

Tuxyn

riTUXimabe

10 mg/mL

Solução para diluição para infusão

10mL e 50 mL

BULA DO PROFISSIONAL DA SAÚDE

Bionovis S.A. - Companhia
Brasileira de Biotecnologia
Farmacêutica

bionovis
BIOTECNOLOGIA FARMACÊUTICA



TUXYN
(rituximabe)

**BIONOVIS S.A. – Companhia Brasileira de
Biotecnologia Farmacêutica**

10 mg/mL

Solução para diluição para infusão

Bula do Profissional da Saúde

TUXYN

rituximabe

I – INFORMAÇÕES DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÃO

Tuxyn (rituximabe) solução para diluição para infusão 10 mg/mL. Embalagem contendo 2 ou 3 frascos de 10 mL (100 mg/10 mL), e 1 ou 2 frascos de 50 mL (500 mg/50 mL).

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL de **Tuxyn** (rituximabe) contém:

rituximabemabe 10 mg

Excipientes: ácido cítrico monoidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

Tuxyn é um medicamento biossimilar desenvolvido para ser altamente semelhante ao MabThera®. O desenvolvimento do **Tuxyn** demonstrou que ele é comparável ao MabThera® em termos de qualidade, segurança e eficácia.

II – INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tuxyn (rituximabe) é indicado para o tratamento de:

Linfoma não Hodgkin

- Pacientes adultos com linfoma não Hodgkin de células B, baixo grau ou folicular, CD20 positivo, recidivado ou resistente à quimioterapia.
- Pacientes adultos com linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo, em combinação à quimioterapia CHOP.
- Pacientes adultos com linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, não tratados previamente, em combinação com quimioterapia.
- Pacientes adultos com linfoma folicular, como tratamento de manutenção, após resposta à terapia de indução.

Artrite reumatoide

Tuxyn em combinação com metotrexato está indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa que tiveram resposta inadequada ou intolerância a uma ou mais terapias de inibição do fator de necrose tumoral (TNF).

Leucemia linfóide crônica

Tuxyn em combinação com quimioterapia é indicado para o tratamento de pacientes com leucemia linfóide crônica (LLC) não tratados previamente e com recaída / refratária ao tratamento.

Granulomatose com poliangiíte (Granulomatose de Wegener) e poliangiíte microscópica (PAM)

Tuxyn em combinação com glicocorticoides é indicado para o tratamento de pacientes adultos com as seguintes vasculites ativas graves, granulomatose com poliangiíte (GPA, conhecida também como Granulomatose de Wegener) e poliangiíte microscópica (PAM).

Tuxyn em combinação com glicocorticoides é indicado para a indução da remissão em pacientes pediátricos (de ≥ 2 até < 18 anos de idade) com granulomatose com poliangiíte (GPA) e poliangiíte microscópica (PAM) ativas e graves.

Pênfigo vulgar

Tuxyn está indicado para o tratamento de pacientes com pênfigo vulgar (PV) moderado a grave.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA DO PRODUTO BIOLÓGICO COMPARADOR

2.1. Linfoma não Hodgkin (LNH) de baixo grau ou folicular

- **Monoterapia**

Tratamento inicial, semanal, em quatro doses:

No estudo pivotal, 166 pacientes com LNH de baixo grau ou folicular de células B, recidivado ou resistente à quimioterapia receberam quatro doses de 375 mg/m² de MabThera[®] em infusão IV, uma vez por semana. A taxa de resposta global (TRG) na população ITT (intenção de tratamento) foi de 48% (IC95% 41% - 56%), com 6% de respostas completas (RC) e 42% de respostas parciais (RP). A mediana projetada do tempo para progressão da doença nos pacientes responsivos foi de 13 meses.

Em uma análise de subgrupo, a TRG foi maior em pacientes com subtipos histológicos da “*International Working Formulation*” B, C e D, em comparação com o subtipo A (58% versus 12%), foi maior em pacientes cuja maior lesão era < 5 cm versus > 7 cm no seu maior diâmetro (53% versus 38%) e foi maior em pacientes que apresentaram recidiva quimiossensível versus recidiva quimiorresistente (definida como duração de resposta < 3 meses) (50% versus 22%). A TRG em pacientes previamente tratados com transplante de medula óssea autóloga foi de 78% contra 43% em pacientes não submetidos a transplante de medula óssea autóloga. Idade, gênero, grau do linfoma, diagnóstico inicial, presença ou ausência de doença volumosa, desidrogenase láctica (LDH) alta ou normal ou presença de doença extranodal não apresentaram efeito estatisticamente significativo (teste exato de Fisher) sobre a resposta a MabThera[®].

Relação estatisticamente significativa foi encontrada entre taxas de resposta e comprometimento da medula óssea. 40% dos pacientes com comprometimento da medula óssea responderam, em comparação a 59% dos pacientes sem comprometimento da medula óssea ($p = 0,0186$). Esse achado não foi suportado por uma análise de regressão logística passo a passo, na qual os

seguintes fatores foram identificados como prognósticos: tipo histológico, positividade bcl-2 no quadro inicial, resistência à última quimioterapia e doença volumosa.

Tratamento inicial, semanal, em oito doses:

Em um estudo multicêntrico de braço único, 37 pacientes com LNH de células B, baixo grau ou folicular, recidivado ou resistente à quimioterapia receberam oito doses de 375 mg/m² de MabThera® em infusão IV, uma vez por semana. A TRG foi 57% (IC95% 41% - 73%; RC 14%, RP 43%), com uma mediana projetada do tempo até a progressão da doença de 19,4 meses (variando de 5,3 até 38,9 meses).

Doença volumosa, tratamento inicial, semanal, em quatro doses:

Em dados compilados de 3 estudos, 39 pacientes com LNH de células B, baixo grau ou folicular, com doença volumosa (lesão única ≥10 cm de diâmetro), recidivado ou resistente à quimioterapia receberam quatro doses de 375 mg/m² de MabThera® em infusão IV, uma vez por semana. A TRG foi 36% (IC95% 21% - 51%, RC 3%, RP 33%), com a mediana do tempo até a progressão da doença de 9,6 meses (variando de 4,5 até 26,8 meses).

Retratamento, semanal, em quatro doses:

Em um estudo multicêntrico, de braço único, 58 pacientes com LNH de células B, baixo grau ou folicular, recidivado ou resistente à quimioterapia, que haviam apresentado resposta objetiva a um tratamento anterior com MabThera® foram novamente tratados com 4 doses de 375 mg/m² de MabThera® em infusão IV, uma vez por semana. 3 desses pacientes já haviam recebido 2 ciclos anteriores de MabThera® antes do estudo; portanto, receberam o terceiro já após a inclusão. 2 pacientes foram retratados 2 vezes durante o estudo. Para os 60 retratamentos, a TRG foi 38% (IC95% 26% - 51%; RC 10%; e RP 28%), com mediana projetada do tempo para progressão da doença de 17,8 meses (variando de 5,4 até 26,6). Esse dado é comparado favoravelmente com o tempo de 12,4 meses até a progressão da doença obtido após o primeiro tratamento com MabThera®.

- **Em associação à quimioterapia**

Tratamento inicial:

Em um estudo randomizado, aberto, 322 pacientes com linfoma folicular sem tratamento prévio foram randomizados para receber quimioterapia CVP (ciclofosfamida 750 mg/m², vincristina 1,4 mg/m² até o máximo de 2 mg no dia 1 e prednisolona 40 mg/m²/dia nos dias 1 a 5) a cada 3 semanas, por oito ciclos, ou MabThera® 375 mg/m² associado com CVP (R-CVP). MabThera® foi administrado no primeiro dia de cada ciclo de tratamento. No total, 321 pacientes (162 R-CVP, 159 CVP) receberam o tratamento e foram analisados quanto à eficácia.

O tempo mediano de acompanhamento foi de 53 meses. O esquema R-CVP levou a benefícios significativos, em comparação com CVP apenas em relação ao desfecho primário, tempo até a falha do tratamento (27 meses versus 6,6 meses, $p < 0,0001$, teste log-rank). A proporção de pacientes com resposta tumoral (RC, RCu - não confirmada, RP) foi significativamente maior ($p < 0,0001$ teste do qui-quadrado) no grupo R-CVP (80,9%) que no grupo CVP (57,2%). O

tratamento com R-CVP, em comparação ao CVP, prolongou significativamente o tempo até a progressão da doença ou óbito em 33,6 meses e 14,7 meses, respectivamente ($p < 0,0001$, teste log-rank). A duração mediana da resposta foi de 37,7 meses no grupo R-CVP e de 13,5 meses no grupo CVP ($p < 0,0001$, teste log-rank). A diferença entre os grupos de tratamento, em relação à sobrevida global, mostrou forte benefício clínico ($p = 0,029$, teste log-rank estratificado por centro de estudo): a porcentagem de sobrevida em 53 meses foi de 80,9% para pacientes no grupo R-CVP, em comparação a 71,1% para pacientes no grupo CVP. Os resultados de outros três estudos clínicos randomizados, usando MabThera® em combinação com outros regimes de quimioterapia, além do CVP, CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisolona), MCP (mitoxantrona, clorambucila e prednisona), CHVP (ciclofosfamida, doxorrubicina, teniposídeo e prednisona) / alfainterferona também demonstraram melhorias significativas nas taxas de resposta, nos parâmetros dependentes do tempo e sobrevida global. Os principais resultados dos 4 estudos estão resumidos na Tabela 1 a seguir.

Tabela 1. Resumo dos principais resultados de quatro estudos clínicos randomizados Fase III que avaliaram o benefício de MabThera® em diferentes regimes quimioterápicos em linfoma folicular.

Estudo	Tratamento, N	TA mediano, M	TRG, %	RC, %	TPF / SLP / SLE mediano, M	Taxa SG, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	TPP mediano: 14,7 33,6 $p < 0,0001$	53 meses 71,1 80,9 $p = 0,029$
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	TPF mediano: 2,6 anos NA $p < 0,001$	18 meses 90 95 $p = 0,016$
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	SLP mediano: 28,8 NA $p < 0,0001$	48 meses 74 87 $p = 0,0096$
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	SLE mediano: 36 NA $p < 0,0001$	42 meses 84 91 $p = 0,029$

Abreviações: TA - tempo de acompanhamento do paciente; M - meses; TRG - taxa de resposta global; RC - resposta completa; TPF - tempo até falha do tratamento; TPP - tempo até progressão ou óbito; NA - não atingido; taxa SG - taxa de sobrevida global no período da análise; SLP - sobrevida livre de progressão; SLE - sobrevida livre de evento.

Terapia de manutenção

- Linfoma não Hodgkin folicular não tratado previamente

Em um estudo prospectivo, aberto, internacional, multicêntrico, fase III, 1.193 pacientes com linfoma folicular avançado não tratado previamente receberam terapia de indução com R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) ou R-FCM (ciclofosfamida, fludarabina e mitoxantrona) (n = 44), de acordo com a escolha do investigador. Um total de 1.078 pacientes respondeu à terapia de indução, dos quais 1.018 foram randomizados para terapia de manutenção com MabThera® (n =

505) ou observação (n = 513). Os 2 grupos de tratamento foram bem equilibrados com relação às características basais e condição da doença. O tratamento de manutenção com MabThera® consistiu em infusão simples de MabThera® na dose de 375 mg/m² de superfície corpórea a cada 2 meses, até a progressão da doença, ou por período máximo de 2 anos.

A análise primária pré-especificada foi conduzida no tempo mediano de observação de 25 meses da randomização, a terapia de manutenção com MabThera® resultou em melhora clínica e estatisticamente significativa no desfecho primário de sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador (SLP), quando comparada ao grupo de observação em pacientes com Linfoma não Hodgkin folicular não tratado previamente (Tabela 2). Essa melhora na SLP foi confirmada por um comitê de revisão independente (IRC) (Tabela 2).

O benefício significativo do tratamento de manutenção com MabThera® foi também observado para os desfechos secundários de sobrevida livre de eventos (SLE), tempo para o próximo tratamento antilinfoma (TNLT), tempo para a próxima quimioterapia (TNCT) e taxa de resposta global (TRG) (Tabela 2).

A atualização da análise correspondente ao tempo mediano de observação de 73 meses a partir da randomização confirma os resultados da análise primária (Tabela 2).

Os dados do acompanhamento estendido dos pacientes do estudo (acompanhamento médio de 9 anos) confirmaram o benefício a longo prazo da terapia de manutenção com MabThera® para os desfechos de sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida livre de eventos (SLE), tempo para o próximo tratamento antilinfoma (TNLT), tempo para a próxima quimioterapia (TNCT) (Tabela 2).

Tabela 2. Resumo dos resultados de eficácia para manutenção com MabThera® versus observação (tempos medianos de acompanhamento de 25 meses e 9 anos).

Parâmetro de eficácia	Análise Primária (tempo mediano de acompanhamento: 25 meses)		Análise final (tempo mediano de acompanhamento: 9 anos)	
	Observação N = 513	rituximabe Manutenção N = 505	Observação N = 513	rituximabe Manutenção N = 505
Desfecho primário				
Sobrevida livre de Progressão (tempo mediano)	NA	NA	4,06 anos	10,49 anos
Valor de p (teste log-rank estratificado)	p < 0,0001		p < 0,0001	
Taxa de risco [95% IC] (estratificado)	0,50 [0,39; 0,64]		0,61 [0,52; 0,73]	
Redução de risco	50%		39%	
Desfecho secundário				
Sobrevida global (tempo mediano)	NA	NA	NA	NA
Valor de p (teste log-rank estratificado)	p = 0,7246		p =0,7953	
Taxa de risco [95% IC] (estratificado)	0,89 [0,45; 1,74]		1,04 [0,77; 1,40]	

Redução de risco	11%		-6%	
Sobrevida livre de evento (tempo mediano)	38 meses	NA	4,04 anos	9,25 anos
Valor de p (teste log-rank estratificado)	p < 0,0001		p < 0,0001	
Taxa de risco [95% IC] (estratificado)	0,54 [0,43; 0,69]		0,64 [0,54; 0,76]	
Redução de risco	46%		36%	
TNLT (tempo mediano)	NA	NA	6,11 anos	NA
Valor de p (teste log-rank estratificado)	P = 0,0003		P < 0,0001	
Taxa de risco [95% IC] (estratificado)	0,61 [0,46; 0,80]		0,66 [0,55; 0,78]	
Redução de risco	39%		34%	
TNCT (tempo mediano)	NA	NA	9,32 anos	NA
Valor de p (teste log-rank estratificado)	p = 0,0011		p = 0,0004	
Taxa de risco [95% IC] (estratificado)	0,60 [0,44; 0,82]		0,71 [0,59; 0,86]	
Redução de risco	40%		39%	
Taxa de resposta global*	55%	74%	61%	79%
Valor de p (teste qui-quadrado)	< 0,0001		< 0,0001	
Odds ratio [95% IC]	2,33 [1,73; 3,15]		2,43 [1,84; 3,22]	
Taxa de resposta completa (RC/RCu)*	48%	67%	53%	67%
Valor de p (teste qui-quadrado)	< 0,0001		< 0,0001	
Odds ratio [95% IC]	2,21 [1,65; 2,94]		2,34 [1,80; 3,03]	

*No final da manutenção/observação; resultados da análise final com base no tempo de acompanhamento mediano de 73 meses. NA: Não alcançado no momento do corte clínico; TNC: Tempo até o próximo tratamento de quimioterapia; TNLT: Tempo até o próximo tratamento antilinfoma.

A terapia de manutenção com MabThera[®] proporcionou benefício consistente em todos os subgrupos avaliados: gênero (homens, mulheres), idade (< 60 anos, ≥ 60 anos), índice de prognóstico internacional para linfoma folicular (FLIPI) (1, 2 ou 3), terapia de indução (R-CHOP, R-CVP ou R-FCM) e independente da qualidade de resposta ao tratamento de indução (RC ou RP).

- Linfoma não Hodgkin folicular recidivado / refratário

Em um estudo prospectivo, aberto, internacional, multicêntrico, fase III, 465 pacientes com LNH folicular recidivado / refratário foram randomizados em uma primeira etapa para terapia de indução com CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisolona, n = 231) ou com MabThera[®] mais CHOP (R-CHOP, n = 234). Os 2 grupos de tratamento foram bem equilibrados em relação às características basais e condição da doença. Um total de 334 pacientes alcançou remissão completa ou parcial na fase de indução e foi randomizado em uma segunda etapa para o tratamento de manutenção com MabThera[®] (n = 167) ou observação (n = 167). O tratamento

de manutenção com MabThera® consistiu em infusão simples de MabThera® na dose de 375 mg/m² de superfície corpórea a cada 3 meses, até a progressão da doença, ou por período máximo de 2 anos. A análise final da eficácia incluiu todos os pacientes randomizados para ambas as fases do estudo.

Após o tempo mediano de observação de 31 meses para pacientes randomizados na fase de indução, R- CHOP melhorou significativamente o resultado em pacientes com LNH folicular recidivado / refratário, quando comparado com o CHOP (Tabela 3).

Tabela 3. Fase de indução: resumo dos resultados de eficácia para CHOP versus R-CHOP (tempo mediano de observação de 31 meses).

	CHOP	R-CHOP	Valor p	Redução do risco ¹
Eficácia primária				
Taxa de Resposta Global ²	74%	87%	0,0003	não disponível
Resposta Completa ²	16%	29%	0,0005	não disponível
Resposta Parcial ²	58%	58%	0,9449	não disponível
Eficácia secundária				
Sobrevida Global (mediana)	não atingido	não atingido	0,0508	32%
Sobrevida Livre de Progressão (mediana)	19,4 meses	33,2 meses	0,0001	38%

¹As estimativas foram calculadas pelas taxas de risco.

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

Em pacientes randomizados para a fase de manutenção do estudo, o tempo mediano de observação foi de 28 meses, a partir da randomização para manutenção. O tratamento de manutenção com MabThera® conduziu a melhora clinicamente relevante e estatisticamente significativa no desfecho primário, a SLP (tempo desde a randomização para manutenção até a recidiva, progressão da doença ou óbito), quando comparado somente com a observação (p < 0,0001 teste log-rank). A mediana da SLP foi 42,2 meses no braço de manutenção com MabThera®, em comparação com 14,3 meses no braço de observação. Usando a análise de regressão de Cox, o risco de ocorrer progressão da doença ou óbito foi reduzido em 61% no grupo de tratamento de manutenção com MabThera®, quando comparado com a observação (IC95%; 45% - 72%). As taxas livres de progressão em 12 meses estimadas por Kaplan-Meier foram de 78% no grupo de manutenção com MabThera® versus 57% no grupo de observação. A análise da sobrevida global confirmou benefício significativo da manutenção com MabThera® sobre a observação (p = 0,0039 teste log-rank). A manutenção com MabThera® reduziu o risco de morte em 56% (IC95%; 22% - 75%).

O tempo mediano para novo tratamento contra o linfoma foi significativamente mais longo no grupo que recebeu tratamento de manutenção com MabThera®, em comparação com a observação (38,8 meses versus 20,1 meses, p < 0,0001 teste log-rank). A probabilidade de iniciar

novo tratamento foi reduzida em 50% (IC95%; 30% - 64%). Em pacientes que atingiram RC/RCu (resposta completa / resposta completa não confirmada) como a melhor resposta durante o tratamento de indução, o tratamento de manutenção com MabThera® prolongou significativamente a mediana de sobrevida livre de doença (SLD), em comparação com o grupo de observação (53,7 versus 16,5 meses, $p = 0,0003$ teste log-rank) (Tabela 4). O risco de recidiva em pacientes com respostas completas foi reduzido em 67% (IC95%; 39% - 82%).

Tabela 4. Fase de manutenção: resumo dos resultados de eficácia MabThera® versus observação (tempo mediano de observação de 28 meses)

Parâmetros de Eficácia	Estimativa Kaplan-Meier da mediana de tempo até o evento (meses)			Redução do risco
	Observação (N = 167)	MabThera® (N = 167)	Valor p log-rank	
Sobrevida livre de progressão (SLP)	14,3	42,2	< 0,0001	61%
Sobrevida global	NA	NA	0,0039	56%
Tempo até um novo tratamento de linfoma	20,1	38,8	< 0,0001	50%
Sobrevida livre da doença ^a	16,5	53,7	0,0003	67%
Análises de subgrupo				
SLP				
CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71%
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46%
RC	14,3	52,8	0,0008	64%
RP	14,3	37,8	< 0,0001	54%
SG				
CHOP	NA	NA	0,0348	55%
R-CHOP	NA	NA	0,0482	56%

NA: não atingido; ^asomente aplicável aos pacientes que obtiveram RC.

O benefício do tratamento de manutenção com MabThera® foi confirmado em todos os subgrupos analisados, independentemente do regime de indução (CHOP ou R-CHOP) ou da qualidade da resposta para o tratamento de indução (RC ou RP) (Tabela 4). Prolongou também significativamente a mediana da SLP em pacientes respondedores à terapia de indução com CHOP (SLP mediana 37,5 meses versus 11,6 meses, $p < 0,0001$), bem como em pacientes que responderam à indução com R-CHOP (mediana da SLP 51,9 meses versus 22,1 meses, $p = 0,0071$). O tratamento de manutenção com MabThera® promoveu benefícios clinicamente significativos em sobrevida global para ambos os pacientes que responderam à terapia CHOP e R-CHOP na fase de indução do estudo. O tratamento de manutenção com MabThera® promoveu benefícios consistentes em todos os subgrupos testados: gênero (masculino, feminino), idade (≤ 60 anos, > 60 anos), estágio (III, IV), condição de desempenho da Organização Mundial de

Saúde (OMS) (0 versus > 0), sintomas B (ausentes, presentes), infiltração da medula óssea (não versus sim), IPI (0 - 2 versus 3 - 5), escore FLIPI (0 - 1, versus 2 versus 3 - 5), número de sítios extranodais (0 - 1 versus > 1), número de sítios nodais (< 5 versus ≥ 5), número de regimes prévios (1 versus 2), melhor resposta à terapia prévia (RC/RP versus NC/DP), hemoglobina (< 12 g/dL versus ≥ 12 g/dL), β^2 microglobulina (< 3 mg/L versus ≥ 3 mg/L), LDH (elevado, não elevado), exceto para um pequeno grupo de pacientes com doença volumosa.

2.2. Linfoma não Hodgkin (LNH) difuso de grandes células B em adultos

Em um estudo randomizado, aberto, 399 pacientes idosos (idade de 60 a 80 anos) com LNH difuso de grandes células, sem tratamento prévio, receberam a quimioterapia padrão CHOP (ciclofosfamida 750 mg/m², doxorrubicina 50 mg/m², vincristina 1,4 mg/m² até o máximo de 2 mg no dia 1 e prednisolona 40 mg/m²/dia, nos dias 1 a 5), a cada 3 semanas, por 8 ciclos, ou MabThera[®] 375 mg/m² + CHOP (R-CHOP). MabThera[®] foi administrado no primeiro dia de cada ciclo.

A análise de eficácia incluiu todos os pacientes randomizados (197 CHOP, 202 R-CHOP), com acompanhamento mediano de 31 meses de duração. Os 2 grupos de tratamento foram bem balanceados nas suas características basais e condição da doença. A análise final confirmou que o R-CHOP aumenta significativamente a duração de sobrevida livre de eventos (o parâmetro primário de eficácia, no qual eventos considerados foram: óbito, recidiva, progressão do linfoma ou instituição de novo tratamento contra o linfoma) (p = 0,0001). Pelo método de Kaplan-Meier, a estimativa mediana da duração da sobrevida livre de eventos foi de 35 meses no braço de R-CHOP, comparada a 13 meses no braço de CHOP (redução de risco de 41%). Aos 24 meses, a estimativa para sobrevida global foi de 68,2% no braço de R-CHOP, comparada a 57,4% no braço de CHOP. Uma análise da sobrevida global realizada com tempo de seguimento mediano de 60 meses de duração confirmou os benefícios do R-CHOP sobre o tratamento com CHOP (p = 0,0071), representando redução de risco de 32%.

A análise de todos os parâmetros secundários (taxa de resposta, sobrevida livre de progressão, sobrevida livre de doença, duração da resposta) comprovou o efeito do tratamento com R-CHOP, em comparação ao CHOP. A taxa de resposta completa após o ciclo 8 foi de 76,2% no grupo R-CHOP e 62,4% no grupo CHOP (p = 0,0028). O risco de progressão da doença foi reduzido em 46%, e o risco de recaída, em 51%.

Em todos os subgrupos de pacientes (gênero, idade, IPI ajustado à idade, estágio de Ann Arbor, ECOG, β^2 microglobulina, LDH, albumina, sintomas B, doença volumosa, sítios extranodais, comprometimento da medula óssea), as taxas de risco para sobrevida livre de eventos e sobrevida global (R-CHOP comparado ao CHOP) foram menores que 0,83 e 0,95, respectivamente. R-CHOP associou-se à melhora no resultado, para pacientes com alto ou baixo risco, de acordo com o IPI ajustado por idade.

2.3. Leucemia linfóide crônica (LLC) sem tratamento prévio e com recaída/ refratária

Em dois estudos randomizados, abertos, um total de 817 pacientes com LLC sem tratamento prévio e 552 pacientes com LLC recaída / refratária foram escolhidos para receber quimioterapia FC (25 mg/m² fludarabina, ciclofosfamida 250 mg/m², nos dias 1 - 3), a cada 4 semanas, durante

6 ciclos, ou MabThera® em combinação com FC (R-FC).

MabThera® foi administrado na dosagem de 375 mg/m² durante o primeiro ciclo um dia antes da quimioterapia e na dosagem de 500 mg/m² no primeiro dia de cada ciclo de tratamento subsequente. Um total de 810 pacientes (403 R-FC, 407 FC) no estudo de primeira linha (Tabela 5 e Tabela 6) e 552 pacientes (276 R-FC, 276 FC) para o estudo de recaída / refratária (Tabela 7) foi analisado para eficácia.

No estudo de primeira linha, após o tempo mediano de observação de 20,7 meses, a sobrevida livre de progressão (desfecho primário) mediana foi de 40 meses no grupo de R-FC e 32 meses no grupo de FC (p < 0,0001, teste log-rank) (Tabela 5). As análises da sobrevida global mostraram melhora da sobrevida em favor do braço de R-FC (p = 0,0427 teste log-rank). Esses resultados foram confirmados no acompanhamento estendido: após o tempo mediano de observação de 48,1 meses, a mediana de SLP foi 55 meses no grupo de R-FC e 33 meses no grupo de FC (p < 0,0001, teste log-rank) e a análise da sobrevida global continuou a mostrar um benefício significativo do tratamento R-FC sobre a quimioterapia FC (p = 0,0319, teste log-rank). O benefício em termos de SLP foi observado consistentemente na maioria dos subgrupos de pacientes analisados de acordo com o risco da doença no período basal (isto é, classificação de Binet A-C) e foi confirmado no acompanhamento estendido (Tabela 6).

Tabela 5. Primeira linha de tratamento de leucemia linfóide crônica - Resumo dos resultados de eficácia para MabThera® com FC versus FC - tempo mediano de observação de 20,7 meses.

Parâmetros de Eficácia	Estimativa Kaplan-Meier da mediana de tempo até o evento (meses)			Taxa de risco
	FC (n = 407)	R-FC (n = 403)	Valor p log- rank	
Sobrevida livre de progressão (SLP)	32,2 (32,8)***	39,8 (55,3)***	< 0,0001 (< 0,0001)***	0,56 (0,55)***
Sobrevida global	NA (NA)***	NA (NA)***	0,0427 (0,0319)***	0,64 (0,73)***
Sobrevida livre de evento	31,1 (31,3)***	39,8 (51,8)***	< 0,0001 (< 0,0001)***	0,55 (0,56)***
Taxa de resposta (RC, nRP ou RP)	72,7%	86,1%	< 0,0001	n.a.
Taxa de RC	17,2%	36,0%	< 0,0001	n.a.
Duração da resposta*	34,7 (36,2)***	40,2 (57,3)***	0,0040 (< 0,0001)***	0,61 (0,56)***
Sobrevida livre da doença**	NA (48,9)***	NA (60,3)***	0,7882 (0,0520)***	0,93 (0,69)***
Tempo até um novo tratamento para LLC	NA (47,2)***	NA (69,7)***	0,0052 (< 0,0001)***	0,65 (0,58)***

Taxa de resposta e taxa de RC analisadas usando Teste Qui-quadrado

NA: não atingido; n.a.: não aplicável

*Somente aplicável a pacientes com RC, nRP (resposta parcial nodular) ou RP como resposta final do tratamento.

**Somente aplicável a pacientes com RC como resposta final do tratamento.

***Valores em parênteses correspondem ao tempo mediano de observação de 48,1 meses (população ITT: 409 FC, 408 R-FC).

Tabela 6. Taxa de risco de sobrevida livre de progressão de acordo com a classificação de Binet (ITT) – tempo mediano de observação de 20,7 meses.

Sobrevida livre de progressão (SLP)	Número de pacientes		Taxa de risco (IC 95%)	Valor p log-rank
	FC	R-FC		
Estágio de Binet A	22 (22)*	18 (18)*	0,13 (0,03; 0,61) (0,39 (0,15; 0,98))*	0,0025 (0,0370)*
Estágio de Binet B	257 (259)*	259 (263)*	0,45 (0,32; 0,63) (0,52 (0,41; 0,66))*	< 0,0001 (< 0,0001)*
Estágio de Binet C	126 (126)*	125 (126)*	0,88 (0,58; 1,33) (0,68 (0,49; 0,95))*	0,5341 (0,0215)*

IC: intervalo de confiança.

*Valores correspondem ao tempo mediano de observação de 48,1 meses (população ITT: 409 FC, 408 R-FC).

No estudo de pacientes com LLC recaída / refratária, a mediana da sobrevida livre de progressão (desfecho primário) foi de 30,6 meses no grupo de R-FC e 20,6 meses no grupo do FC (p = 0,0002, teste log-rank). O benefício em termos de SLP foi observado na maioria dos subgrupos de pacientes analisados de acordo com o risco da doença no período basal. Melhora discreta, mas não significativa, na sobrevida global foi relatada no R-FC, em comparação com o braço de FC.

Tabela 7. Tratamento de leucemia linfóide crônica com recaída / refratária - Resumo dos resultados de eficácia para MabThera® com FC versus FC (tempo mediano de observação de 25,3 meses).

Parâmetros de eficácia	Estimativa Kaplan-Meier da mediana de tempo até o evento (meses)			Redução do risco
	FC (n = 276)	R-FC (n = 276)	Valor p log-rank	
Sobrevida livre de progressão (SLP)	20,6	30,6	0,0002	35%
Sobrevida global	51,9	não atingido	0,2874	17%
Sobrevida livre de evento	19,3	28,7	0,0002	36%
Taxa de resposta (RC, nRP ou RP)	58%	69,9%	0,0034	não aplicável
Taxa de RC	13,0%	24,3%	0,0007	não aplicável
Duração da resposta*	27,6	39,6	0,0252	31%
Sobrevida livre da doença**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Tempo até um novo tratamento para LLC	34,2	não atingido	0,0024	35%

Taxa de resposta e taxa de RC analisadas usando Teste Qui-quadrado.

*Somente aplicável a pacientes com RC, nRP ou RP como resposta final do tratamento.

**Somente aplicável a pacientes com RC como a melhor resposta global.

Resultados de outros estudos suporte que utilizaram MabThera® em combinação com outras quimioterapias (incluindo CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustina e cladribina) para o tratamento de pacientes com LLC têm também demonstrado elevada taxa de resposta global com taxas de SLP promissoras, sem acrescentar toxicidade para o tratamento.

2.4. Artrite Reumatoide

A eficácia e a segurança de MabThera® em aliviar os sinais e sintomas da artrite reumatoide foram demonstradas em três estudos randomizados, controlados, duplos-cegos e multicêntricos. O Estudo 1 foi um estudo duplo-cego, comparativo, que incluiu 517 pacientes com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais inibidores de TNF. Os pacientes elegíveis tinham artrite reumatoide ativa grave diagnosticada de acordo com os critérios do American College of Rheumatology (ACR). O desfecho primário foi a proporção de pacientes que alcançou resposta ACR 20 na semana 24. Os pacientes receberam 2 x 1.000 mg de MabThera®, cada uma precedida por 100 mg de metilprednisolona IV, separadas por um intervalo de 15 dias. Todos os pacientes receberam concomitantemente metotrexato (MTX) oral (10 - 25 mg/semana) e 60 mg de prednisolona oral nos dias 2 - 7 e 30 mg nos dias 8 - 14 após a primeira infusão. Os pacientes foram acompanhados além da semana 24 em relação aos desfechos tardios, incluindo avaliação radiográfica em 56 semanas. Nesse período, os pacientes poderiam ter recebido outros ciclos de rituximabe durante um prolongamento aberto do protocolo de estudo.

O Estudo 2 foi randomizado, duplo-cego, duplo-mascarado, multifatorial, que comparou duas doses diferentes de rituximabe administradas com ou sem um dos dois regimes de corticosteroide pré-infusional em combinação com metotrexato semanal em pacientes com artrite reumatoide ~~ativa~~ que não responderam ao tratamento com um a cinco outros DMARDs.

O Estudo 3 foi um estudo duplo-cego, duplo-mascarado, controlado e avaliou a monoterapia com rituximabe e rituximabe em combinação com ciclofosfamida ou metotrexato em pacientes com artrite reumatoide que não responderam a um ou mais DMARDs anteriores.

O grupo de comparação, em todos os três estudos, recebeu metotrexato semanal (10 - 25 mg/semana).

Resultados de atividade da doença

Nos três estudos, a proporção de pacientes que alcançou melhora de, pelo menos, 20% no escore ACR foi significativamente maior após rituximabe (2 x 1.000 mg), em comparação com pacientes tratados com metotrexato apenas (Tabela 8). Em todos os estudos de desenvolvimento, o benefício do tratamento foi similar em todos os pacientes, independentemente de idade, gênero, superfície corporal, raça, número de tratamentos anteriores ou status do fator reumatoide.

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

Tabela 8. Comparação das respostas ACR na semana 24 entre os estudos (população

ITT).

	Resposta ACR	Placebo + MTX	rituximabe + MTX
Estudo 1		n = 201	n = 298
	ACR 20	36 (18%)	153 (51%) ¹
	ACR 50	11 (5%)	80 (27%) ¹
	ACR 70	3 (1%)	37 (12%) ¹
Estudo 2		n = 143	n = 185
	ACR 20	45 (31%)	96 (52%) ²
	ACR 50	19 (13%)	61 (33%) ²
	ACR 70	6 (4%)	28 (15%) ²
Estudo 3		(n = 40)	(n = 40)
	ACR 20	15 (38%)	28 (70%) ³
	ACR 50	5 (13%)	17 (43%) ³
	ACR 70	2 (5%)	9 (23%) ³

¹ p δ 0,0001.

² p δ 0,001.

³ p < 0,05.

No Estudo 3, a resposta ACR 20, em pacientes tratados apenas com rituximabe, foi de 65%, em comparação com 38% em pacientes tratados apenas com metotrexato (p = 0,025).

Os pacientes tratados com MabThera[®] tiveram redução significativamente maior no escore de atividade da doença (DAS 28) que os pacientes tratados apenas com metotrexato. Resposta EULAR boa e moderada foi alcançada por um número significativamente maior de pacientes tratados com rituximabe, em comparação com pacientes tratados com metotrexato apenas (Tabela 9).

Tabela 9. Comparação entre estudos de respostas DAS e EULAR na semana 24 (população ITT).

	Placebo + MTX	rituximabe + MTX 2 x 1g
Estudo 1	(n = 201)	(n = 298)
Mudança no DAS 28 [média (DP)]	-0,4 (1,2)	-1,9 (1,6)*
Resposta EULAR (%)		
Nenhuma	78%	35%
Moderada	20%	50%*
Boa	2%	15%
Estudo 2	(n = 143)	(n = 185)
Mudança média no DAS 28 (DP)	-0,8 (1,4)	-2,0 (1,6)
Resposta EULAR		
Nenhuma	61%	37%
Moderada	35%	40%
Boa	4%	23%
Estudo 3	n = 40	n = 40
Mudança no DAS [média (DP)]	-1,3 (1,2)	-2,6 (1,3)
Resposta EULAR		
Nenhuma	50%	18%
Moderada	45%	63%
Boa	5%	20%

*Valor de p < 0,0001. Os valores de p não foram calculados para os estudos 2 e 3.

Inibição do dano articular

No Estudo 1, o dano estrutural articular foi avaliado radiograficamente e expresso como alteração no Escore Total de Sharp Modificado (mTSS) e seus componentes, escore de erosão e de estreitamento do espaço articular.

Esse estudo conduzido em pacientes TNF-IR que receberam MabThera® em combinação com metotrexato demonstrou redução significativa da progressão radiográfica em 56 semanas, em comparação com pacientes que receberam apenas metotrexato. Maior proporção de pacientes que receberam MabThera® também não apresentou progressão da erosão após 56 semanas.

Também foi observada inibição da taxa de progressão do dano articular em longo prazo. A análise radiográfica em dois anos, no estudo 1, demonstrou progressão significativamente menor no dano estrutural articular em pacientes que receberam MabThera® (2 x 1.000 mg) + MTX, em comparação com pacientes que receberam MTX apenas, bem como uma proporção significativamente maior de pacientes sem nenhuma progressão de dano articular em um período de dois anos.

Tabela 10. Resultados radiográficos em 1 ano no Estudo 1 (População ITT modificada).

	Placebo + MTX	rituximabe + MTX (2 x 1.000 mg)
Estudo 1 (TNF-IR)	(n = 184)	(n = 273)
Alteração média em relação ao valor basal: Escore Total de Sharp Modificado Escore de Erosão	2,30 1,32	1,01* 0,60*
Escore de estreitamento articular	0,98	0,41**
Proporção de pacientes sem nenhuma alteração radiográfica	46%	53% NS
Proporção de pacientes sem mudança na erosão	52%	60%* NS

Os resultados radiográficos foram avaliados na semana 56 no Estudo 1.

Cento e cinquenta pacientes originalmente randomizados para placebo + MTX no estudo 1 receberam pelo menos um ciclo de rituximabe + MTX em um ano.

* p < 0,05. ** p < 0,001. NS = não significante.

Resultados de qualidade de vida

Os pacientes tratados com MabThera® apresentaram melhora em todos os resultados (Questionários HAQ- DI, FACIT-Fadiga e SF-36). Reduções significativas no índice de invalidez (HAQ-DI), fadiga (FACIT-Fadiga) e melhoras nos domínios físico e mental do SF-36 foram observadas em pacientes tratados com MabThera®, em comparação aos pacientes tratados apenas com metotrexato.

Tabela 11. Questionário Breve de Inquérito de Saúde (SF-36): mudança média e categoria de mudança na semana 24 em relação ao período basal.

	Estudo 1		Estudo 2	
	Placebo + MTX n = 197	rituximabe + MTX n = 294	Placebo + MTX n = 141	rituximabe + MTX n = 178
Saúde mental				
Mudança média (DP)	1,3 (9,4)	4,7 (11,8)	1,8 (8,0)	3,2 (11,2)

Valor de p*	0,0002			
Melhora	40 (20%)	111 (38%)	29 (21%)	60 (34%)
Inalterado	128 (65%)	144 (49%)	99 (70%)	90 (51%)
Piora	29 (15%)	39 (13%)	13 (9%)	28 (16%)
Valor de p*	0,0015			
Saúde física				
Mudança média (DP)	0,9 (5,7)	5,8 (8,5)	1,96 (6,3)	6,1 (8,2)
Valor de p*	< 0,0001			
Melhora	25 (13%)	141 (48%)	37 (26%)	88 (49%)
Inalterado	158 (80%)	136 (46%)	92 (65%)	81 (46%)
Piora	14 (7%)	17 (6%)	12 (9%)	9 (5%)
Valor de p*	< 0,0001			

* Nenhum teste foi realizado nos dados do estudo 2.

Categoria de mudança da saúde mental: mudança > 6,33 = melhora, -6,33 ≤ mudança < 6,33 = inalterado, mudança < -6,33 = piora.

Categoria de mudança da saúde física: mudança > 5,42 = melhora, -5,42 ≤ mudança < 5,42 = inalterado, mudança < -5,42 = piora

Tabela 12. Respostas HAQ e FACIT-F na semana 24 no Estudo 1.

Resposta na semana 24: Mudança versus período basal	Placebo + MTX ¹ n = 201 média (DP)	rituximabe + MTX ¹ n = 298 média (DP)	Valor de p
HAQ ²	-0,1 (0,5)	-0,4 (0,6)	< 0,0001
FACIT-F ³	-0,5 (9,8)	-9,1 (11,3)	< 0,0001

¹MTX.

²Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ).

³Avaliação funcional de terapia para doença crônica (FACIT-F).

Na semana 24, em todos os três estudos, a proporção de pacientes que apresentaram melhora clinicamente relevante no HAQ-DI (definido como uma diminuição no escore total > 0,25) foi maior nos pacientes tratados com rituximabe que entre os pacientes que receberam metotrexato em monoterapia.

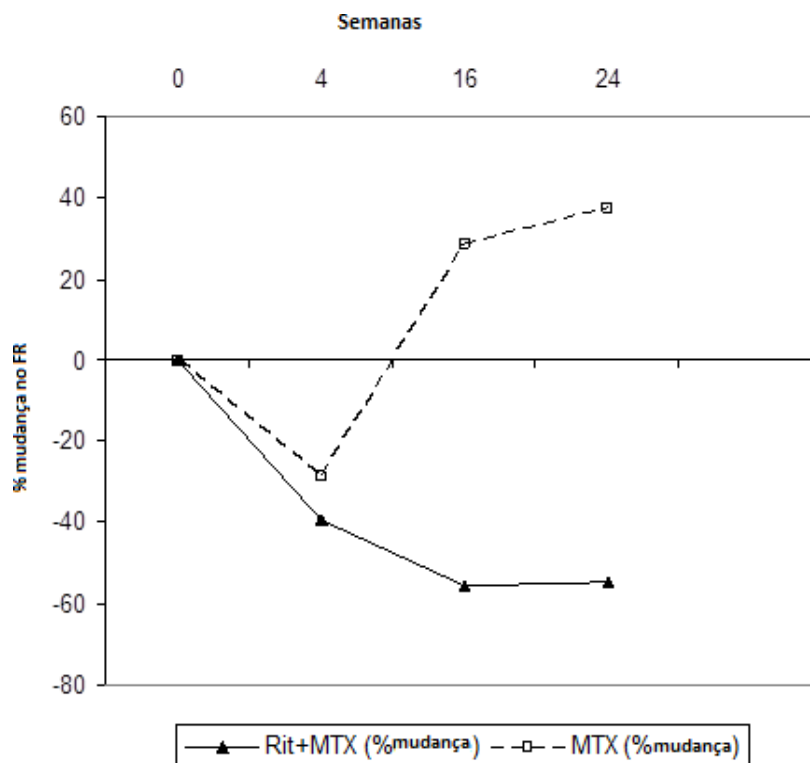
Avaliações laboratoriais

Cerca de 10% dos pacientes com AR apresentaram anticorpo antidroga (ADA) positivo nos estudos clínicos. A emergência de ADA não se associou à piora clínica ou a maior risco de reações infusionais na maioria dos pacientes.

A presença de ADA pode estar associada à piora das reações à infusão ou alérgicas após a segunda infusão de ciclos subsequentes. Raramente observou-se falha na depleção de células B após ciclos adicionais do tratamento.

Em pacientes com fator reumatoide positivo (FR+), observou-se diminuições acentuadas nas concentrações do FR, após tratamento com rituximabe, nos três estudos (intervalo de 45% - 64%, figura 1).

Figura 1. Mudança percentual na concentração do FR ao longo do tempo no estudo 1 (população ITT, pacientes FR+).



No geral, as concentrações plasmáticas totais de imunoglobulina (Ig) e as contagens totais de linfócitos e leucócitos permaneceram dentro dos limites de normalidade após tratamento com MabThera®, com exceção de queda transitória de leucócitos nas primeiras quatro semanas após o tratamento. Títulos IgG específicos para caxumba, rubéola, varicela, toxoide tetânico, influenza e *Streptococcus pneumoniae* permaneceram estáveis nas 24 semanas após exposição a MabThera® em pacientes com artrite reumatoide.

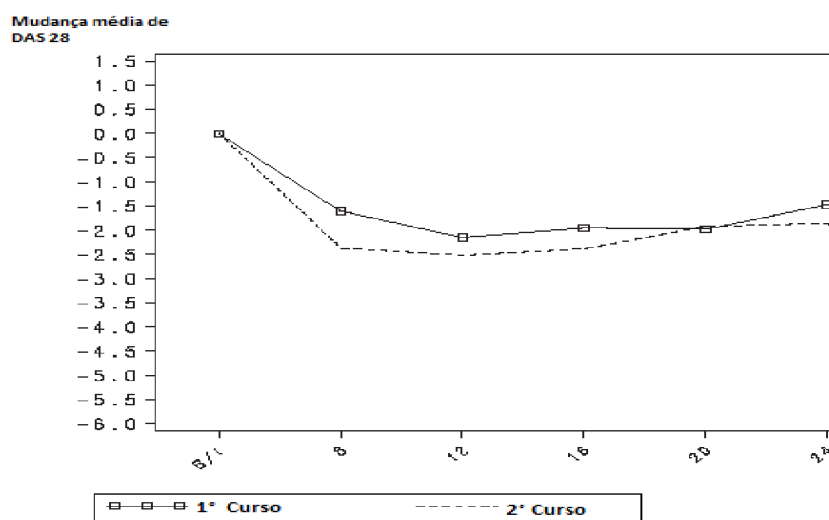
Os efeitos do rituximabe nos diversos biomarcadores foram avaliados em um subestudo que avaliou o impacto de um único ciclo de rituximabe nos níveis dos marcadores bioquímicos, incluindo marcadores de inflamação (interleucina 6, proteína C reativa, amiloide sérico A, proteína S100 isotipos A8 e A9), autoanticorpos (FR e anti-CCP) e marcadores de remodelação óssea [osteocalcina e peptídeo terminal procólágeno 1 N (PINP)]. O tratamento com rituximabe, em monoterapia ou em combinação com MTX ou ciclofosfamida, reduziu significativamente os níveis dos marcadores inflamatórios versus MTX em monoterapia nas primeiras 24 semanas. Os níveis dos marcadores de renovação óssea, osteocalcina e PINP aumentaram significativamente nos grupos rituximabe, em comparação aos grupos de MTX.

Retratamento

Após a conclusão do período do estudo duplo-cego, comparativo, de 24 semanas, os pacientes receberam permissão para se inscreverem em um estudo aberto, de longo prazo, de acompanhamento. Os pacientes receberam séries subsequentes de MabThera®, de acordo com a

avaliação da atividade da doença pelo médico, independentemente da contagem de linfócitos B periféricos. O tempo de intervalo entre os ciclos de tratamento foi variável, com a maioria dos pacientes recebendo terapia adicional de 6 - 12 meses após o ciclo inicial. Alguns pacientes necessitaram de retratamento com menor frequência. A resposta ao ciclo adicional foi de magnitude similar à do ciclo de tratamento inicial, conforme evidencia a mudança do DAS 28, em relação ao valor basal (Figura 2).

Figura 2. Mudança média no DAS 28 com o tempo após o primeiro e segundo ciclo de tratamento (população anti-TNF prévia).



Estudo de taxa de infusão de 120 minutos (ML25641)

Em um estudo clínico multicêntrico, aberto, de um único braço, 351 pacientes com artrite reumatoide ativa, moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada a pelo menos um inibidor de TNF e estavam recebendo metotrexato, iriam receber dois ciclos de tratamento de MabThera®. Pacientes virgens de tratamento com MabThera® (n = 306) e aqueles que tinham recebido 1 ou 2 ciclos anteriores de MabThera® (n = 45), 6 – 9 meses antes do basal, eram elegíveis a participarem do estudo.

Os pacientes receberam dois ciclos de tratamento com MabThera® (2 x 1000 mg) + metotrexato, sendo o primeiro curso administrado no Dia 1 e Dia 15 e o segundo ciclo, 6 meses depois, nos dias 168 e 182. A primeira infusão do primeiro ciclo (Dia 1) foi administrada ao longo de um período de 4,25h (255 minutos). A segunda infusão do primeiro ciclo (Dia 15) e ambas as infusões do segundo ciclo (Dia 168 e Dia 182) foram administradas ao longo de um período de 2 horas (120 minutos). Qualquer paciente que apresentasse uma reação grave relacionada à infusão em qualquer infusão era retirado do estudo.

O objetivo primário do estudo foi avaliar a segurança de se administrar a segunda infusão do primeiro ciclo de MabThera®, ao longo de um período de 2 horas (120 minutos).

A incidência de reações relacionadas à infusão no Dia 15 foi 6,5 % (IC95% [4,1% - 9,7%]), consistente com a taxa observada historicamente. Não foram observadas reações graves

relacionadas à infusão. Os dados observados para as infusões no Dia 168 e Dia 182 (infusão de 120 minutos) demonstraram uma baixa incidência de reações relacionadas à infusão, similares a taxa observada historicamente, sem ocorrência de reações graves relacionadas à infusão (vide item “Reações Adversas - Experiência originada dos estudos clínicos em artrite reumatoide”).

2.5. Granulomatose com poliangiite (GPA) e poliangiite microscópica (PAM)

Indução da remissão

No Estudo 1 de GPA/PAM, um total de 197 pacientes com GPA e PAM ativas graves foram incluídos e tratados em um estudo de não inferioridade, multicêntrico, ativo controlado, randomizado e duplo-cego. Os pacientes tinham 15 anos ou mais e diagnóstico de Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener) ativa grave (75% dos pacientes) ou Poliangiite Microscópica (PAM) ativa grave (24% dos pacientes), de acordo com o critério da Conferência do Consenso de Chapel Hill (1% dos pacientes tinham tipo de GPA e PAM desconhecido).

Os pacientes foram randomizados em uma taxa de 1:1 para receber ciclofosfamida oral diária (2 mg/kg/dia) por 3 - 6 meses, seguida de azatioprina ou MabThera® (375 mg/m²), uma vez por semana, por quatro semanas. Os pacientes de ambos os braços receberam 1.000 mg de metilprednisolona em pulsoterapia intravenosa (IV) (ou outra glicocorticoide dose equivalente) por dia, por um a três dias, seguida de prednisona oral (1 mg/kg/dia, não excedendo 80 mg/dia). A retirada da prednisona deveria estar completa em seis meses a partir do início do tratamento do estudo.

A medida do resultado primário foi a remissão completa em seis meses, definida como escore de Atividade de Vasculite de Birmingham para Granulomatose de Wegener (BVAS/WG) igual a zero, sem estar em uso de terapia com glicocorticoide. A margem de não inferioridade pré-especificada para a diferença de tratamento foi de 20%. O estudo demonstrou não inferioridade de MabThera® em relação à ciclofosfamida para a remissão completa em seis meses (Tabela 13). Adicionalmente, a taxa de remissão completa no braço de MabThera® foi significativamente maior que a taxa de remissão completa estimada em pacientes com GPA e PAM graves não tratados ou tratados apenas com glicocorticoides, baseado em dados de controle histórico. A eficácia foi observada tanto nos pacientes com GPA e PAM recentemente diagnosticados como nos pacientes com doença recidivada.

Tabela 13. Porcentagem de pacientes adultos que tiveram remissão completa em seis meses (população com intenção de tratamento).

	MabThera® (n = 99)	ciclofosfamida (n = 98)	Diferença de tratamento (MabThera® – ciclofosfamida)
Taxa	63,6%	53,1%	10,6%
IC 95,1% ^b	(54,1%, 73,2%)	(43,1%, 63,0%)	(-3,2%, 24,3%) ^a

IC = intervalo de confiança.

^aNão inferioridade foi demonstrada, uma vez que o menor limite (-3,2%) foi maior que a margem de não inferioridade predeterminada (-20%).

^bO nível de confiança de 95,1% reflete um alfa adicional de 0,001 a ser considerado em uma análise de eficácia interina.

Terapia de manutenção

Um total de 117 pacientes (88 com GPA, 24 com PAM e 5 com vasculite associada a ANCA com limitação renal) em remissão da doença foram randomizados para receber azatioprina (59 pacientes) ou MabThera® (58 pacientes) em um estudo multicêntrico prospectivo, aberto, controlado. Os pacientes incluídos tinham entre 21 e 75 anos de idade e apresentavam doença recém-diagnosticada ou recidivante em remissão completa após o tratamento combinado com glicocorticoides e pulsos de ciclofosfamida. A maioria dos pacientes era ANCA positivo ao diagnóstico ou durante o ciclo da doença; apresentavam vasculite necrosante de pequenos vasos histologicamente confirmada com um fenótipo clínico de GPA/PAM, ou vasculite associada a ANCA com limitação renal, ou ambos.

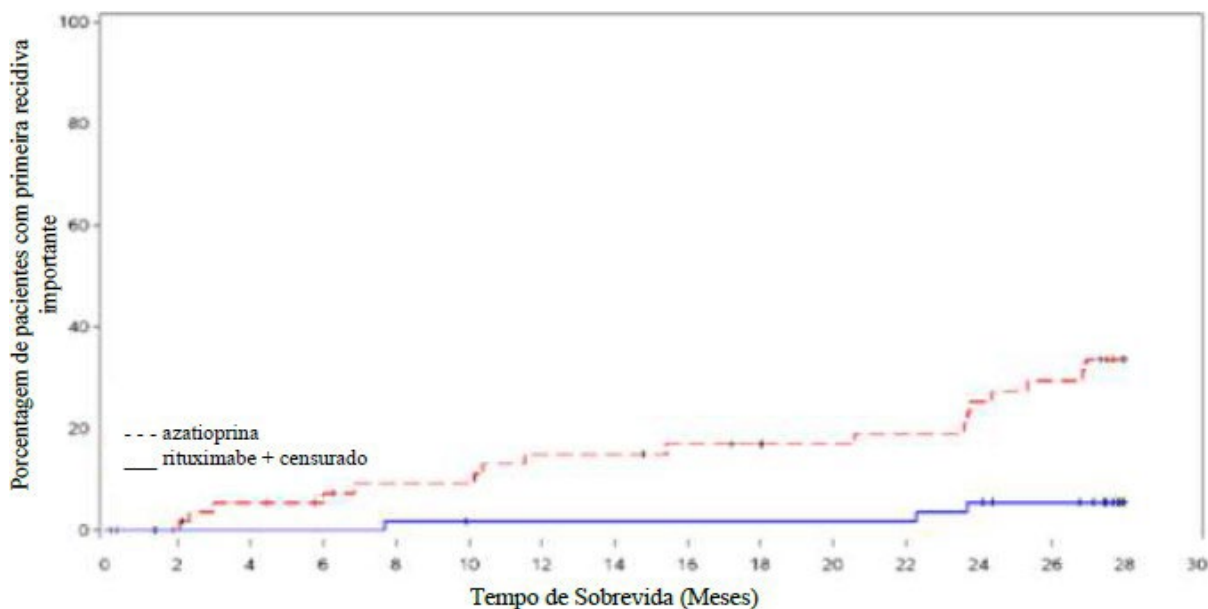
A terapia de indução da remissão incluiu prednisona IV, administrada conforme critério do investigador, precedida em alguns pacientes por pulsos de metilprednisolona e pulso de ciclofosfamida até a remissão ter sido atingida após 4 a 6 meses. Nesse momento e, no máximo 1 mês após o último pulso de ciclofosfamida, os pacientes foram randomizados aleatoriamente para receber MabThera® (duas infusões IV de 500 mg com intervalo de duas semanas [no Dia 1 e no Dia 15], seguidas de 500 mg IV a cada 6 meses por 18 meses) ou azatioprina (administrada por via oral na dose de 2 mg/kg/dia por 12 meses, posteriormente na dose de 1,5 mg/kg/dia por 6 meses e, finalmente, na dose de 1 mg/kg/dia por 4 meses [descontinuação do tratamento após esses 22 meses]). O tratamento com prednisona foi reduzido e, em seguida, mantido em dose baixa (aproximadamente 5 mg por dia) por pelo menos 18 meses após a randomização. A diminuição da dose de prednisona e a decisão de interromper o tratamento com prednisona após o 18º mês foram realizadas a critério do investigador.

Todos os pacientes foram acompanhados até o 28º mês (10 ou 6 meses, respectivamente, após a última infusão de MabThera® ou dose de azatioprina). A profilaxia para pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* foi necessária para todos os pacientes com contagens de linfócitos T CD4+ inferiores a 250 por milímetro cúbico. O desfecho primário foi a taxa de recidiva importante no 28º mês.

Resultados

No 28º mês, recidiva importante (definida pelo reaparecimento de sinais clínicos e/ou laboratoriais da atividade de vasculite ([BVAS] > 0) que poderia levar à falência ou dano do órgão ou poderia ser fatal) ocorreu em 3 pacientes (5%) no grupo de MabThera® e 17 pacientes (29%) no grupo de azatioprina ($p = 0,0007$). Recidivas menores (sem risco à vida e sem envolvimento de grandes órgãos) ocorreram em sete pacientes no grupo de MabThera® (12%) e oito pacientes no grupo de azatioprina (14%). As curvas de taxa de incidência cumulativa mostraram que o tempo para a primeira recidiva importante foi maior em pacientes com MabThera® a partir do segundo mês e foi mantida até o 28º mês (Figura 3).

Figura 3 - Incidência cumulativa ao longo do tempo da primeira recidiva importante.



Número de pacientes com recidiva importante															
azatioprina	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
rituximabe	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Número de pacientes em risco															
azatioprina	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
rituximabe	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Nota: Os pacientes foram censurados no 28º mês, se não tivessem nenhum evento.

Avaliações laboratoriais

Um total de 6/34 (18%) dos pacientes tratados com MabThera® no estudo clínico de terapia de manutenção desenvolveu anticorpo antidroga (ADA). Não houve impacto negativo aparente da presença de ADA na segurança ou eficácia no estudo clínico de terapia de manutenção.

População pediátrica

Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener – GPA) e poliangiite microscópica (PAM)

O estudo WA25615 foi um estudo multicêntrico, aberto, de braço único e não controlado realizado com 25 pacientes pediátricos (de ≥ 2 até < 18 anos de idade) com GPA e PAM ativas e graves. A idade mediana dos pacientes no estudo era: 14 anos (intervalo: 6 a 17 anos) e a maioria dos pacientes (20/25 [80%]) eram do sexo feminino. Um total de 19 pacientes (76%) apresentavam GPA e 6 pacientes (24%) apresentavam PAM. Dezoito pacientes (72%) apresentavam doença recentemente diagnosticada após a entrada no estudo (13 pacientes com GPA e 5 pacientes com PAM) e 7 pacientes tinham doença recidivante (6 pacientes com GPA e 1 paciente com PAM)⁴¹.

O desenho do estudo consistia em uma fase de indução de remissão inicial de 6 meses, e acompanhamento de no mínimo 18 meses até no máximo 54 meses (4,5 anos). Os pacientes deveriam receber um mínimo de 3 doses de metilprednisolona IV (30 mg/kg/dia, não excedendo

1g/dia) antes da primeira infusão de MabThera® IV. Se clinicamente indicado, doses diárias adicionais (até três) de metilprednisolona IV poderiam ser administradas.

O regime de indução da remissão consistia em infusões intravenosas uma vez por semana, por quatro semanas de MabThera® a uma dose de 375 mg/m² de superfície corpórea, nos dias 1, 8, 15 e 22 do estudo em combinação com prednisolona ou prednisona oral a 1 mg/kg/dia (máximo 60 mg/dia) reduzido para 0,2 mg/kg/dia no mínimo (máximo 10 mg/dia) até o 6º mês. Após a fase de indução da remissão, os pacientes poderiam receber, a critério do investigador, infusões subsequentes de MabThera® no ou após o 6º mês para manter a remissão e controlar a atividade da doença (incluindo a progressão da doença ou exacerbação). Todos os 25 pacientes completaram todas as quatro infusões IV uma vez por semana para a fase de indução de remissão de 6 meses. Um total de 24 dos 25 pacientes completaram pelo menos 18 meses de acompanhamento.

Os objetivos deste estudo foram avaliar a segurança, os parâmetros farmacocinéticos e a eficácia de MabThera® em pacientes pediátricos com GPA e PAM (de ≥ 2 a <18 anos de idade). Os objetivos de eficácia do estudo foram exploratórios e principalmente avaliados pelo Escore de Atividade de Vasculite Pediátrica (PVAS)^{41, 42} (Tabela 14).

Tabela 14 - Estudo WA25615 - Remissão do PVAS no mês 1, 2, 4, 6, 12 e 18.

Tempo de acompanhamento	Número de pacientes que responderam a remissão do PVAS * (taxa de resposta [%]) n=25	IC ^a 95%
1 mês	0	0,0%; 13,7%
2 meses	1 (4%)	0,1%; 20,4%
4 meses	5 (20,0%)	6,8%; 40,7%
6 meses	13 (52,0%)	31,3%; 72,2%
12 meses	18 (72,0%)	50,6%; 87,9%
18 meses	18 (72,0%)	50,6%; 87,9%

* A remissão do PVAS é definida por um PVAS de 0 e alcançou redução de glicocorticoide para 0,2 mg/kg/dia (ou 10 mg/dia, o que for menor) no momento da avaliação.

^a Os resultados de eficácia são exploratórios e não foi realizado nenhum teste estatístico formal para estes parâmetros MabThera®, o tratamento (375 mg/m² x 4 infusões) até o mês 6 foi idêntico para todos os pacientes. Tratamento de acompanhamento após o mês 6, a critério do investigador.

Dose cumulativa de glicocorticoide (IV e oral) até o mês 6:

Vinte e quatro dos 25 pacientes (96%) do Estudo WA25615 alcançaram redução de glicocorticoide oral em 0,2 mg/kg/dia (ou menor ou igual a 10mg/dia, o que for menor) no Mês 6 durante o protocolo definido para redução de esteroide oral.

Foi observada uma diminuição na mediana do uso geral de glicocorticoides orais desde a semana 1 (mediana = 45 mg de dose equivalente de prednisona [IQR: 35-60]) até o 6º mês (mediana = 7,5 mg [IQR: 4-10]), que foi subsequentemente mantida no 12º mês (mediana = 5 mg [IQR: 2-10]) e no 18º mês (mediana = 5 mg [IQR: 1-5])^{41, 42}.

Tratamento de Acompanhamento

Durante o período geral do estudo, os pacientes receberam entre 4 e 28 infusões de MabThera® (até 4,5 anos [53,8 meses]). Os pacientes receberam até 375 mg/m² x 4 de MabThera®, aproximadamente a cada 6 meses, a critério do investigador. No total, 17 dos 25 pacientes (68%)

receberam tratamento adicional com rituximabe no mês ou após o 6º mês, até o fechamento comum, 14 desses 17 pacientes receberam tratamento adicional com rituximabe entre os meses 6 e 18.

Avaliações laboratoriais

Um total de 4 dos 25 pacientes (16%) desenvolveu ADA durante o período total do estudo. Dados limitados mostram que não foi observada tendência nas reações adversas relatadas em pacientes com ADA positivo. Não houve tendência aparente ou impacto negativo da presença de ADA na segurança ou eficácia nos estudos clínicos pediátricos GPA e PAM.

2.6. Pênfigo vulgar

Estudo 1 de PV (ML22196)

A eficácia e segurança de MabThera® em combinação com terapia de glicocorticoides de baixa dose (prednisona) e curto prazo foram avaliadas em pacientes recentemente diagnosticados com pênfigo moderado a grave (74 com pênfigo vulgar [PV] e 16 com pênfigo foliáceo [PF]) em um estudo randomizado, aberto, controlado e multicêntrico. Os pacientes incluídos tinham entre 19 e 79 anos de idade e não haviam recebido terapias prévias para o pênfigo. Na população com PV, 5 (13%) pacientes do grupo com MabThera® e 3 (8%) pacientes do grupo com prednisona padrão apresentavam doença moderada, e 33 (87%) pacientes do grupo com MabThera® e 33 (92%) pacientes do grupo de dose padrão de prednisona apresentavam doença grave, de acordo com a gravidade da doença definida pelos critérios de Harman.

Os pacientes foram estratificados pela gravidade da doença de base (moderada ou grave) e randomizados em uma proporção de 1:1 para receber MabThera® e prednisona de baixa dose ou prednisona de dose padrão. Os pacientes randomizados para o grupo de MabThera® receberam uma infusão intravenosa inicial de 1.000 mg de MabThera® no dia 1 do estudo em combinação com 0,5 mg/kg/dia de prednisona oral com redução gradual ao longo de 3 meses se tivessem doença moderada, ou 1 mg/kg/dia de prednisona oral com redução gradual ao longo de 6 meses se tivessem doença grave, e uma segunda infusão intravenosa de 1.000 mg no dia 15 do estudo. Infusões de manutenção de 500 mg de MabThera® foram administradas nos meses 12 e 18. Os pacientes randomizados para o grupo de dose padrão de prednisona receberam uma dose inicial de 1 mg/kg/dia de prednisona oral com redução gradual ao longo de 12 meses se tivessem doença moderada, ou 1,5 mg/kg/dia de prednisona oral com redução gradual ao longo de 18 meses se tivessem doença grave. Os pacientes do grupo de MabThera® que apresentaram recidiva puderam receber uma infusão adicional de MabThera® 1.000 mg em combinação com a retomada ou aumento de dose de prednisona. As infusões de manutenção e de recidiva não foram administradas antes de 16 semanas após a infusão anterior.

O objetivo primário do estudo foi a remissão completa (epitelização completa e ausência de lesões novas e/ou estabelecidas) no mês 24 sem o uso de terapia com prednisona por dois meses ou mais (remissão completa sem terapia com corticosteroide/prednisona [Croff] por ≥ 2 meses).

Resultados do estudo 1 de PV

O estudo mostrou resultado estatisticamente significativo para MabThera® e prednisona de baixa

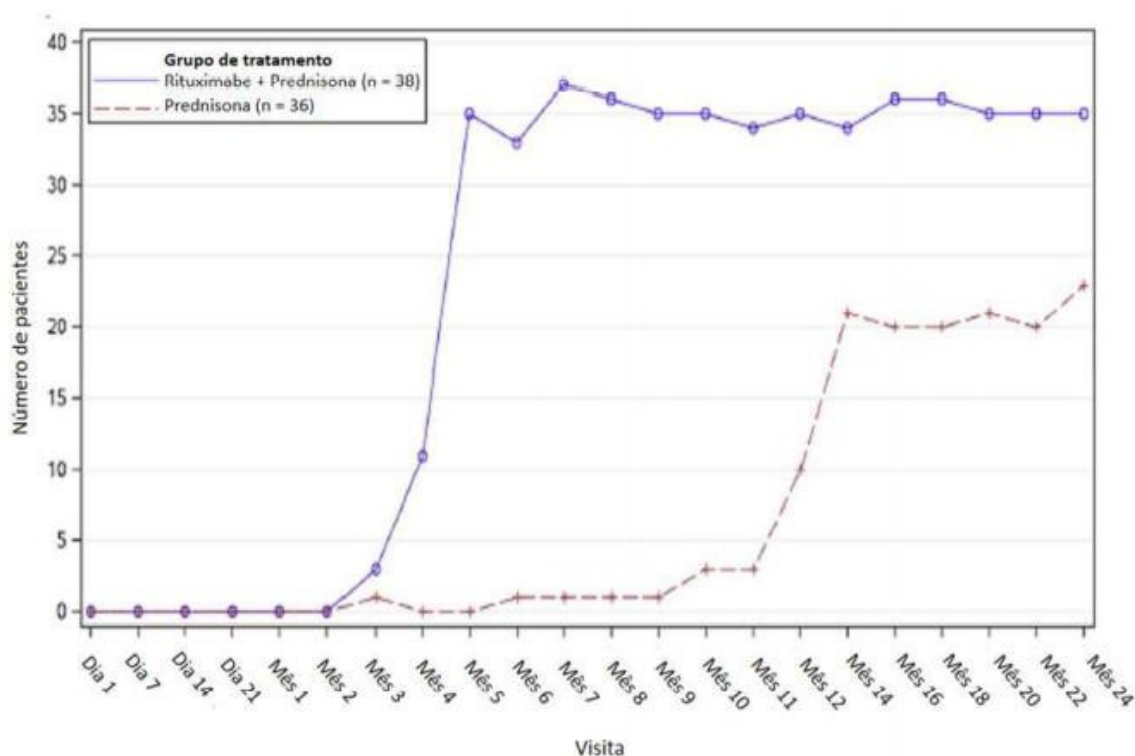
dose em relação à dose padrão de prednisona ao atingir $\text{CROff} \geq 2$ meses no mês 24 em pacientes com PV (Tabela 15).

Tabela 15 - Porcentagem de pacientes com PV que atingiram remissão completa sem o uso de terapia com corticosteroides por dois meses ou mais no mês 24 (população com intenção de tratamento - PV).

	MabThera® + prednisona (n = 38)	Prednisona (n=36)	Valor-p ^a	IC 95% ^b
Número de respondedores (taxa de resposta [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	<0,0001	61,7% (38,4; 76,5)
^a O valor-p do teste exato de Fisher com correção intermediária				
^b Intervalo de confiança de 95% Newcombe ajustado				

O número de pacientes de MabThera® associado a doses baixas de prednisona que ficaram livres de terapia com prednisona ou em terapia mínima (dose de prednisona de 10 mg ou menos por dia) em comparação aos pacientes com dose padrão de prednisona demonstra um efeito poupador de esteroides do tratamento com MabThera® durante o período de 24 meses (Figura 4).

Figura 4 - Evolução ao longo do tempo do número de pacientes sem terapia com corticosteroide ou em terapia mínima (≤ 10 mg/dia).



Avaliação laboratorial retrospectiva post-hoc

Um total de 19/34 (56%) pacientes com PV, tratados com MabThera®, testaram positivo para anticorpos antidroga (ADA) aos 18 meses. A relevância clínica da formação de ADA em

pacientes com PV tratados com MabThera® não é clara.

Estudo 2 de PV (WA29330)

Em um estudo randomizado, duplo-cego, duplo mascarado, com comparador ativo e multicêntrico, a eficácia e a segurança de MabThera® em comparação com micofenolato de mofetila (MMF) foram avaliadas em pacientes com PV moderada a grave recebendo 60-120 mg/dia de prednisona oral ou equivalente (1,0-1,5 mg/kg/dia) no momento da entrada no estudo e com redução da dose para 60 ou 80 mg/dia no Dia 1. Os pacientes tinham diagnóstico confirmado de PV dentro dos últimos 24 meses e evidências de doença moderada a grave (definida como uma pontuação de atividade total no Índice de Pemphigus Disease Area Index (PDAI) ≥ 15).

Cento e trinta e cinco pacientes foram randomizados para tratamento com 1000 mg de MabThera® administrado no Dia 1, no Dia 15, na Semana 24 e na Semana 26 ou 2 g/dia de MMF oral, por 52 semanas em combinação com 60 ou 80 mg de prednisona oral com o objetivo de redução para 0 mg/dia de prednisona até a Semana 24.

O objetivo primário de eficácia neste estudo era avaliar na semana 52 a eficácia de MabThera® em comparação com MMF em alcançar remissão completa sustentada, definida como cicatrização de lesões sem novas lesões ativas (ou seja, pontuação de atividade no PDAI de 0) com 0 mg/dia de prednisona ou equivalente e manutenção dessa resposta por pelo menos 16 semanas consecutivas, durante o período de tratamento de 52 semanas.

Resultados do Estudo 2 de PV

O estudo demonstrou a superioridade de MabThera® em relação ao MMF, em combinação com um ciclo de redução de corticosteroides orais, em alcançar remissão completa sem terapia com corticosteroides por ≥ 16 semanas, na Semana 52 em pacientes com PV (Tabela 16). A maioria dos pacientes na população de intenção de tratar modificada (mITT) foi diagnosticada recentemente (74%) e 26% dos pacientes tinham doença estabelecida (duração da doença ≥ 6 meses e recebimento de tratamento prévio para PV).

Tabela 16. Porcentagem de Pacientes com PV que Alcançaram Remissão Completa Sustentada Sem Terapia com Corticosteroides por 16 Semanas ou Mais na Semana 52 (População de Intenção de Tratamento Modificada).

	MabThera® (N = 62)	MMF (N=63)	Diferença (IC de 95%)	Valor-p
Número de respondedores (taxa de resposta [%])	25 (40,3%)	6 (9,5%)	30,80% (14,70%, 45,15%)	< 0,0001
Pacientes diagnosticados recentemente	19 (39,6%)	4 (9,1%)		
Pacientes com doença estabelecida	6 (42,9%)	2 (10,5%)		
MMF = micofenolato de mofetila. IC = Intervalo de Confiança. Pacientes diagnosticados recentemente = duração da doença < 6 meses ou sem tratamento prévio para PV. Pacientes com doença estabelecida = duração da doença ≥ 6 meses e recebimento de tratamento prévio para PV. O teste de Cochran-Mantel-Haenszel é usado para valor-p.				

A análise de todos os parâmetros secundários (incluindo dose cumulativa de corticosteroide oral, número total de exacerbações da doença e alteração na saúde e qualidade de vida, medidos pelo Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia) verificou os resultados estatisticamente significativos de MabThera® em comparação com MMF. Os testes de desfechos secundários foram controlados para multiplicidade.

Exposição a glicocorticoides

A dose cumulativa de corticosteroides orais foi significativamente mais baixa em pacientes tratados com MabThera®. A dose cumulativa mediana (mín., máx.) de prednisona na Semana 52 foi de 2775 mg (450, 22180) no grupo tratado com MabThera® em comparação com 4005 mg (900, 19920) no grupo tratado com MMF ($p=0,0005$).

Exacerbação da doença

O número total de exacerbações da doença foi significativamente mais baixo em pacientes tratados com MabThera® do que em pacientes tratados com MMF (6 vs. 44, $p < 0,0001$) e havia menos pacientes que tiveram pelo menos uma exacerbação da doença (8,1% vs. 41,3%).

Avaliações laboratoriais

Até a semana 52, ao todo 20/63 (31,7%) (19 induzidos por tratamento e 1 melhorado pelo tratamento) pacientes com PV tratados com MabThera® testaram positivo para ADA. Não houve nenhum impacto negativo aparente da presença de ADA na segurança ou na eficácia no Estudo 2 de PV.

Referências bibliográficas

1. Weaver R., Shen CD., Grillo-Lopez AJ. Pivotal phase III multi-center study to evaluate the safety and efficacy of once weekly times four dosing of IDEC-C2B8 (IDEC-102) in patients with relapsed low-grade or follicular B-cell lymphoma. Protocol IDEC-102-05. IDEC Clinical Study Report 102-01-04, January 15, 1997.
2. McLaughlin P., Grillo-Lopez AJ., Link BK., et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol 1998; 16: 2825-2833.
3. Weaver R., Eldredge E., Alkuzweny B. Integrated summary of efficacy and safety of rituximab, September 27, 1999. Section 3.C.4. Claimed Effect, Response Rate/Time to Progression IDEC Pharmaceuticals Corporation, Rituxan® Biologic License Application Supplement, October 19, 1999.
4. Deardorff J. Clinical Study Report 102-01-06. A phase II multi-center study to evaluate the safety and efficacy of once weekly times eight dosing of rituximab (Rituxan™, IDEC-C2B8) in patients with relapsed low-grade or follicular B-cell lymphoma, December 23, 1997.
5. Piro LD., White CA., Grillo-Lopez AJ., et al. Extended rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol, 2000; 10: 655-661
6. Weaver R., Eldredge E., Alkuzweny B. Integrated summary of efficacy and safety of rituximab, September 27, 1999. Section 3.A.4. Claimed effect, response rate/time to progression IDEC Pharmaceuticals Corporation, Rituxan® Biologic License Application Supplement, October 19, 1999.
7. Weaver R., Eldredge E., Alkuzweny B. Integrated Summary of Efficacy and Safety of Rituximab, September 27, 1999. Section 3.B.3. Claimed Effect, Response Rate/Time to Progression IDEC Pharmaceuticals Corporation, Rituxan® Biologic License Application Supplement, October 19, 1999.
8. Weaver R. Clinical Study Report 102-01-10. Phase II multi-center study to evaluate the safety and efficacy of once weekly times four dosing of Rituxan®(IDEC-102) in selected patients with low-grade or follicular B-cell lymphoma (re-treatment), Protocol IDEC-102-08-R, March 22, 1999.
9. Davis TA., Grillo-Lopez AJ., White CA., et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. J Clin Oncol 2000; 18: 3135-3143.
10. Uduchi A., et al. Clinical Safety Study Report Protocol M39021. An OL, randomized, MC, phase III trial comparing CVP and MabThera/Rituxan to standard CVP chemotherapy, in patients with previously untreated CD20 positive follicular lymphoma (Stage III-IV). Research Report 1010371, December 22, 2003.

11. Strausak D. et al. Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (MabThera) in remission induction and maintenance treatment of relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: a phase III randomized clinical trial – Intergroup Collaborative Study (EORTC 20981). Research Report No. 1016350, December, 2005.
12. MabThera/Rituxan (rituximab). Applicant's consolidated response to issues.
13. Butcher RD. Final clinical study report – Protocol LNH-98-5 / BO 16368. Randomized trial comparing CHOP with CHOP + Rituximab in elderly patients with previously untreated large B-cell lymphoma – A Study from the GELA. Research Report 1006234, February, 2003.
14. Strausak D., et al. Clinical Study Report – 5-year survival update for study BO16368 / LNH98-5 (GELA). A randomized trial comparing CHOP with CHOP + rituximab in elderly patients with previously untreated large B-cell lymphoma. Research Report No. 1016792, December, 2004.
15. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW et al (REFLEX Trial Group). Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy – Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial Evaluating Primary Efficacy and Safety at Twenty-Four Weeks. *Arthritis & Rheumatism* 2006;54(9): 2793-2806.
16. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al (DANCER Study Group). The Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Treatment – Results of a Phase IIb Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial. *Arthritis & Rheumatism* 2006;54(5):1390-1400.
17. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J et al. Efficacy of B-Cell-Targeted Therapy With Rituximab in Patients With Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine* 2004, 350(25): 2572-2581.
18. Herold M et al. Rituximab Added to First-Line Mitoxantrone, Chlorambucil and Prednisolone Chemotherapy followed by Interferon Maintenance Prolongs Survival in Patients with Advanced Follicular Lymphoma: An East German Study Group Haematology and Oncology Study, *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(15); epub April 9 (CDS Vs 6).
19. 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*, 1 Dec 2005, vol 106 (12), 3725-32 (CDS Vs 6).
20. Foussard C et al. Update of the FL2000 randomized trial combining rituximab to CHVP-Interferon in follicular lymphoma (FL) patients (pts). *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 7508 (CDS Vs 6).
21. Clinical Study Report – Third Annual Update, Protocol M39021 – An open-label, randomized, multi-center study comparing standard cyclophosphamide, vincristine, prednisolone (CVP) chemotherapy with rituximab plus CVP (R-CVP) in patients with previously untreated CD 20-positive follicular lymphoma (stage III – IV). (CDS Vs 6).
22. Strausak D. et al. Clinical Study Report Update - Protocol EORTC 20981 (M39022)- Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (MabThera®) in remission induction and maintenance treatment of relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: a phase III randomized clinical trial – Intergroup Collaborative Study. Research Report 1026435, October 2007. (CDS Vs 8.0).
23. Clinical Study Report – Protocol MO18264 (PRIMA): A multicentre, phase III, open-label, randomized study in patients with advanced follicular lymphoma evaluating the benefit of maintenance therapy with rituximab after induction of response with chemotherapy plus rituximab in comparison with no maintenance therapy. February 2010. (CDS Vs 14.0).
24. Bourson A. et al. DRAFT Clinical Study Report – Protocol ML17102: Phase III trial of combined immunochemotherapy with Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FC-R) versus chemotherapy with Fludarabine and Cyclophosphamide (FC) alone in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia CLL-8/ML17102 Protocol of the GCLLSG Research Report No 1028135, July 2008. (CDS Vs 9.0).
25. Byrd JC et al. Long term results of the fludarabine, cyclophosphamide and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2003; 101 (1), 6-14 (CDS Vs 9.0).
26. Faderl et al. Update of Experience with Fludarabine, Cyclophosphamide, Mitoxantrone Plus Rituximab in Frontline Therapy for CLL. *Blood* 2007; 110 (11), abstract#627 (CDS Vs 9.0).
27. Kay et al. Combination immuno-chemotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated CLL. *Blood* 2007; 109 (2), 405-411 (CDS Vs 9.0).
28. Hillmen P. NCRI CLL201 Trial: A Randomized Phase II Trial of Fludarabine, Cyclophosphamide and Mitoxantrone with or without Rituximab in Previously Treated CLL. *Blood* 2007; 110 (11), abstract#752 (CDS Vs 9.0).
29. Lamanna et al. Pentostatin, Cyclophosphamide, Rituximab, and Mitoxantrone: A New Highly Active Regimen for Patients with CLL Previously Treated with PCR or FCR. *Blood* 2007; 110 (11), abstract #3115 (CDS Vs 9.0).
30. Robak et al. Rituximab plus cladribine with or without cyclophosphamide in patients with relapsed or refractory CLL. *European Journal of Haematology* 2007; 79, 107-113. (CDS Vs 9.0).
31. Fischer et al. Bendamustine in Combination with Rituximab for Patients with Relapsed CLL: A Multicentre Phase II Trial of the GCLLSG. *Blood* 2007; 110 (11), abstract#3106 (CDS Vs 9.0).
32. Eichhorst et al. CHOP Plus Rituximab in Fludarabine Refractory CLL or CLL with Autoimmune Hemolytic Anaemia or Richter's Transformation: First Interim Analysis of a Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood* 2005; 106, abstract#2126 (CDS Vs 9.0).
33. Ramage L. Clinical Study Report - Protocol BO17072 (REACH): An open-label, multicenter, randomized, comparative phase III study to evaluate the efficacy and safety of rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide (R-FC) versus

- fludarabine and cyclophosphamide alone (FC) in previously treated patients with CD20 positive B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL). Research Report No.1031118, January 2009 (CDS Vs 11.0).
34. Clinical Study Report – Rituximab- First Annual Update, Protocol ML17102. Research Report No.1041350.
 35. Clinical Study Report Addendum – Protocol WA17042/IDEC102-20: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rituximab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who had an inadequate response to anti-TNF therapies: radiographic findings at 2 years. August 2008. (CDS Vs 12.0).
 36. Clinical Study Report – CSR ITN021AI - Rituximab Therapy for the Induction of Remission and Tolerance in ANCA-Associated Vasculitis. September 2010. (CDS Vs 15.0)
 37. Integrated Summary of Efficacy - Rituximab in AAV. September 2010. (CDS Vs 15.0)
 38. Update Clinical Study Report – Protocol MO18264 – A Multicenter, Phase III, Open-Label, Randomized Study in Patients with Advanced Follicular Lymphoma Evaluating the Benefit of Maintenance Therapy with Rituximab after Induction of Response with Chemotherapy plus Rituximab in Comparison with No Maintenance Therapy – Report N0 1057423 – October 2013 (CDS Vs 25.0).
 39. Clinical Study Report – Protocol ML25641 – A Multicenter, Open-Label, Single Arm Study to Evaluate the Safety of Administering Rituximab At a More Rapid Infusion Rate in Patients With Rheumatoid Arthritis – September 2013 (CDS Vs 25.0).
 40. CTD 2.7.3. Summary of Clinical Efficacy (Research Report 1033086, dated April 2009.) (CDS Vs 12.0).
 41. Primary Clinical Study Report – Protocol ML22196: Comparison of Treatment with Anti-CD20 Monoclonal Antibody Rituximab in Combination with Short-Term Systemic Corticosteroid Therapy Compared to Long-Term Systemic Corticosteroid Therapy in Patients with Pemphigus - Report No. 1078675 – November 2017 (CDS vs. 29.0)
 42. Final CSR. Study WA25615 (PePRS). A phase IIa, international, multicenter, open-label, uncontrolled study to evaluate the safety and pharmacokinetics of 4x375 mg/m2 intravenous rituximab in pediatric patients with severe granulomatosis with polyangiitis (Wegner's) or microscopic polyangiitis. Report No 1087669. October 2018 (CDS vs. 31.0)
 43. Summary of Clinical Efficacy - Pediatric GPA/MPA. December 2018 (CDS vs. 31.0)
 44. Clinical Overview – Pediatric GPA/MPA. December 2018 (CDS vs. 31.0)
 45. Pediatric Maintenance Treatment Dose Supporting Document. (CDS vs. 32.0)
 46. Final CSR. Study WA29330 - a Phase III, randomized, double-blind, double-dummy, active-comparator, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of rituximab compared with MMF in patients with moderate-to-severely active PV requiring 60-120 mg/day oral prednisone or equivalent (1.0-1.5 mg/kg/day). Report No. 1093922 (CDS vs. 32.0)
 47. Clinical Study Report Study BO25380 –Intergroup Trial for Children or Adolescents with B-Cell NHL or B-AL: Evaluation of Rituximab Efficacy and Safety in High Risk Patients. 11 March 2019. (CDS v.s 33.0).
 48. Summary of Clinical Efficacy BO25380. (CDS vs. 33.0).
 49. Summary of Clinical Safety BO25380. (CDS vs. 33.0).
 50. Summary of Clinical Pharmacology BO25380. (CDS vs. 33.0).
 51. Clinical Overview – Pediatric B-NHL. (CDS vs. 33.0).
 52. Pediatric B-NHL PK Parameters Supporting Document (CDS vs. 33.0).

Resultados obtidos nos estudos comparativos entre o biossimilar e o produto biológico comparador

Foram conduzidos os seguintes estudos clínicos:

- Estudo de farmacocinética clínica (PK), farmacodinâmica (PD), eficácia, segurança e imunogenicidade (GP13-201) em pacientes com AR ativa para demonstrar equivalência de PK e PD de três vias entre **Tuxyn** e as versões originadoras do rituximabe MabThera® e Rituxan® (nome do originador aprovado nos Estados Unidos). Este estudo visou também demonstrar não-inferioridade de eficácia e semelhança de segurança/imunogenicidade de **Tuxyn** em comparação com o rituximabe originador.
- Estudo de fase III de eficácia clínica, segurança, PK, PD e imunogenicidade (GP13-301) para demonstrar equivalência de eficácia e semelhança de segurança, imunogenicidade, PK e PD de **Tuxyn** em comparação com o rituximabe originador (versão aprovada na UE - MabThera®), ambos em combinação com ciclofosfamida, vincristina e prednisona em pacientes com linfoma folicular (LF) avançado.

Um breve resumo dos delineamentos dos estudos e populações avaliadas está descrito na Tabela abaixo.

ID do estudo	Título do estudo	População do estudo	Delineamento do estudo e duração	Dose e via de administração
Estudos pivotais				
GP13-201	A randomized, double-blind, controlled study to evaluate pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and efficacy of GP2013 and rituximab in patients with active rheumatoid arthritis refractory or intolerant to standard DMARDs and one or up to three anti-TNF therapies	Pacientes com AR ativa Total: 312 (262f, 50m) Tuxyn : N=133 (111f, 22m) Rituxan®: N=92 (78f, 14m) MabThera®: N=87 (73f, 14m)	Estudo randomizado duplo- cego, controlado e paralelo 52 semanas, e/ou até 26 semanas após a primeira infusão do segundo curso de tratamento opcional	Tuxyn ou Rituxan® ou MabThera®: 1000 mg (10 mg/mL em frascos de uso individual de 500 mg (50 mL), Duas infusões individuais i.v., intervalo de 2 semanas entre elas, em combinação com MTX 2º curso opcional de Tuxyn ou Rituxan® ou MabThera® (mesmo tratamento dispensado no 1º curso) após a semana 24 (2x 1000 mg i.v., 2 semanas de intervalo entre as infusões)
GP13-301	A randomized, controlled, double-blind Phase III trial to compare the efficacy, safety and pharmacokinetics of GP2013 plus cyclophosphamide, vincristine, prednisone vs. MabThera® plus cyclophosphamide, vincristine, prednisone, followed by GP2013 or MabThera® maintenance therapy in patients with previously untreated, advanced stage follicular lymphoma (ASSIST-FL trial)	Pacientes com LF avançado, sem tratamento prévio Fase de combinação: Total: 627 (350f, 277m) Tuxyn : N=312 (181f, 131m) MabThera®: N=315 (169f, 146m) Fase de manutenção: Total: 506 (294f, 212m) Tuxyn : N=254 (151f, 103m) MabThera®: N=252 (143f, 109m)	Estudo randomizado, controlado, duplo- cego, paralelo Até 3 anos e 1 mês, incluindo período de rastreamento de 28 dias, aprox. 6 meses de tratamento de combinação e aprox. 2,5 anos de tratamento de manutenção e/ou seguimento.	Período do tratamento de combinação: Total 8 ciclos de Tuxyn ou MabThera® 375 mg/m² i.v. em D1 de cada ciclo + CVP administrado a cada 21 dias (±3 dias) Período de tratamento de manutenção (pacientes com PR ou CR após 8 ciclos do tratamento de combinação): 8 ciclos de tratamento - Tuxyn ou MabThera® 375 mg/m² i.v. administrados a cada 3 meses (±14 dias) por mais 2 anos¹.

CR, resposta completa; DMARDs, drogas antirreumáticas modificadoras de doença; i.v., intravenoso; f, feminino; m, masculino; MTX, metotrexato; N, número de pacientes ou participantes; AR, artrite reumatoide; TNF, fator de necrose tumoral.

¹Apenas para a Itália, consiste de 12 ciclos de tratamento com o agente isolado **Tuxyn**/MabThera® administrado a cada 2 meses (±14 dias) por mais 2 anos.

Comparabilidade farmacocinética entre Tuxyn e o rituximabe originador

Em um estudo de PK, fPD, eficácia e segurança conduzido em pacientes com AR ativa, **Tuxyn** mostrou ser bioequivalente ao medicamento de referência. Um resumo dos resultados do estudo pivotal farmacocinético é fornecido abaixo.

					Comparação entre os tratamentos	
Parâmetro PK (unidade)	Tratamento	N	Média geométrica ajustada	Comparação	Razão das médias geométricas	IC90% da razão das médias geométricas
AUC _(0-inf) (dia*mcg/mL) ¹	Tuxyn	124	7627.44	Tuxyn/Rituxan®	1,012	[0,925; 1,108]
	Rituxan®	80	7536.89	Tuxyn/MabThera®	1,106	[1,101; 1,210]
	MabThera®	79	6896.97	Rituxan®/MabThera®	1,093	[0,989; 1,208]

¹Derivado de todo o 1º curso de tratamento de 24 semanas, incluindo duas infusões de 1000 mg com duas semanas de intervalo entre elas. Determinado pelo método não compartimental usando Phoenix® WinNonlin® com a regra trapezoidal linear up/log down. A regra trapezoidal é usada para calcular a AUC, até a última concentração não zero observada, AUC_(0-last). AUC é extrapolada: $AUC_{(0-inf)} = AUC_{(0-last)} + C_{last} / \lambda_z$, onde C_{last} é a última concentração diferente de zero e λ_z é a constante da taxa de eliminação terminal. As razões das médias geométricas e os intervalos de confiança de 90% foram estimados por uma análise de variância (ANOVA) do parâmetro PK log-transformado com o tratamento como fator. Os resultados foram, em seguida, retransformados para a escala original. Para demonstrar a bioequivalência, o IC90% deve estar inteiramente contido nos limites de equivalência de [0,8; 1,25].

Dados adicionais para suportar a comparabilidade PK de **Tuxyn** e o medicamento biológico comparador foram obtidos a partir de uma coorte de pacientes inscritos no estudo pivotal de segurança e eficácia conduzido em pacientes com linfoma folicular. Neste estudo, as $C_{máx}$ no estado quase estacionário de **Tuxyn** e do medicamento biológico comparador foram comparadas no Dia 1 do 4º ciclo de tratamento, com a razão das médias geométricas calculadas igual a 1,0 (IC90%, 0,925-1,09). Os dados de $C_{máx}$ para **Tuxyn** e o medicamento biológico comparador no Dia 1 do 8º ciclo de tratamento também foram comparáveis, tal como os dados $C_{mín}$ no Dia 1 dos ciclos de tratamento 4 e 8.

Comparabilidade farmacodinâmica entre Tuxyn e o rituximabe originador

A equivalência PD entre **Tuxyn** e o medicamento de referência, em termos de depleção de células B periféricas, foi demonstrada 14 dias após a administração a pacientes com AR (como mostrado abaixo), com a similaridade na depleção percentual de células B se mantendo ao longo 24 semanas de tratamento.

					Comparação entre os tratamentos	
Parâmetro PD (unidade)	Tratamento	N	Média geométrica ajustada	Comparação	Razão das médias geométricas	IC95% da razão das médias geométricas ¹
AUEC _(0-14d) (%*dia)	Tuxyn	110	1226,53	Tuxyn/Rituxan®	0,989	[0,974; 1,004]
	Rituxan®	80	1240,57	Rituxan®/MabThera®	1,033	[1,016; 1,050]
	MabThera®	76	1201,15	Tuxyn/Rituxan®	1,021	[1,003; 1,040]

AUEC_(0-14d), área sob a curva de efeito-tempo do tempo zero até o Dia 14; IC, intervalo de confiança; PD, farmacodinâmica.

¹Razão das médias geométricas e intervalo de confiança de 95% foram estimados por análise de variância (ANOVA) do parâmetro PD log-transformado com o tratamento como fator. Os resultados foram então retransformados para a escala original.

Para demonstrar a bioequivalência, o IC95% deve estar inteiramente contido nos limites de equivalência de [0,8; 1,25].

Contagens de linfócitos B abaixo do limite de detecção (< 3 células/ μ L) foram tratados como zero para cálculo da AUEC.;

A comparabilidade PD de **Tuxyn** com o medicamento biológico comparador também foi demonstrada em doentes com linfoma folicular (Estudo GP13-301). Neste estudo, a partir do primeiro ciclo do tratamento combinado quimioterapia (CVP) e **Tuxyn** vs. MabThera®, a razão das médias geométricas da AUEC_(0-21d) (%*dia) de células B periféricas foi 0,939, e o IC90% correspondente foi [0,845; 1,04].

Comparabilidade dos resultados de eficácia entre Tuxyn e o rituximabe originador Linfoma não Hodgkin

A eficácia e segurança da **Tuxyn** foram comparadas com o medicamento de referência em um estudo clínico pivotal randomizado, duplo-cego (GP13-301), em pacientes adultos com LNH folicular previamente não-tratado CD20 positivo, estágio III/IV.

O estudo compreendeu duas fases: terapia combinada com ciclofosfamida, vincristina e prednisona (CVP) durante 8 ciclos de tratamento, seguido por uma fase de manutenção, em que os respondedores foram mantidos em **Tuxyn** ou medicamento de referência em monoterapia por 2 anos.

Com base nos desfechos primário e secundários de eficácia, foi demonstrada a equivalência entre **Tuxyn** e o medicamento biológico comparador em pacientes com LF avançado previamente não tratado, em termos de taxa de resposta global para avaliação do tumor e taxas de resposta completa, resposta parcial, doença estável e progressão da doença.

O desfecho primário de eficácia, taxa de resposta global (ORR [overall response rate]) no final da fase de tratamento combinado, foi equivalente entre os dois braços de tratamento, como mostrado abaixo:

Análise de eficácia primária de ORR com base nos critérios de resposta modificados para linfoma maligno (PP)

	Tuxyn N=311 n (%) [IC90%]	Referência N=313 n (%) [IC90%]	Diferença (Tuxyn - MabThera®)
ORR (CR ou PR)	271 (87,1%) [83,59; 90,15] ¹	274 (87,5%) [84,04; 90,49] ¹	-0,40% IC95% CI: [-5,94; 5,14] ² IC90% CI: [-5,10; 4,30] ²

¹As IC90% da ORR são intervalos exatos derivados usando a fórmula Clopper-Pearson.

²As IC95% e IC90% para as diferenças nas proporções são baseadas na aproximação normal à distribuição binomial.

PP, grupo de análise por protocolo; IC, intervalo de confiança; ORR, overall response rate; CR, resposta completa; PR, resposta parcial.

O principal desfecho secundário do estudo foi a melhor resposta global (BOR [best overall response]), definida como a melhor resposta da doença registrada a partir da randomização até a progressão, início do novo tratamento oncológico ou fim da fase de combinação do estudo, o que ocorrer primeiro. Os resultados de BOR indicam que a proporção de pacientes em cada uma das categorias de resposta (resposta completa, resposta parcial, doença estável e doença progressiva), bem como os respectivos intervalos de confiança de 90%, eram semelhantes para **Tuxyn** e o medicamento de referência, como mostrado abaixo.

Análise de eficácia secundária da BOR com base na avaliação tumoral centralizada e cega (PP).

Melhor resposta global (BOR)	Tuxyn N=311 n (%) [IC90%] ¹	MabThera® N=313 n (%) [IC90%] ¹
Resposta completa	46 (14,8%) [11,6; 18,5]	42 (13,4%) [10,4; 17,0]
Resposta parcial	225 (72,3%) [67,9; 76,5]	232 (74,1) [69,7; 78,2]
Doença estável	20 (6,4%) [4,3; 9,2]	20 (6,4%) [4,3; 9,1]

Progressão de doença	1 (0,3%) [0,0; 1,5]	3 (1,0%) [0,3; 2,5]
Desconhecido / Faltante	19 (6,1%)	16 (5,1%)

¹Os IC90% da ORR são intervalos exatos derivados usando a fórmula Clopper-Pearson. PP, grupo de análise por protocolo; IC, intervalo de confiança.

Artrite reumatoide

A não-inferioridade da eficácia de **Tuxyn** frente ao medicamento de referência foi demonstrada em um estudo clínico randomizado e duplo-cego (GP13-201) em pacientes com AR ativa. O estudo foi conduzido em 312 pacientes tratados com **Tuxyn** ou o medicamento de referência. O desfecho de eficácia primário foi a variação entre a linha de base e a semana 24 no índice de atividade da doença DAS 28 (PCR). A alteração média foi quase idêntica entre os grupos de tratamento, como mostrado abaixo.

Variação em DAS28 (PCR) entre a linha de base e a semana 24: comparação entre Tuxyn e o Rituxan[®] usando o modelo misto de análise de medidas repetidas (PP)

Grupo de tratamento	Média dos mínimos quadrados¹ (erro-padrão)	Diferença nas médias dos mínimos quadrados (erro-padrão)	IC95% da diferença
Tuxyn (N=128)	-2,07 (0,103)	-0,08 (0,162)	[-0,397; 0,240] ²
Rituxan [®] (N=85)	-1,99 (0,126)		

DAS28, escore de atividade de doença; PCR, proteína C reativa; PP, grupo de análise por protocolo; IC, intervalo de confiança.

¹ uma variação negativa a partir da linha de base representa uma melhora na avaliação da RA.

² o critério de não-inferioridade consiste na margem superior do IC95% ser inferior a 0,6.

Com base nos resultados da variação no DAS28(PCR) entre a linha de base e a Semana 24 e de outras variáveis secundárias de eficácia, tais como: variação média entre a semana 4 e 24 na DAS28(PCR); taxas de resposta ACR20 na semana 24; média de respondedores ACR20 nas semanas 4 e 24; critérios de resposta (ACRN, SDAI, CDAI, e EULAR) e HAQ-DI, demonstrou-se que **Tuxyn** tem uma eficácia semelhante ao Rituxan[®], em pacientes com artrite reumatoide refratária ou intolerantes ao DMARDs padrão e um ou até três terapias anti-TNF.

Comparabilidade da imunogenecidade entre Tuxyn e o rituximabe comparador

No estudo clínico randomizado, duplo-cego (GP13-201) em pacientes com artrite reumatoide ativa, até a semana 24, anticorpos anti-droga (ADAs) pós-tratamento foram detectados em 12 de 127 (9,4%) dos pacientes no grupo **Tuxyn** e 7 de 82 (8,5%) do grupo Rituxan[®]. Destes, apenas em um paciente do grupo **Tuxyn** foi confirmada presença de ADA com capacidade neutralizante (NAb).

No estudo clínico randomizado, duplo-cego (GP13-301) em pacientes adultos com LNH folicular CD20- positivo previamente não tratados em estágio III/IV, o número de pacientes com ADAs detectáveis pós-tratamento foi baixo (5/274 pacientes [1,8%] no grupo **Tuxyn** e 3/285 pacientes [1,1%] no grupo MabThera[®]). NAb foram detectados em 2/274 (0,7%) dos pacientes no grupo **Tuxyn** e 2/285 (0,7%) no grupo MabThera[®].

Não houve diferenças relevantes observadas em termos de segurança geral entre os pacientes com e sem ADAs/NAbs.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O rituximabe 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.

O rituximabe 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. Os estudos in vitro demonstraram que rituximabe 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 diminuiu até níveis inferiores aos normais, depois da primeira dose de rituximabe. 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”).

Em pacientes com AR, a duração da depleção de células B periféricas foi variável. A maioria dos pacientes recebeu tratamento adicional antes da completa repopulação de células B. Uma proporção pequena de pacientes teve depleção de células B periféricas prolongada, com duração de dois anos ou mais, após a sua última dose de rituximabe.

Em pacientes com GPA e PAM, as células sanguíneas periféricas B CD19 foram depletadas para menos que 10 células/ μ L após as duas primeiras infusões de rituximabe e se mantiveram nesse nível na maioria dos pacientes até o sexto mês.

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 antidrogas (ADA), 1,1% (4 pacientes) era positivo.

Farmacocinética

Linfoma não Hodgkin (LNH) em adultos

Baseadas em uma análise farmacocinética populacional, que incluiu 298 pacientes com LNH que receberam infusões únicas ou múltiplas de rituximabe como único agente ou em combinação com quimioterapia CHOP, as estimativas populacionais típicas de depuração inespecífica (CL1),

depuração específica (CL2) provavelmente com a participação das células B ou carga tumoral e volume de compartimento central de distribuição (V1) foram 0,14 L/dia, 0,59 L/dia e 2,7 L, respectivamente. A meia-vida estimada de eliminação terminal mediana de rituximabe foi de 22 dias (de 6,1 a 52 dias). O número basal de células CD19 positivas e o tamanho das lesões tumorais mensuráveis contribuíram para a variabilidade em CL2 de rituximabe em 161 pacientes que receberam 375 mg/m² em infusão IV, em quatro doses semanais. Os pacientes com número mais elevado de células CD19 positivas ou lesões tumorais maiores apresentaram CL2 mais elevado. No entanto, continuou existindo um grande componente de variabilidade interindividual para CL2, após correção para o número de células CD19 positivas e o tamanho da lesão tumoral. O V1 variou de acordo com a superfície de área corpórea (SAC) e terapia CHOP. Essa variabilidade em V1 (27,1% e 19,0%), influenciada pela variabilidade da SAC (1,53 a 2,32 m²) e pela terapia concomitante com CHOP, respectivamente, foi relativamente pequena. Idade, gênero, raça, e a condição de desempenho da OMS não tiveram efeito na farmacocinética de rituximabe. Essa análise sugere que o ajuste da dose de rituximabe de acordo com qualquer uma das covariáveis testadas não deve resultar em redução significativa da variabilidade da farmacocinética.

O rituximabe, na dose de 375 mg/m², foi administrado em infusão IV, uma vez por semana, até o total de quatro doses, a 203 pacientes com LNH previamente não expostos a rituximabe. A C_{máx} média após a quarta infusão foi 486 µg/mL (de 77,5 a 996,6 µg/mL). As concentrações de pico e vale de rituximabe foram inversamente proporcionais ao número basal de células B CD19 positivas circulantes e carga de doença. A média dos níveis séricos no estado de equilíbrio (steady-state) foi mais alta nos respondedores que nos não respondedores. Os níveis séricos foram mais altos em pacientes com International Working Formulation (IWF) subtipos B, C e D, quando comparados com aqueles subtipos A.

O rituximabe foi detectável no soro de pacientes, de três a seis meses após a conclusão do último tratamento.

O rituximabe, na dose de 375 mg/m², foi administrado como infusão IV, uma vez por semana, até o total de 8 doses, a 37 pacientes com LNH. A média de C_{máx} aumentou sucessivamente após cada infusão, variando de 243 µg/mL (de 16 - 582 µg/mL) em média depois da primeira infusão até 550 µg/mL (de 171 - 1.177 µg/mL) após a oitava.

O perfil farmacocinético de rituximabe, quando administrado em 6 infusões de 375 mg/m² associado a 6 ciclos de quimioterapia de CHOP, foi similar àquele observado com rituximabe em monoterapia.

LDGCB/LB/LAB/BLL em pacientes pediátricos

No estudo clínico que investigou LDGCB/LB/LAB/BLL em pacientes pediátricos, a farmacocinética foi estudada em um subconjunto de 35 pacientes com idade de 3 anos ou mais. A farmacocinética foi comparável entre as duas faixas etárias (≥ 3 a < 12 anos vs. ≥ 12 a < 18 anos). Depois de duas infusões IV de MabThera® de 375 mg/m² em cada um dos dois ciclos de indução (ciclos 1 e 2), seguidas por uma infusão IV de MabThera® de 375 mg/m² em cada um dos ciclos de consolidação (ciclos 3 e 4), a concentração máxima foi a mais elevada após a quarta infusão (ciclo 2), com uma média geométrica de 347 µg/mL, seguida por médias geométricas

mais baixas da concentração máxima depois disso (Ciclo 4: 247 µg/mL).

Com esse regime de dose, os níveis mínimos foram mantidos (médias geométricas: 41,8 µg/mL (pré-dose do Ciclo 2; após 1 ciclo), 67,7 µg/mL (pré-dose do Ciclo 3, após 2 ciclos) e 58,5 µg/mL (pré-dose do Ciclo 4, após 3 ciclos)). A meia-vida mediana de eliminação em pacientes pediátricos com idade maior ou igual a 3 anos foi de 26 dias.

As características farmacocinéticas de MabThera® em pacientes pediátricos com LDGCB/LAB/LB/BLL foram semelhantes ao observado em pacientes adultos com LNH.

Nenhum dado de farmacocinética está disponível na faixa etária de ≥ 6 meses a < 3 anos; no entanto, a farmacocinética prevista para a população corrobora uma exposição sistêmica comparável (ASC, C_{mín}) nessa faixa etária em comparação com pacientes com idade ≥ 3 anos (Tabela 17). O menor tamanho tumoral na linha basal está relacionado à maior exposição decorrente da menor depuração dependente do tempo; contudo, as exposições sistêmicas impactadas por diferentes tamanhos de tumor permaneceram na faixa de exposição que foi eficaz e apresentou um perfil de segurança aceitável.

Tabela 17: Parâmetros PK Previstos após o Regime de Administração de Rituximabe em Pacientes LDGCB/LB/LAB/BLL Pediátricos

Faixa Etária	≥ 6 meses a < 3 anos	≥ 3 a < 12 anos	≥ 12 a < 18 anos
C _{mín} (µg/mL)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
ASC1-4 ciclos (µg*dia/mL)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Os resultados são apresentados na forma de mediana (mín – máx); C_{mín} corresponde ao valor pré-dose do Ciclo 4.

Leucemia linfóide crônica (LLC)

O rituximabe foi administrado em infusão IV no primeiro ciclo na dose de 375 mg/m², do segundo ao sexto ciclo, a dose foi aumentada para 500 mg/m², em combinação com fludarabina e ciclofosfamida, em pacientes com LLC. O C_{máx} (n = 15) foi de 408 µg/mL (variação, 97 - 764 µg/mL) após a quinta infusão com 500 mg/m².

Artrite reumatoide (AR)

Após duas infusões IV de rituximabe, de 1.000 mg cada, com intervalo de duas semanas, a meia-vida terminal média foi de 20,8 dias (8,58 a 35,9 dias), a depuração sistêmica média foi de 0,23 L/dia (0,091 a 0,67 L/dia), e o volume de distribuição médio no estado de equilíbrio foi de 4,6 L (1,7 a 7,51 L). A análise farmacocinética populacional revelou valores médios similares para a depuração sistêmica e a meia-vida, 0,26 L/dia e 20,4 dias, respectivamente. Superfície corpórea e gênero foram as covariáveis mais significativas para explicar a variabilidade interindividual nos parâmetros farmacocinética. Após ajuste para a superfície corpórea, indivíduos do sexo masculino tiveram volume de distribuição maior e depuração mais rápida que indivíduos do sexo feminino. As diferenças farmacocinéticas relacionadas ao gênero não foram clinicamente relevantes, e o

ajuste de dose não é necessário.

A farmacocinética de rituximabe foi avaliada após duas doses IV, de 500 e 1.000 mg, nos dias 1 e 15, em quatro estudos. Em todos os estudos, a farmacocinética foi proporcional à dose, dentro do intervalo de doses limitado em que foi estudado. $C_{\text{máx}}$ média de rituximabe sérico depois da primeira infusão variou de 157 a 171 $\mu\text{g/mL}$ para a dose de 2 x 500 mg e de 298 a 341 $\mu\text{g/mL}$ para a dose de 2 x 1.000 mg. Com a segunda infusão, a média de $C_{\text{máx}}$ variou de 183 a 198 $\mu\text{g/mL}$ para a dose de 2 x 500 mg e de 355 a 404 $\mu\text{g/mL}$ para a dose de 2 x 1.000 mg. A meia-vida de eliminação terminal média variou de 15 a 16,5 dias para a dose de 2 x 500 mg e de 17 a 21 dias para a dose de 2 x 1.000 mg. A média de $C_{\text{máx}}$ foi 16% a 19% maior depois da segunda infusão, em comparação com a primeira infusão para as duas doses.

A farmacocinética de rituximabe foi avaliada depois de duas doses IV, de 500 e 1.000 mg, no segundo ciclo de retratamento. $C_{\text{máx}}$ média após primeira infusão: 170 a 175 $\mu\text{g/mL}$, para 2 x 500 mg, e 317 a 370 $\mu\text{g/mL}$, para 2 x 1.000 mg. $C_{\text{máx}}$ após segunda infusão: 207 $\mu\text{g/mL}$, para 2 x 500 mg, e 377 a 386 $\mu\text{g/mL}$, para 2 x 1.000 mg. Meia-vida de eliminação terminal média após a segunda infusão do segundo curso de tratamento: 19 dias, para 2 x 500 mg, e de 21 a 22 dias, para 2 x 1.000 mg. Os parâmetros farmacocinéticos para rituximabe foram comparáveis nas duas séries de tratamento.

Os parâmetros farmacocinéticos da população TNF-IR, depois do mesmo esquema de administração (2 x 1.000 mg IV, com duas semanas de intervalo), foram similares, com média de concentração plasmática máxima de 369 $\mu\text{g/mL}$ e meia-vida terminal média de 19,2 dias.

Granulomatose com poliangiite (GPA) e poliangiite microscópica (PAM) População adulta

Com base na análise dos dados de farmacocinética populacional de 97 pacientes com GPA e PAM, que receberam 375 mg/m^2 de rituximabe, uma vez por semana, em quatro doses, a mediana da meia-vida de eliminação terminal estimada foi de 23 dias (variação de 9 a 49 dias). A média de depuração e do volume de distribuição de rituximabe foi 0,313 L/dia (variação de 0,116 a 0,726 L/dia) e 4,50 L (variação de 2,25 a 7,39 L), respectivamente. A concentração máxima durante os primeiros 180 dias ($C_{\text{máx}}$), a concentração mínima no dia 180 (C_{180}) e a área acumulada sob a curva durante 180 dias (AUC_{180}) foram (mediana [intervalo]) 372,6 (252,3-533,5) $\mu\text{g/mL}$, 2,1 (0-29,3) $\mu\text{g/mL}$ e 10302 (3653-21874) $\mu\text{g/mL} \cdot \text{dias}$, respectivamente. Os parâmetros farmacocinéticos de rituximabe em pacientes adultos com GPA e PAM parecem similares aos observados nos pacientes com AR (vide seção anterior).

População pediátrica

Com base na análise farmacocinética da população de 25 crianças (6 -17 anos) com GPA e PAM que receberam 375 mg/m^2 MabThera[®] uma vez por semana por quatro doses, a meia-vida média de eliminação terminal estimada foi de 22 dias (variação de 11 a 42 dias). A depuração média do rituximabe e o volume de distribuição foram de 0,221 L/dia (variação de 0,0996 a 0,381 L/dia) e 2,27 L (variação de 1,43 a 3,17 L), respectivamente.

A concentração máxima durante os primeiros 180 dias ($C_{\text{máx}}$), a concentração mínima no dia 180 (C_{180}) e a área acumulada sob a curva durante 180 dias (AUC_{180}) foram (mediana[intervalo]) 382,8 (270,6-513,6) $\mu\text{g/mL}$, 0,9 (0-17,7) $\mu\text{g/mL}$ e 9787 (4838-20446) $\mu\text{g/mL} \cdot \text{dia}$,

respectivamente.

Os parâmetros farmacocinéticos do rituximabe foram semelhantes aos de adultos com GPA ou PAM, uma vez levando em conta o efeito da superfície corpórea nos parâmetros de depuração e volume de distribuição.

Pênfigo vulgar

Os parâmetros farmacocinéticos em pacientes adultos com PV que receberam 1000 mg de MabThera® nos Dias 1, 15, 168 e 182 são resumidos na Tabela 18.

Tabela 18. PK da população em pacientes adultos com PV do Estudo 2 de PV

Parâmetro	Ciclo de Infusão	
	1º ciclo de 1000 mg Dia 1 e Dia 15 N=67	2º ciclo de 1000 mg Dia 168 e Dia 182 N=67
Meia Vida Terminal (dias) Mediana (Faixa)	21,0 (9,3-36,2)	26,5 (16,4-42,8)
Depuração (L/dia) Mediana (Faixa)	391 (159-1510)	247 (128-454)
Volume de Distribuição Central (L) Mediana (Faixa)	3,52 (2,48-5,22)	3,52 (2,48-5,22)
Após as duas primeiras administrações de rituximabe (nos dias 1 e 15, correspondendo ao ciclo 1), os parâmetros PK de rituximabe em pacientes com PV foram similares aos de pacientes com GPA/MPA e de pacientes com AR. Após as últimas duas administrações (nos dias 168 e 182, correspondendo ao ciclo 2), a depuração de rituximabe diminuiu enquanto o volume de distribuição central permaneceu inalterado.		

PK em populações especiais

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Tuxyn é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao rituximabe ou a proteínas murinas ou a qualquer um dos seus excipientes.

Contraindicações da utilização em linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica

Infecções ativas e graves (vide item “Advertências e Precauções”). Pacientes em estado gravemente imunocomprometido.

Contraindicações da utilização em artrite reumatoide, granulomatose com poliangiite e poliangiite microscópica e pênfigo vulgar.

Infecções ativas e graves (vide item “Advertências e Precauções”). Pacientes em estado gravemente imunocomprometido.

Insuficiência cardíaca grave (Classe IV da New York Heart Association) ou cardiopatia não controlada grave (vide item “Advertências e Precauções” com relação a outras cardiopatias).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade

Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registrados.

Excipientes: **Tuxyn** 100 mg / 10 mL contém 2,3 mmol (ou 53,0 mg) de sódio por cada frasco de 10 mL.

Tuxyn 500 mg / 50 mL contém 11,5 mmol (ou 265,1 mg) de sódio em cada frasco de 50 mL.

A OMS recomendou a ingestão máxima diária de 2 g de sódio para adultos.

Este medicamento contém 5,3 mg de sódio/mL, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP)

Todos os pacientes tratados com rituximabe para artrite reumatoide, GPA e PAM ou pênfigo vulgar deverão ser informados pelo médico prescritor sobre o potencial risco elevado de infecções, inclusive leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP).

Foram relatados casos muito raros de LEMP fatal após a utilização de rituximabe. 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 rituximabe 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 rituximabe pode levar a um resultado semelhante de estabilização ou melhora.

Linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica

Reações relacionadas à infusão

O rituximabe foi associado a reações relacionadas à infusão, que podem estar relacionadas à liberação de citocinas e/ou outros mediadores químicos. A síndrome de liberação de citocinas

pode ser clinicamente indistinguível de reações agudas de hipersensibilidade.

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 rituximabe 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 rituximabe, com manifestação variando de 30 minutos a 2 horas após o início da primeira infusão intravenosa de rituximabe. 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 dispnéia 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 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, como pacientes com LLC, 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 observadas reações adversas relacionadas à infusão de todos os tipos em 77% dos pacientes tratados com rituximabe (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 rituximabe 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.

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 rituximabe. 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 rituximabe, deve-se considerar a suspensão de medicamentos anti-hipertensivos por 12 horas antes da infusão de rituximabe.

Distúrbios cardíacos

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

Toxicidades hematológicas

Embora rituximabe em monoterapia não seja mielossupressor, deve-se ter cautela ao se considerar o tratamento de pacientes com contagem 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. O rituximabe 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 contagem de neutrófilos e de plaquetas, regularmente durante a terapia com rituximabe.

Infecções

Podem ocorrer infecções sérias, inclusive fatais, durante a terapia com rituximabe (vide item “Reações Adversas”).

O rituximabe 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 rituximabe 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 rituximabe, inclusive hepatite fulminante com resultado fatal. A maior parte desses pacientes também foi exposta a quimioterapia citotóxica. Informações limitadas provenientes de um estudo em

pacientes com LLC recidivante / refratária indicam que o tratamento com rituximabe pode também agravar o resultado de infecções primárias por hepatite B. Devem ser realizados testes para o vírus da hepatite B (HBV) em todos os pacientes antes do início do tratamento com rituximabe. Eles devem incluir, no mínimo, o status de HBsAg e de HBcAb. Eles podem ser complementados com outros marcadores relevantes de acordo com as diretrizes locais. Os pacientes com doença ativa de hepatite B não devem ser tratados com rituximabe. 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 rituximabe em LNH e LLC (vide item “Reações Adversas”). A maior parte dos pacientes havia recebido rituximabe em combinação com quimioterapia ou como parte de um transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Foram relatados casos de meningoencefalites enterovirais, inclusive fatais, após o uso de rituximabe.

Teste sorológico falso-negativo para infecções

Devido ao risco de teste sorológico falso-negativo para infecções, ferramentas alternativas de diagnóstico devem ser consideradas em caso de pacientes que apresentam sintomas indicativos de doenças infecciosas raras como, por exemplo, Vírus do Nilo Ocidental e neuroborreliose.

Imunizações

A segurança da imunização com vacinas virais vivas após a terapia com rituximabe não foi estudada em pacientes com LNH e LLC e não se recomenda a vacinação com vacinas com vírus vivos.

Os pacientes tratados com rituximabe podem receber vacinas não vivas, no entanto, as taxas de resposta com vacinas não vivas podem ser reduzidas. Em um estudo não randomizado, pacientes adultos com recidiva de LNH de baixo grau que receberam rituximabe 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 76%, quando avaliada para aumento de mais de 2 vezes no título do anticorpo). Presumem-se resultados semelhantes para pacientes com LLC, considerando-se as semelhanças entre ambas as doenças, mas isso ainda não foi estudado em estudos clínicos.

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

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 rituximabe, o tratamento deverá ser

descontinuado permanentemente.

Toxicidade renal

Toxicidade renal severa, incluindo fatal, pode ocorrer após administração de rituximabe em pacientes com LNH. Toxicidade renal ocorreu em pacientes com síndrome da lise tumoral e em pacientes com LNH sob administração de terapia concomitante com cisplatina durante estudos clínicos. A combinação de cisplatina e rituximabe não é um regime de tratamento aprovado. Sinais de falência renal devem ser monitorados atentamente e o tratamento com rituximabe deve ser descontinuado em pacientes que apresentem aumento na creatinina sérica ou oligúria.

População pediátrica

Apenas dados limitados estão disponíveis para pacientes com menos de 3 anos de idade (vide item Resultados de Eficácia para maiores informações).

Artrite reumatoide, granulomatose com poliangiite (GPA) e poliangiite microscópica (PAM) e pênfigo vulgar

Populações com artrite reumatoide virgens de tratamento com metotrexato

Não se recomenda a utilização de rituximabe em pacientes virgens de tratamento com metotrexato, uma vez que não foi estabelecida uma relação de risco/benefício favorável.

Reações relacionadas à infusão (RRIs)

O rituximabe foi associado a reações relacionadas à infusão (RRIs), que podem estar relacionadas à liberação de citocinas e/ou outros mediadores químicos.

Foram relatadas RRIs graves com resultado fatal em pacientes com artrite reumatoide no contexto pós- comercialização.

A maior parte dos eventos relacionados à infusão em artrite reumatoide relatados em estudos clínicos foi de gravidade leve a moderada. Os sintomas mais comuns foram reações alérgicas, como cefaleia, prurido, irritação na garganta, rubor, erupção cutânea, urticária, hipertensão e pirexia. De modo geral, a proporção de pacientes que apresentou qualquer reação de infusão foi maior após a primeira infusão em comparação com a segunda infusão de qualquer ciclo de tratamento. A incidência de RRIs diminuiu com ciclos subsequentes (vide item “Reações Adversas”). As reações relatadas foram normalmente reversíveis após a redução da velocidade, ou interrupção da infusão de rituximabe e a administração de um antipirético, um anti-histamínico e, eventualmente, oxigênio, solução salina intravenosa ou broncodilatadores, e glicocorticoides, se necessário. Monitore atentamente os pacientes com condições cardíacas pré-existentes e aqueles que apresentaram reações adversas cardiopulmonares anteriormente. Dependendo da gravidade da RRI e das intervenções necessárias, descontinue temporariamente ou permanentemente rituximabe. Na maior parte dos casos, a infusão pode ser reiniciada com uma redução de 50% na velocidade (p. ex., de 100 mg/h para 50 mg/h) quando os sintomas tiverem se resolvido completamente.

Medicamentos para o tratamento de reações de hipersensibilidade, p.ex., epinefrina (adrenalina), anti-histamínicos e glicocorticoides deverão estar disponíveis para utilização imediata no caso

de uma reação alérgica durante a administração de rituximabe.

Não há dados sobre a segurança de rituximabe em pacientes com insuficiência cardíaca moderada (classe III da NYHA) ou doença cardiovascular grave e não controlada. Em pacientes tratados com rituximabe, foi observada a ocorrência de condições cardíacas isquêmicas pré-existentes que se tornam sintomáticas, como angina pectoris, bem como fibrilação e flutter atrial. Portanto, em pacientes com histórico cardíaco conhecido e naqueles que apresentaram reações adversas cardiopulmonares anteriormente, deverá ser levado em consideração o risco de complicações cardiovasculares decorrentes de reações à infusão antes do tratamento com rituximabe e os pacientes deverão ser monitorados atentamente durante a administração. Uma vez que pode ocorrer hipotensão durante a infusão com rituximabe, deverá se considerar a suspensão de medicamentos anti-hipertensivos por 12 horas antes da infusão de rituximabe.

As RRIIs em pacientes com GPA e PAM e pênfigo vulgar foram consistentes com àquelas observadas em pacientes com artrite reumatoide em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização (vide item “Reações Adversas”).

Distúrbios cardíacos

Ocorreram angina pectoris, arritmias cardíacas, como flutter e fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e/ou infarto do miocárdio em pacientes tratados com rituximabe. Portanto, os pacientes com histórico de cardiopatia deverão ser monitorados atentamente (vide Reações relacionadas à infusão acima).

Infecções

Com base no mecanismo de ação de rituximabe e no fato das células B desempenharem um papel importante na manutenção de uma resposta imunológica normal, os pacientes apresentam uma elevação no risco de infecções após a terapia com rituximabe. Podem ocorrer infecções sérias, inclusive fatais, durante a terapia com rituximabe (vide item “Reações Adversas”). O rituximabe não deve ser administrado a pacientes com uma infecção ativa e grave (p. ex., tuberculose, sepse e infecções oportunistas, vide item “Contraindicações”) ou a pacientes gravemente imunocomprometidos (p. ex., nos quais os níveis de CD4 e CD8 estão muito baixos). Os médicos deverão ter cautela ao considerar a utilização de rituximabe em pacientes com histórico de infecções recorrentes ou crônicas ou com condições subjacentes que possam predispor ainda mais os pacientes a infecções sérias, p. ex., hipogamaglobulinemia (vide item “Reações Adversas”). Recomenda-se que os níveis de imunoglobulina sejam determinados antes de se iniciar o tratamento com rituximabe.

Os pacientes que relatarem sinais e sintomas de infecção após a terapia com rituximabe deverão ser avaliados imediatamente e tratados de acordo. Antes de administrar ciclos subsequentes do tratamento com rituximabe, os pacientes deverão ser reavaliados quanto ao potencial risco de infecções.

Foram relatados casos muito raros de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) fatal após a utilização de rituximabe para o tratamento de artrite reumatoide e doenças autoimunes, incluindo lúpus eritematoso sistêmico (LES) e vasculite.

Foram relatados casos de meningoencefalites enterovirais, inclusive fatais, após o uso de

rituximabe.

Teste sorológico falso-negativo para infecções

Devido ao risco de teste sorológico falso-negativo para infecções, ferramentas alternativas de diagnóstico devem ser consideradas em caso de pacientes que apresentam sintomas indicativos de doenças infecciosas raras como, por exemplo, Vírus do Nilo Ocidental e neuroborreliose.

Infecções por hepatite B

Foram relatados casos de reativação de hepatite B, inclusive com resultados fatais, em pacientes com artrite reumatoide, GPA e PAM recebendo rituximabe.

Deverão ser realizados testes para o vírus da hepatite B (HBV) em todos os pacientes antes do início do tratamento com rituximabe. Eles devem incluir, no mínimo, o status de HBsAg e de HBcAb. Eles podem ser complementados com outros marcadores relevantes de acordo com as diretrizes locais. Os pacientes com doença ativa de hepatite B não deverão ser tratados com rituximabe. Os pacientes com sorologia positiva para hepatite B (HBsAg ou HBcAb) deverão consultar especialistas em doenças hepáticas antes de iniciar o tratamento e deverão ser monitorados e manejados de acordo com os padrões clínicos locais para prevenir a reativação da hepatite B.

Neutropenia tardia

Meça os neutrófilos no sangue antes de cada ciclo de rituximabe e, depois, regularmente até 6 meses após o fim do tratamento, e se surgirem sinais e sintomas de infecção (vide item “Reações Adversas”).

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 rituximabe, o tratamento deverá ser descontinuado permanentemente.

Imunizações

Os médicos deverão analisar o status de vacinação do paciente e os pacientes devem, se possível, estar com todas as imunizações necessárias atualizadas de acordo com as diretrizes atuais de imunização antes do início da terapia com rituximabe. A vacinação deve ser concluída pelo menos 4 semanas antes da primeira administração de rituximabe.

A segurança da imunização com vacinas virais vivas após a terapia com rituximabe não foi estudada. Portanto, não se recomenda a vacinação com vacinas com vírus vivos durante o tratamento com rituximabe ou se houver depleção de células B periféricas. ;

Os pacientes tratados com rituximabe podem receber vacinas não vivas, no entanto, as taxas de resposta com vacinas não vivas podem ser reduzidas.

Em um estudo randomizado, pacientes com artrite reumatoide tratados com rituximabe e metotrexato apresentaram taxas de resposta semelhantes à memória do antígeno de tétano (39% versus 42%), taxas reduzidas à vacina polissacarídica pneumocócica (43% versus 82%, a pelo

menos 2 sorotipos de anticorpo pneumocócico) e ao neoantígeno de KLH (47% versus 93%), quando administradas 6 meses após rituximabe em comparação com pacientes que receberam apenas metotrexato. Caso sejam necessárias vacinações não vivas durante a terapia com rituximabe, elas deverão ser concluídas pelo menos, 4 semanas antes do início do novo ciclo de rituximabe.

Na experiência total do tratamento com repetições de rituximabe ao longo de um ano, em artrite reumatoide, as proporções de pacientes com resultado positivo para títulos de anticorpo contra *S. pneumoniae*, gripe, caxumba, rubéola, catapora e tétano foram em geral semelhantes às proporções basais.

Utilização concomitante/sequencial de outras Drogas Antirreumáticas Modificadoras da Doença (DMARDs) em artrite reumatoide

Não se recomenda a utilização concomitante de rituximabe e terapias antirreumáticas que não aquelas especificadas na indicação e posologia para artrite reumatoide.;

Há dados limitados provenientes de estudos clínicos para se avaliar na totalidade a segurança da utilização sequencial de outros DMARDs (incluindo inibidores do TNF e outros agentes biológicos) após a administração de rituximabe (vide “Interações Medicamentosas”). Os dados disponíveis indicam que a taxa de infecções clinicamente relevantes permanece inalterada quando tais terapias são utilizadas em pacientes tratados anteriormente com o rituximabe. No entanto, os pacientes deverão ser observados atentamente quanto a sinais de infecção caso agentes biológicos e/ou DMARDs tenham sido utilizados após a terapia com rituximabe.

Malignidades

Os medicamentos imunomoduladores podem aumentar o risco de malignidades. No entanto, os dados disponíveis não sugerem qualquer risco aumentado de malignidade para rituximabe usado em indicações autoimunes, além do risco de malignidade já associado à condição autoimune subjacente.

Fertilidade, gravidez e lactação

Contracepção 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 rituximabe e por 12 meses após seu fim.

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: C.

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

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

Os níveis de células B em recém-nascidos humanos, após a exposição materna a rituximabe, 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 rituximabe durante a gravidez. Foram observados efeitos semelhantes em estudos com animais. Por esses motivos, rituximabe não deverá ser administrado a mulheres grávidas, a menos que o possível benefício supere os potenciais riscos.

Lactação

Os dados limitados sobre a excreção de rituximabe no leite materno sugerem concentrações muito baixas de rituximabe no leite (dose relativa do lactente menor que 0,4%). Poucos casos de acompanhamento de lactentes amamentados descrevem crescimento e desenvolvimento normais até 2 anos. No entanto, como esses dados são limitados e os resultados em longo prazo dos bebês amamentados permanecem desconhecidos, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com rituximabe e idealmente por 6 meses após o término do tratamento com rituximabe.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Fertilidade

Estudos em animais não revelaram efeitos prejudiciais de rituximabe nos órgãos reprodutores.

Pacientes idosos

Os dados sugerem que a disponibilidade de rituximabe não se altera em função da idade. Nos estudos clínicos, os pacientes idosos não receberam doses reduzidas de rituximabe.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de rituximabe em pacientes pediátricos (de ≥ 2 até < 18 anos de idade) ainda não foram estabelecidas em outras indicações além de GPA ou PAM ativas e graves.

Foi observada uma pequena quantidade de casos espontâneos e na literatura de hipogamaglobulinemia, em pacientes pediátricos tratados com rituximabe, em alguns casos graves e com necessidade de terapia de reposição de imunoglobulina de longo prazo. São desconhecidas as consequências da depleção de células B de longo prazo em pacientes pediátricos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de rituximabe 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 rituximabe possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os dados sobre possíveis interações medicamentosas com rituximabe são limitados até o momento.

Em pacientes com LLC, a coadministração com rituximabe não mostrou ter efeito na farmacocinética de fludarabina ou ciclofosfamida. Além disso, não houve efeito aparente de fludarabina e ciclofosfamida sobre a farmacocinética do rituximabe.

Administração concomitante de MTX não tem efeito na farmacocinética de rituximabe em pacientes com AR. O rituximabe não interage com alimentos.

Pacientes que desenvolvem HAMA ou anticorpo antidroga ADA, poderão desenvolver reações alérgicas ou de hipersensibilidade quando utilizarem outros anticorpos monoclonais.

No programa de estudos clínicos em AR, 373 pacientes tratados com rituximabe receberam terapia subsequente com outros DMARDs (Drogas Antirreumáticas Modificadas da Doença), sendo que 240 receberam um biológico após rituximabe. Nesses pacientes, a taxa de infecções graves, durante o tratamento com rituximabe (antes de receber um biológico), foi de 6,1 por 100 pacientes/ano versus 4,9 por 100 pacientes/ano após tratamento subsequente com um biológico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Tuxyn deve ser armazenado em geladeira (de 2 °C a 8 °C). Manter os frascos dentro do cartucho para proteger da luz.

Tuxyn pode ser armazenado em temperatura ambiente (máximo de 30 °C) por um período único de 7 dias, mas não excedendo o prazo de validade do produto. Escreva o novo prazo de validade na embalagem incluindo dia/mês/ano. Após esse período, não deve ser refrigerado novamente. **Tuxyn** deve ser descartado se não for utilizado no período de 7 dias após a retirada da geladeira.

Cuidado de conservação após diluição:

- Após diluição asséptica em solução de cloreto de sódio:

A estabilidade química e física de **Tuxyn** diluído em solução de cloreto de sódio 0,9% foi demonstrada por 30 dias quando armazenado em geladeira (de 2 °C a 8 °C) e subsequentemente por até 7 dias quando armazenado em temperatura ambiente (abaixo de 30 °C).

- Após diluição asséptica em solução de glicose:

A estabilidade química e física de **Tuxyn** diluído em solução de glicose 5% foi demonstrada por 24 horas quando armazenado em geladeira (de 2 °C a 8 °C) e subsequentemente por até 12 horas quando armazenado em temperatura ambiente (abaixo de 25 °C).

Do ponto de vista microbiológico, a solução pronta para infusão deve ser usada imediatamente. Caso não seja usada imediatamente, o prazo de armazenamento e as condições pré-utilização são de responsabilidade do usuário e não devem ultrapassar 24 horas entre 2 e 8 °C.

Prazo de validade: 36 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.

Tuxyn é um líquido límpido e incolor a ligeiramente amarelado fornecido em frascos estéreis, sem conservantes, de dose única, não pirogênicos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tuxyn deve ser administrado por infusão intravenosa (IV) por meio de acesso exclusivo (a solução não deve ser misturada a outros medicamentos ou a outras soluções), em local com recursos disponíveis para ressuscitação e sob estrita supervisão de um médico experiente. Não administrar por via subcutânea ou como injeção intravenosa ou em bolus (vide item “Instruções para manuseio”).

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.

Pré-medicação e medicamentos profiláticos

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

Em pacientes adultos com linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica, pré-medicação com glicocorticoide também deve ser administrada, especialmente se **Tuxyn** não estiver sendo administrado em associação com quimioterapia que contenha esteroide (vide item “Advertências e Precauções”).

Em pacientes pediátricos com linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica que administraram **Tuxyn** de acordo com a taxa de infusão de 90 minutos, a pré-medicação com glicocorticoide deve ser considerada se **Tuxyn** não estiver sendo administrado em associação com quimioterapia que contenha glicocorticoide.

Profilaxia com hidratação adequada e administração de uricostáticos, iniciando 48 horas antes do início da terapia, é recomendada a pacientes com LLC para reduzir o risco de síndrome de lise tumoral. Para pacientes com LLC cuja contagem de linfócitos é $> 25 \times 10^9/L$, é recomendado administrar prednisona/prednisolona 100 mg IV dentro de 30 minutos antes de cada infusão de **Tuxyn**, para diminuir a velocidade e a gravidade das reações agudas de infusão e/ou síndrome de liberação de citocinas.

Em pacientes com artrite reumatoide, pênfigo vulgar, granulomatose com poliangiíte (Granulomatose de Wegener – GPA) e poliangiíte microscópica (PAM) em remissão da doença, a pré-medicação com 100 mg de metilprednisolona IV deve ser administrada 30 minutos antes das infusões de **Tuxyn** para diminuir a incidência e a gravidade das reações relacionadas à infusão (RRIs).

Em pacientes adultos com GPA ou PAM, a administração de metilprednisolona 1.000 mg IV por

dia, por um a três dias, em combinação com **Tuxyn**, é recomendada para tratar os sintomas da vasculite grave, seguida pela administração oral de prednisona 1 mg/kg/dia (não exceder 80 mg/dia e retirada o mais rapidamente possível por necessidade clínica) durante e após o tratamento com **Tuxyn**.

A profilaxia de pneumonia por *Pneumocistis jiroveci* (PCP) é recomendada em pacientes adultos com GPA ou PAM, durante e após o tratamento com **Tuxyn**, conforme apropriado, de acordo com as diretrizes da prática clínica local.

População pediátrica

Em pacientes pediátricos com GPA ou PAM, antes da primeira infusão de **Tuxyn IV**, a metilprednisolona deve ser administrada IV a três doses diárias de 30 mg/kg/dia (não excedendo 1 g/dia) para tratar sintomas graves de vasculite. Até três doses diárias adicionais de 30 mg/kg de metilprednisolona IV podem ser administradas antes da primeira infusão de **Tuxyn**.

Após a conclusão da administração intravenosa de metilprednisolona, os pacientes podem receber 1 mg/kg/dia de prednisona oral (não excedendo 60 mg/dia) e reduzir a dose o mais rapidamente possível por necessidade clínica (vide item “Resultados de Eficácia”).

A profilaxia com pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) é recomendada para pacientes pediátricos com GPA ou PAM durante o tratamento com **Tuxyn**, conforme apropriado.

Ajuste de dosagem durante o tratamento

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

Velocidade de infusão

Primeira infusão:

A velocidade inicial recomendada para a primeira 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. Esta velocidade corresponde a um tempo total de administração de 4,25 horas.

Infusões subsequentes:

Todas as indicações

As infusões subsequentes de **Tuxyn** poderão ser iniciadas a uma velocidade de 100 mg/h, com incrementos de 100 mg/h, a cada 30 minutos, até o máximo de 400 mg/h. Esta velocidade corresponde a um tempo total de administração de 3,25 horas.

Pacientes pediátricos – linfoma não-Hodgkin

Primeira infusão:

A taxa inicial de infusão recomendada é de 0,5 mg/kg/h (máximo de 50 mg/h); podendo ser escalonada para 0,5 mg/kg/h a cada 30 minutos se não houver hipersensibilidade ou reações relacionadas à infusão, até um máximo de 400 mg/h.

Infusões subsequentes:

As doses subsequentes de Tuxyn podem ser infundidas a uma taxa inicial de 1 mg/kg/h (máximo de 50 mg/h); podendo ser aumentada para 1 mg/kg/h a cada 30 minutos, até um máximo de 400 mg/h.

Instruções para manuseio

Utilize agulha e seringa estéreis para o preparo de **Tuxyn**. Dispositivos de transferência de sistema fechado (closed system transfer devices - CSTD) não são recomendados para a preparação de **Tuxyn**, uma vez que existem evidências insuficientes sobre a compatibilidade desses dispositivos com o produto. Retirar a quantidade necessária de **Tuxyn** sob condições de assepsia e diluir para uma concentração calculada de **Tuxyn** de 1 - 4 mg/mL em bolsa de infusão com solução estéril, não pirogênica de soro fisiológico a 0,9% ou de soro glicosado a 5%. Para misturar a solução, inverta a bolsa delicadamente, para evitar a formação de espuma.

Medicações parenterais devem ser inspecionadas visualmente quanto à existência de partículas em suspensão ou alteração da cor antes da administração.

Incompatibilidades

Não foram observadas incompatibilidades entre **Tuxyn** e as bolsas ou equipos de cloreto de polivinila ou polietileno utilizados para infusão.

Linfoma não Hodgkin folicular ou de grau baixo

Tratamento inicial

- Monoterapia

A dosagem recomendada de **Tuxyn** usado como monoterapia, para pacientes adultos é de 375 mg/m² de superfície corpórea, administrada como infusão intravenosa (vide item “Velocidade de infusão”), uma vez por semana, por quatro semanas.

- Terapia combinada

A dosagem recomendada de **Tuxyn**, quando associado à quimioterapia é de 375 mg/m² de superfície corpórea por ciclo para um total de:

- oito ciclos de R-IV com CVP (21 dias/ciclo);
- oito ciclos de R-IV com MCP (28 dias/ciclo);
- oito ciclos de R-IV com CHOP (21 dias/ciclo); seis ciclos se a remissão completa for alcançada após quatro ciclos;
- seis ciclos de R-IV com CHVP - interferona (21 dias/ciclo).

Tuxyn deve ser administrado no dia 1 de cada ciclo de quimioterapia, após administração IV do componente glicocorticoide da quimioterapia, se pertinente.

Retratamento após recidiva

Pacientes que tenham respondido inicialmente a **Tuxyn** poderão ser tratados novamente com **Tuxyn** na dose de 375 mg/m² de superfície corpórea, administrado por infusão intravenosa, uma vez por semana, por quatro semanas (vide item “Resultados de Eficácia, Retratamento, semanal,

por quatro doses”).

Tratamento de manutenção

Após resposta à terapia de indução, os pacientes não tratados previamente podem receber terapia de manutenção com **Tuxyn**, na dose de 375 mg/m² de superfície corpórea, uma vez a cada dois meses até a progressão da doença ou por período máximo de dois anos (12 infusões no total).

Após resposta à terapia de indução, os pacientes com recaída / refratários podem receber terapia de manutenção com **Tuxyn**, na dose de 375 mg/m² de superfície corpórea, uma vez a cada três meses, até a progressão da doença ou por período máximo de dois anos (8 infusões no total).

Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B em adultos

Em pacientes com Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, **Tuxyn** deve ser usado em combinação com o esquema quimioterápico CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, prednisona e vincristina). A dose recomendada de **Tuxyn** é de 375 mg/m² de superfície corpórea, administrado no dia 1 de cada ciclo da quimioterapia, por 8 ciclos. O componente glicocorticoide prednisona do esquema CHOP deve ser administrado no dia 1 antes da administração de **Tuxyn**, e os outros componentes do esquema CHOP devem ser administrados após a administração de **Tuxyn** (Vide item “Velocidade de infusão”).

Leucemia linfóide crônica

A dosagem recomendada de **Tuxyn** em combinação com quimioterapia a pacientes com LLC recaída / refratária e previamente não tratados é 375 mg/m² por área de superfície corporal administrada no primeiro dia do primeiro ciclo do tratamento, seguida por 500 mg/m² por área de superfície corporal administrada no primeiro dia de cada ciclo subsequente por seis ciclos ao total (vide item “Resultados de Eficácia”). A quimioterapia deve ser dada após infusão de **Tuxyn** (vide item “Velocidade de infusão”).

Artrite reumatoide

Um curso de tratamento com **Tuxyn** consiste em duas infusões IV de 1.000 mg cada, com 14 dias de intervalo (Dia 1 e Dia 15) (vide item “Velocidade de infusão”).

Os pacientes podem receber ciclos adicionais de tratamento, com base nos sinais e sintomas da doença. Nos estudos clínicos, nenhum paciente recebeu um segundo ciclo de tratamento de rituximabe nas 16 semanas após a primeira infusão do primeiro ciclo. O intervalo de tempo entre os ciclos de tratamento foi variável, com a maioria dos pacientes recebendo terapia adicional de 6 a 12 meses após o ciclo de tratamento anterior. Alguns pacientes necessitaram de novo tratamento com menor frequência. A eficácia e a segurança dos ciclos adicionais são comparáveis às observadas após o primeiro tratamento com **Tuxyn** (vide item “Reações Adversas – Experiência originada dos estudos clínicos de artrite reumatoide”).

- Alternativa de infusões subsequentes de 120 minutos com a concentração de 4 mg/mL em um volume de 250 mL

Se o paciente não apresentou uma reação adversa grave relacionada à infusão, na infusão prévia administrada no esquema original, a infusão de 120 minutos pode ser realizada nas infusões

subsequentes. A infusão se inicia a uma taxa de 250 mg/h durante os primeiros 30 minutos e então é aumentada para 600 mg/h pelos próximos 90 minutos. Se a infusão de 120 minutos for bem tolerada, a alternativa de infusão de 120 minutos pode ser usada nas infusões e ciclos subsequentes. Pacientes que apresentam doença cardiovascular clinicamente significativa, incluindo arritmias ou reações graves relacionadas à infusão prévias a qualquer terapia biológica anterior ou a rituximabe, não deve receber a infusão de 120 minutos.

Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener – GPA) e poliangiite microscópica (PAM) Indução da remissão

A dose recomendada de **Tuxyn** para a indução da remissão de GPA e PAM é de 375 mg/m² de superfície corpórea, administrada como infusão intravenosa, uma vez por semana, por quatro semanas (vide item “Velocidade de infusão”).

Terapia de manutenção

Após a indução da remissão com **Tuxyn**, a terapia de manutenção deve ser iniciada no mínimo 16 semanas após a última infusão de **Tuxyn**.

Após a indução da remissão com outros imunossupressores padrões de tratamento, a terapia de manutenção com **Tuxyn** deve ser iniciada durante o período de 4 semanas que se segue após a remissão da doença. **Tuxyn** deve ser administrado como duas infusões IV de 500 mg com intervalo de duas semanas, seguidas de uma infusão IV de 500 mg a cada 6 meses. Os pacientes devem receber **Tuxyn** durante pelo menos 24 meses após alcançar a remissão (ausência de sinais e sintomas clínicos). Para pacientes que apresentam maior risco de recidiva, os médicos devem considerar uma duração mais longa da terapia de manutenção com **Tuxyn**, por até 5 anos.

Pênfigo vulgar

A dose recomendada de **Tuxyn** para o tratamento do pênfigo vulgar é de 1.000 mg, administrada como infusão intravenosa, seguida 2 semanas depois por uma segunda infusão intravenosa de 1.000 mg em combinação com um ciclo de redução gradual de glicocorticoides.

Tratamento de manutenção

Uma infusão de manutenção de 500 mg IV deve ser administrada nos meses 12 e 18, e depois a cada 6 meses, se necessário, com base na avaliação clínica.

Tratamento de recidiva

Em caso de recidiva, os pacientes podem receber 1.000 mg IV. O profissional de saúde também deve considerar retomar ou aumentar a dose de glicocorticoide do paciente com base na avaliação clínica.

As infusões subsequentes não podem ser administradas antes de 16 semanas após a infusão anterior.

Instruções de doses especiais

População pediátrica

Linfoma não-Hodgkin

Em pacientes pediátricos com idade ≥ 6 meses a < 18 anos e BLL/LAB/LB/LDGCB CD20 positivo em estágio avançado não tratado anteriormente, **Tuxyn** deve ser utilizado em combinação com quimioterapia sistêmica para linfoma maligno de células B (LMB) (vide Tabela 19). A dose recomendada de **Tuxyn** é de 375 mg/m² de SAC [superfície de área corpórea], administrada como infusão IV. Nenhum ajuste da dose de **Tuxyn**, a não ser por SAC, é necessário.

A segurança e eficácia de **Tuxyn** em pacientes pediátricos ≥ 6 meses a < 18 anos não foram estabelecidas em indicações além de BLL/LAB/LB/LDGCB CD20 positivo em estágio avançado não tratado anteriormente. Apenas dados limitados estão disponíveis para pacientes abaixo de 3 anos de idade (vide item Resultados de Eficácia para maiores informações).

Tuxyn não deve ser utilizado em pacientes pediátricos do nascimento até < 6 meses de vida com linfoma difuso de grandes células B CD20 positivo (vide item de Resultados de Eficácia).

No total, seis infusões de **Tuxyn** são administradas, duas doses durante cada ciclo de indução, COPDAM1 e COPDAM2, e uma dose durante cada um dos dois ciclos de consolidação de CYM/CYVE (Vide Tabela 19 para mais detalhes).

Tabela 19 Posologia de MabThera® para pacientes pediátricos com linfoma não-Hodgkin

Ciclo	Dia do tratamento	Detalhes da administração
Pr=e-fase (COP)	Sem administração de Tuxyn .	-
Ciclo de indução 1 (COPDAM1)	Dia -2 (corresponde ao dia 6 do período pré-fase) 1ª infusão de Tuxyn .	Durante o 1º ciclo de indução, prednisona é administrada como parte do ciclo de quimioterapia, devendo ser administrada antes de Tuxyn .
	Dia 1 2ª infusão de Tuxyn	Tuxyn será administrado 48 horas depois da primeira infusão.
Ciclo de indução 2 (COPDAM2)	Dia -2 3ª infusão de Tuxyn	No 2º ciclo de indução, prednisona não é administrada no momento da administração de Tuxyn .
	Dia 1 4ª infusão de Tuxyn	Tuxyn será administrado 48 horas depois da terceira infusão.
Ciclo de consolidação 1 (CYM/CYVE)	Dia 1 5ª infusão de Tuxyn	Prednisona não é administrada no momento da administração de Tuxyn .
Ciclo de consolidação 2 (CYM/CYVE)	Dia 1 6ª infusão de Tuxyn	Prednisona não é administrada no momento da administração de Tuxyn .
Ciclo de manutenção 1 (M1)	Dias 25 a 28 do ciclo de consolidação 2 (CYVE) Sem administração de Tuxyn	Tem início quando as contagens periféricas tiverem se recuperado do ciclo de consolidação 2 CYVE) com CAN $> 1,0 \times 10^9/L$ e plaquetas

		> 100 x 109/L
Ciclo de manutenção 2 (M2)	Dia 28 do ciclo de manutenção 1 (M1) Sem administração de Tuxyn	-
CAN = Contagem Absoluta de Neutrófilos; COP = Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona; COPDAM = Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisolona, Doxorubicina, Metotrexato; CYM = Citarabina (Aracitina, Ara-C), Metotrexato; CYVE = Citarabina (Aracitina, Ara-C), etoposídeo (VP16).		

Granulomatose com poliangiite (GPA) e poliangiite microscópica (PAM) Indução da remissão

A dose recomendada de **Tuxyn** para a terapia de indução de remissão em pacientes pediátricos com GPA ou PAM ativas e graves é de 375 mg/m² de superfície corpórea, administrada como infusão intravenosa, uma vez por semana, por quatro semanas (vide item “Velocidade de infusão”).

A segurança e a eficácia de **Tuxyn** em pacientes pediátricos (de ≥ 2 até < 18 anos de idade) não foram estabelecidas em outras indicações além de GPA ou PAM ativas e graves.

Tuxyn não deve ser utilizado em pacientes pediátricos com menos de 2 anos de idade com GPA ou PAM ativas e graves, pois existe a possibilidade de uma resposta imune inadequada às vacinações infantis contra doenças infecciosas evitáveis por vacinação (por exemplo, sarampo, caxumba, rubéola e poliomielite).

Uso geriátrico

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

Pacientes obesos (apenas para as indicações de LNH, LLC e GPA/PAM)

Pacientes obesos devem ter sua dose de rituximabe calculada com base na sua área de superfície corpórea, e nenhum ajuste de dose de rituximabe adicional é necessário nessa população.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência com linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica em adultos

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança global de rituximabe 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 rituximabe 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 rituximabe 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 rituximabe.

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:

- RRIIs (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”).

Relação em tabela das reações adversas

As frequências de RAMs relatadas com rituximabe isolado ou em combinação com quimioterapia são resumidas na Tabela 20. 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). Dentