injeção SC efetuando uma prega cutânea na zona abdominal, inserindo a agulha usando técnica estéril com um ângulo de 45°- 90°, injetando lentamente o Rituximab (MabThera) SC durante aproximadamente 5 minutos ( aproximadamente 2 ml/min).<sup>1,3</sup>





- Usar a palma da mão para premir o êmbolo e assim poder ajudar a manter um fluxo de velocidade constante.
- Certifique-se de que todo o conteúdo da seringa é injetado no tecido subcutâneo.<sup>1</sup>
- Caso a administração seja interrompida, pode ser retomada ou continuada em outra zona abdominal.<sup>1</sup>

#### 4.6) Cuidados após a administração de Rituximab (MabThera) SC

- Após a administração o doente deve ser vigiado durante pelo menos 15 minutos, podendo ser necessário um período de observação mais alargado para doentes com risco aumentado de reações de hipersensibilidade.<sup>1</sup>
- Caso o doente não esteja a receber mais nenhum tratamento para além da injeção de Rituximab (MabThera) SC, e não apresentar nenhuma reação adversa à injeção, pode abandonar as instalações.<sup>1</sup>
- O local da injeção não deve ser tapado, de forma a facilitar a sua observação.
- Os doentes devem ser aconselhados a contactar imediatamente o médico caso ocorram dificuldade respiratória, edema da língua ou garganta, vômitos ou palpitações, uma vez que estes sintomas podem estar associados a uma reação alérgica.<sup>1</sup>
- Recolher todo o material para o contentor de resíduos apropriados.<sup>1</sup>
- Fazer a higienização das mãos.
- Proceder os registos de enfermagem descrevendo o local de administração por forma a garantir a rotatividade dos locais de administração.

#### *Benefícios na Utilização do SC*

- Vantagem quando há dificuldade na punção venosa
- Preparação - Poupança de recursos físicos e materiais<sup>4</sup>
- Dose única- não necessita de cálculos de dose e evita desperdícios do fármaco
- Menor duração do tempo de administração
- Maior flexibilidade na marcação/agendamento do tratamento
- Melhor rentabilização dos tempos em hospital de dia
- Menor permanência do doente no hospital



### *Dificuldades na Gestão da Administração*

- Necessidade de o primeiro ciclo de administração ser IV
- Resistência dos doentes em receber a formulação subcutânea por receio de menor eficácia relativamente à formulação IV

## III- Consensos baseados nas evidências práticas

- 1) Manter a seringa à temperatura ambiente (máximo de 30°C) durante 5 minutos, para diminuir a viscosidade do Rituximab (MabThera) SC e facilitar a injeção.  
Avaliar a história clínica prévia do doente, verificar “sinais e sintomas” inter-ciclos e consultar registos de enfermagem anteriores.
- 2) Confirmar que o doente fez a primeira administração IV e que não existiram intercorrências
- 3) Avaliar os sinais vitais e proceder à avaliação do local de administração
- 4) Explicar ao doente os procedimentos e de seguida colocá-lo numa posição reclinada confortável e com fácil acesso à região abdominal
- 5) Desinfetar o local da administração com antisséptico (deixar secar)
- 6) Administrar Rituximab (MabThera) SC tendo em conta a rotação dos locais de administração.
- 7) Pode-se usar cronómetro para efetuar a administração entre 5-7 minutos
- 8) O primeiro ciclo de administração deverá ser sempre feito por via endovenosa, por questões de segurança para que se possa controlar as reações relacionadas com a perfusão, que são mais frequentes na primeira administração de Rituximab (MabThera).



## Conselhos para o doente no domicílio

- Usar roupa confortável no dia da administração do Rituximab (MabThera) SC.
- Ter especial atenção à zona dos cintos para que não estejam muito apertados (cintos das calças, cintos de segurança dos carros).
- Não fazer a depilação na zona da administração de Rituximab (MabThera) SC.
- Não usar solários e evitar a exposição ao sol nas 24 horas antes e seguintes à administração.
- Reforço da importância da rotatividade no local da injeção.
- Existência, se possível de uma linha de apoio ao doente de 24h.



## Anexo

### *Ensaaios que suportam a utilização de Rituximab (MabThera) SC*

A formulação SC do Rituximab (MabThera) foi amplamente estudada em vários ensaios clínicos, cujos resultados constituem o racional para a sua utilização na prática clínica.

O Estudo **SparkThera** (Journal of Clinical Oncology, 2014)<sup>5</sup> é um ensaio de fase IB que estudou a farmacocinética e segurança da formulação subcutânea (SC) versus a formulação intravenosa (IV) do Rituximab (MabThera) no contexto da terapêutica de manutenção no linfoma folicular. O Estudo englobou dois estadios de randomização de doentes, sendo que no Estadio 1 foram englobados um total de 124 doentes com o objetivo primário de identificar a dose da formulação subcutânea de Rituximab (MabThera) SC que seria equivalente em termos de concentração sérica, a formulação de 375 mg/m<sup>2</sup> do Rituximab (MabThera) IV.

Após a simulação de modelos farmacocinéticos com diferentes concentrações, concluiu-se que a dose fixa de 1400 mg de Rituximab (MabThera) SC demonstrou ser a adequada para alcançar concentrações séricas não inferiores a dose de 375 mg/m<sup>2</sup> Rituximab (MabThera) IV.

No estadio 2 do Estudo, 154 doentes foram randomizados para a dose fixa determinada no estadio 1 (1400mg) ou para a dose de 375 mg/m<sup>2</sup> Rituximab (MabThera) IV, com o objetivo primário de determinar se a dose fixa de Rituximab (MabThera) SC atingiria concentrações plasmáticas não inferiores a dose de 375 mg/m<sup>2</sup> Rituximab (MabThera) IV.

O Estudo SparkThera demonstrou que uma dose fixa de 1400 mg de Rituximab (MabThera) SC não era inferior a dose de Rituximab (MabThera) IV, independentemente da quimioterapia utilizada ou da área de superfície corporal (ASC) dos doentes.

O perfil de segurança do Rituximab (MabThera) SC 1400mg também foi semelhante ao Rituximab (MabThera) IV, (incluindo a imunogenicidade), o que permitiu documentar um perfil de toxicidade e tolerabilidade semelhante ao que era já conhecido com o Rituximab (MabThera) IV.

O Estudo **SABRINA** (Lancet Oncol 2014)<sup>6</sup> é um estudo de fase 3, que tinha como objetivo avaliar a farmacocinética, segurança



e eficácia de um tratamento com o Rituximab (MabThera) SC 1400mg durante a fase de Indução e Manutenção em 127 doentes com Linfoma Folicular previamente não tratados.

Os doentes foram randomizados em dois braços, um braço com a formulação subcutânea e outro com a formulação IV sendo tratados com 8 ciclos de tratamento com Rituximab (MabThera) IV 375 mg/m<sup>2</sup> ou Rituximab (MabThera) SC 1400mg associados a quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) ou CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisolona).

Os doentes no braço do Rituximab (MabThera) SC teriam que receber o primeiro ciclo de forma intravenosa (de forma a otimizar a gestão dos efeitos adversos associados a primeira perfusão de Rituximab (MabThera)), e seguidamente receberam Rituximab (MabThera) SC do Ciclo 2 ao Ciclo 8.

Após o período de indução, os doentes com Resposta Parcial, Resposta Completa ou resposta Completa não confirmada, continuavam com a formulação intravenosa ou subcutânea a cada 8 semanas durante o período de até 2 anos.

Neste estudo ficou novamente demonstrada a não inferioridade de perfil farmacocinético e eficácia equivalente entre as duas formulações de Rituximab (MabThera), não havendo diferenças na atividade anti-linfoma do Rituximab (MabThera), sendo as taxas de resposta sobreponíveis nos dois braços do Estudo.

O perfil de segurança também foi comparável, com a exceção das Reações Relacionadas com a Administração (ex: reações cutâneas locais), que foram mais frequentes nos doentes que receberam Rituximab (MabThera) SC.

O Estudo **MabEase** (Lancet Oncol 2014)<sup>7</sup> teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do Rituximab (MabThera) SC vs Rituximab (MabThera) IV no tratamento de doentes CD20+ com Linfoma Difuso de Grandes Células B (DLBCL), associado a quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona).

Neste Estudo foram englobados 572 doentes com DLBCL previamente não tratados que foram randomizados em dois braços comparativos: Um dos braços com Rituximab (MabThera) IV (375mg/m<sup>2</sup>) seguido de 7 ciclos de Rituximab (MabThera) SC (1400mg) associado a CHOP e outro braço com 8 ciclos de Rituximab (MabThera) IV associados a CHOP.



Mais uma vez, foi possível concluir neste Estudo que as duas formulações apresentaram taxas de resposta sobreponíveis com um perfil de segurança comparável nos dois braços do Estudo.

O Estudo PrefMab (Rummel et al, ASH 2015 Poster 3972)<sup>8</sup>, é um Estudo de Fase IIIb, desenhado como um estudo de crossover e teve como objetivo avaliar a preferência dos doentes entre as formulações Intravenosa e Subcutânea de Rituximab (MabThera), em combinação com quimioterapia em doentes previamente não tratados CD20+ com Linfoma Difuso de Grandes Células B ou Linfoma Folicular.

O Estudo englobou 743 doentes que foram divididos em dois braços: Em um dos braços os doentes faziam Rituximab (MabThera) IV durante 4 ciclos e depois mudavam para a administração SC de Rituximab (MabThera) nos 4 ciclos seguintes.

Noutro braço, iniciavam o tratamento com o Rituximab (MabThera) SC durante 4 ciclos (considerando sempre a necessidade de o primeiro ciclo de administração ser realizado com o Rituximab (MabThera) IV), fazendo depois a mudança para o tratamento com o Rituximab (MabThera) IV nos 4 ciclos seguintes.

Os doentes responderam então a “Questionários de Preferência” ao Ciclo 6 e Ciclo 8 de tratamento e os resultados demonstraram que foi clara a preferência dos doentes pela formulação SC: aproximadamente 80% dos doentes demonstraram maior preferência pela administração subcutânea de Rituximab (MabThera), maioritariamente devido a redução do tempo de administração e ao relato de menor desconforto durante a administração.

O Estudo **MABCUTE** (British Society for Haematology 2014; abstract 162)<sup>9</sup> é um estudo de fase 3B com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de uma terapêutica de manutenção a longo prazo (para além dos 2 anos) com o Rituximab (MabThera) SC vs observação em doentes com Linfoma de não-Hodgkin recidivantes ou refratários.

Os doentes que responderam a uma terapêutica de indução e a manutenção standard durante 2 anos, eram randomizados para receberem terapêutica adicional de manutenção com Rituximab (MabThera) SC ou ficarem em observação até a progressão da doença.



Os dados interinos deste Estudo demonstram que o Rituximab (MabThera) SC é bem tolerado, apesar da terapêutica de longo prazo, sem novos sinais de segurança que tenham surgido neste contexto terapêutico.

Estes dados são consistentes com os dados de segurança já anteriormente referidos nos estudos com o Rituximab (MabThera) SC.

O Estudo **SAWYER** (Assouline S, et al. ASH 2014; Abstract 1995)<sup>10</sup>, é um estudo de fase 1B que compara a formulação subcutânea de Rituximab (MabThera) vs a formulação Intravenosa associada a quimioterapia no tratamento dos doentes com Leucemia Linfocítica Crónica.

O Estudo possuía dois estádios, sendo que o primeiro seria a determinação da dosagem da formulação subcutânea para utilização na Leucemia Linfocítica Crónica que apresentasse os níveis séricos não inferiores a formulação IV (500mg/m<sup>2</sup>).

O segundo estadio seria a confirmação de que os níveis plasmáticos obtidos com o Rituximab (MabThera) SC não fossem inferiores aos obtidos com o Rituximab (MabThera) IV.

O Endpoint primário do Estudo foi atingido, sendo que a dose de 1600mg de Rituximab (MabThera) SC consegue alcançar níveis plasmáticos não inferiores aos obtidos com a formulação de Rituximab (MabThera) IV 500mg/m<sup>2</sup>. O perfil de segurança do Rituximab (MabThera) SC 1600mg foi consistente com os Estudos anteriores, sem novos sinais de segurança a assinalar.

A formulação de 1600mg de Rituximab (MabThera) SC<sup>10</sup> está aprovada pela EMA para a Leucemia Linfocítica Crónica desde Junho de 2016, mas esta formulação ainda não está disponível em Portugal.

Em resumo, no seu conjunto, os resultados referidos anteriormente permitem demonstrar a equivalência farmacológica, clínica e do perfil de segurança e tolerabilidade da formulação SC do Rituximab (MabThera).

Esta formulação é largamente preferida tanto por doentes como por profissionais de saúde, podendo ainda proporcionar importantes ganhos na gestão dos recursos das instituições de saúde.<sup>4,8,11,12</sup>



## Bibliografia de Referência

1. Resumo das características do medicamento Rituximab (MabThera), disponível em: <http://www.infarmed.pt> (MabThera 1400 mg de 26 de maio 2016; MabThera 1600 mg de 26 de maio 2016; MabThera 100 mg de 26 de maio 2016; MabThera 500 mg de 26 de maio 2016)
2. Bookbinder LH, Hofer A, Hallek MF, et al. A recombinant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics. *J Control Release* 2006; 114: 230-241.
3. Sayyed P, Shew M, Schnetzler G-Practical Experience with a new application mode of Rituximab: A retrospective survey on the administration of subcutaneous rituximab among study nurses involved in the clinical development program. *Haematologica* 2012; 97 (Suppl 1):783
4. Pereira C, Santos A. Resource consumption evaluation associated with rituximab administration in follicular non-Hodgkin lymphoma in Portugal. *Value In Health* 16 (2013) A323–A636
5. SparkThera Study: Salar A et al. Comparison of subcutaneous versus intravenous administration of Rituximab as maintenance treatment for follicular lymphoma: results from a two-stage, phase IB study. *J Clin Oncol.* 2014 Jun 10;32(17):1782-91,
6. SABRINA Study: Andrew Davies, et al, [thelancet.com/oncology](http://thelancet.com/oncology) Vol 15 March 2014.
7. MabEase Study: Lugtenburg P, Rueda A, Avivi I et al. Subcutaneous versus intravenous rituximab in combination with CHOP for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: efficacy and safety results from the phase IIIB MabEase Study. Abstract S483. Presented at the 20th Congress of the European Hematology Association, 2015.
8. Rummel M, *Value Health.* 2015 Nov;18(7):A469, PrefMab Study: Final Analysis Of Patient Satisfaction With Subcutaneous Versus Intravenous Rituximab In Previously Untreated Cd20+ Diffuse Large B-Cell Lymphoma Or Follicular Lymphoma.
9. MabCute Study: Rule S et al. BSH 2014 abstract no 162.
10. SAWYER Study: Assouline S, et al. ASH 2014; Abstract 1995.
11. Rule S et al, *Value Health.* 2014 Nov;17(7):A537 Epub 2014 Oct 26, Preference for Rituximab Subcutaneous (Sc) and Intravenous (Iv) Among Patients With Cd20+ Non-Hodgkin's Lymphoma (Nhl) Completing the RASQ Measure In Randomized Phase III Studies PrefMab and MabCute.





12. Theodore-Oklota C et al, Patient Prefer Adherence. 2016 Sep 13;10:1767-1776, Validation of a treatment satisfaction questionnaire in non-Hodgkin lymphoma: assessing the change from intravenous to subcutaneous administration of rituximab.
13. National Comprehensive Cancer Network, Clinical practice Guidelines in oncology, Non-Hodgkin's lymphoma.
14. Carlson J et al, International Journal of Nursing Practice 2015; 21 (suppl.2).



## RCM resumido

**MabThera 100 mg ou 500 mg concentrado para solução para perfusão intravenosa (IV).** Frasco para injetáveis com 10mg/ml de rituximab. Excipientes: citrato de sódio, polissorbitato 80, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

**MabThera 1400 mg solução para injeção subcutânea (SC).** Frasco para injetáveis com 120 mg/ml de rituximab. Excipientes: hialuronidase humana recombinante (rHuPH20), L-histidina, cloridrato de L-histidina monohidratada,  $\alpha,\alpha$ -trealose di-hidratada, L-metionina, polissorbitato 80 e água para preparações injetáveis.

**Indicações terapêuticas:** MabThera é indicado para adultos nas seguintes indicações: 1) no linfoma folicular (LF) no estadio III-IV, não tratado previamente, em associação com o regime de quimioterapia (QT); 2) em manutenção nos doentes com LF que responderam à terapêutica de indução; 3) em monoterapia no tratamento de doentes com LF no estadio III-IV, resistente à QT, ou que se encontrem em 2ª ou subsequente recidiva após QT (apenas para MabThera 100 mg ou 500 mg concentrado para solução para perfusão IV); 4) no tratamento de doentes com Linfoma não-Hodgkin (LNH) difuso de grandes células B, CD20+, em associação com o regime de QT CHOP. 5) no tratamento de doentes com leucemia linfocítica crónica (LLC) não tratada previamente e recidivante/refratária, em associação com QT (apenas para MabThera 100 mg ou 500 mg concentrado para solução para perfusão IV).

**Posologia:** MabThera deve ser administrado sob a estrita supervisão de um profissional de saúde experiente e num ambiente que tenha disponíveis de imediato todos os meios de ressuscitação. Antes de cada administração, deve ser sempre administrada pré-medicação com um antipirético e anti-histamínico. Verificar a rotulagem de forma a garantir que a formulação apropriada de MabThera (IV ou SC) é administrada ao doente como prescrito. Considerar pré-medicação com glucocorticoides, se MabThera não for administrado em associação com regimes de QT que os contêm. **MabThera 100 mg ou 500 mg concentrado para solução para perfusão IV:** LNH folicular - Em associação com QT, como terapêutica de indução, em doentes previamente não tratados, com LNH folicular recidivante/refratário a dose é de 375 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal (ASC), por ciclo, até 8 ciclos. Administrar no 1º dia de cada ciclo de QT, após o glucocorticoide do regime de QT, se aplicável. Como terapêutica de manutenção em doentes com LF não tratado previamente que tenham respondido ao tratamento de indução, a dose é de 375 mg/m<sup>2</sup> de ASC, cada 2 meses (com início 2 meses após a última dose da terapêutica de indução), até à progressão da doença ou por um período máximo de 2 anos. Como terapêutica de manutenção em doentes com LF recidivante/refratário que tenham respondido ao tratamento de indução, a dose é de 375 mg/m<sup>2</sup> de ASC, cada 3 meses (com início 3 meses após a última dose da terapêutica de indução), até à progressão da doença ou por um período máximo de 2 anos. Em monoterapia, como terapêutica de indução em doentes adultos com LF de grau III IV, quimioresistentes ou em 2ª ou subsequente recidiva após QT, a dose é de 375 mg/m<sup>2</sup> de ASC, uma vez por semana, durante 4 semanas. Para re-tratamento, em monoterapia, em doentes que responderam previamente a MabThera em monoterapia para LF recidivante/refratário, a dose é de 375 mg/m<sup>2</sup> de ASC, uma vez por semana, durante 4 semanas. LNH difuso de grandes células B - 375 mg/m<sup>2</sup> de ASC, no 1º dia de cada ciclo de QT, durante 8 ciclos, após o glucocorticoide que é parte do regime CHOP dado em associação. LLC - Em associação com QT, a dose é de 375 mg/m<sup>2</sup> de ASC em doentes não tratados previamente e em recidiva/refratários, administrada no dia 0 do 1º ciclo de tratamento, seguida de 500 mg/m<sup>2</sup> de ASC, administrada no dia 1 de cada ciclo subsequente, num total de 6 ciclos. É recomendada profilaxia com hidratação adequada e administração de uricoestáticos. A QT deve ser administrada após a perfusão de MabThera. **MabThera 1400 mg solução para injeção SC:** LNH folicular - Em associação com QT, como terapêutica de indução, em doentes não tratados previamente ou com LF recidivante/refratário a dose é de 375 mg/m<sup>2</sup> de ASC da formulação IV de MabThera no 1º ciclo, seguido de ciclos subsequentes com a formulação SC de MabThera injetada a uma dose fixa de 1400 mg, por ciclo, até 8 ciclos. Administrar no 1º dia de cada ciclo, após o glucocorticoide do regime de QT, se aplicável. Como terapêutica de manutenção em doentes com LF não tratado previamente que tenham respondido à indução, a dose é de 1400 mg, administrado a cada 2 meses (com início 2 meses após a última dose da terapêutica de indução), até à progressão da doença ou até dois anos. Como terapêutica de manutenção em doentes com LF recidivante/refratário que tenham respondido à indução, a dose é de 1400 mg, administrado a cada 3 meses (com início 3 meses após a última dose da terapêutica de indução), até à progressão da doença ou até dois anos. LNH difuso de grandes células B - Em associação com CHOP, a dose é: 1º ciclo com 375 mg/m<sup>2</sup> de ASC de formulação IV de MabThera, seguido de ciclos subsequentes com a formulação SC de MabThera injetada a uma dose fixa de 1400 mg, por ciclo. No total: 8 ciclos. Administrar MabThera no 1º dia de cada ciclo de QT, após a perfusão IV do glucocorticoide do regime CHOP. Utilização em pediatria ainda não estabelecida.

**Modo de administração:** **MabThera 100 mg ou 500 mg concentrado para solução para perfusão IV:** Administrar por perfusão IV. Não administrar por injeção IV rápida ou bólus. Os doentes devem ser monitorizados quanto ao desenvolvimento da síndrome de libertação de citoquinas.



Doentes que desenvolvam evidência de reações graves, como dispneia grave, broncospasma ou hipóxia, devem interromper a perfusão de imediato e serem avaliados para deteção da síndrome de lise tumoral. Não reiniciar perfusão até resolução dos sintomas e normalização do doente. **MabThera 1400 mg solução para injeção SC:** Administrar apenas por injeção SC, durante aprox. 5 minutos na parede abdominal e nunca em áreas em que a pele esteja avermelhada, lesionada, sensível, endurecida ou onde existam sinais ou cicatrizes. Observar o doente durante, pelo menos, 15 minutos após a administração. Caso uma injeção seja interrompida, esta pode ser retomada no mesmo local ou pode ser utilizada outra localização, se apropriado. Antes de iniciarem as injeções SC de MabThera, todos os doentes têm sempre de receber antecipadamente uma dose completa de MabThera por perfusão IV, utilizando a formulação IV de MabThera. Caso tal não seja possível, continuar os ciclos subsequentes com a formulação IV de MabThera.

**Contraindicações:** Hipersensibilidade ao rituximab, às proteínas murinas originais, hialuronidase e excipientes. Infecções ativas graves. Doentes gravemente imunocomprometidos.

**Advertências e precauções:** Registrar o nome comercial do produto administrado no processo do doente. Foram notificados casos muito raros de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). Monitorizar o doente regularmente; a terapêutica poderá ter que ser suspensa/interrompida. Podem ocorrer reações relacionadas com a administração SC / perfusão IV, tais como a síndrome de libertação de citoquinas, a síndrome de lise tumoral e as reações de hipersensibilidade e anafiláticas. Foram notificadas reações associadas à perfusão IV graves com desfecho fatal. Tratar com precaução e os doentes com maior risco de síndrome de libertação de citoquinas grave. Os doentes que desenvolvam síndrome de libertação de citoquinas grave devem interromper de imediato a perfusão e receber tratamento sintomático agressivo. Tratar com precaução doentes com história de insuficiência pulmonar ou infiltração tumoral pulmonar, que podem ter maior risco de desenvolver complicações. Considerar suspensão de fármacos anti hipertensivos 12 horas antes da administração de MabThera. Monitorizar os doentes com história de doença cardíaca e/ou em QT cardiotoxica. Realizar regularmente contagens sanguíneas completas, incluindo contagem dos neutrófilos e plaquetas. Podem ocorrer infecções graves, incluindo infecções fatais. Considerar a utilização em doentes com história clínica de infeções crónicas ou recorrentes, ou em doentes com predisposição para infeções graves. Realizar o rastreio do VHB antes do início do tratamento com MabThera. Este deve incluir a determinação do estado do AgHBs e do AchBc. Os doentes com hepatite B ativa não devem ser tratados com MabThera. MabThera pode também agravar a consequência de infeções primárias pelo VHB. Raramente pode ocorrer reativação de hepatite B, incluindo casos de hepatite fulminante com desfecho fatal. A vacinação com vacinas com agentes virais vivos não é recomendada. Os doentes tratados com MabThera podem receber vacinas sem agentes virais vivos, mas as taxas de resposta podem ser reduzidas. Foram notificadas reações cutâneas graves tais como necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) e Síndrome de Stevens-Johnson, algumas das quais com desfecho fatal. O tratamento deve ser descontinuado permanentemente caso ocorra um destes eventos.

**Efeitos indesejáveis: Reações Adversas (RA) graves:** reações relacionadas com perfusão IV (incluindo a síndrome de libertação de citoquinas, síndrome de lise tumoral), infeções, afeções cardiovasculares, reativação da hepatite B e LMP, reações relacionadas com administração SC (erupção cutânea). RA muito frequentes: infeções bacterianas, virais, bronquite, neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, reações relacionadas com a perfusão / reações locais no local da injeção SC (os sintomas incluem dor, edema, induração, hemorragia, eritema, prurido e erupção cutânea), angioedema, náuseas, prurido, erupção cutânea, alopecia, febre, arrepios, astenia, cefaleia, diminuição dos níveis de IgG. **RA frequentes:** sépsis, pneumonia, infeção febril, herpes zooster, infeções do trato respiratório, infeções fúngicas e de etiologia desconhecida, bronquite aguda, sinusite, hepatite B, anemia, pancitopenia, granulocitopenia, hipersensibilidade, hiperglicemia, perda de peso, edema periférico e da face, LDH aumentada, hipocalcemia, parestesia, hipoestesia, agitação, insónia, vasodilatação, tonturas, ansiedade, alterações da lacrimação, conjuntivite, tinido, otalgia, enfarte do miocárdio, arritmia, fibrilhação auricular, taquicardia, cardiopatia, hipertensão, hipotensão ortostática, hipotensão, broncospasma, doença respiratória, dor torácica, dispneia, intensificação da tosse, rinite, vômitos, diarreia, dor abdominal, disfgaria, estomatite, obstipação, dispepsia, anorexia, irritação da garganta, urticária, sudorese, suores noturnos, afeção cutânea, hipertonia, mialgia, artralgia, lombalgia, dor no pescoço, dor, dor no local do tumor, rubor, mal estar, síndrome gripal, fadiga, calafrios, insuficiência multiorgânica. Para mais informação sobre estas e outras RAs, consultar o RCM.

Representado em Portugal por Roche Farmacêutica Química, Lda., Estrada Nacional 249-1, 2720-413 Amadora. NC 500233810. Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Para mais informações deverá contactar a Roche Farmacêutica Química, Lda.

Maio 2016

## Revisão Científica do Documento

Cristina Lacerda (IPOLx) | Alice Monteiro (IPOP) | Maria de Jesus Fernandes ( CHUC) | Carlos Góis (IPOC) | Ortélia Dias (CHLN HSM)  
Duarte Costa (H Setúbal) | Helena Xavier (CHLC HCapuchos)  
Rui Santos ( H Fernando Fonseca)

COORDENAÇÃO CIENTÍFICA:



Associação de  
Enfermagem  
Oncológica  
Portuguesa

APOIO:

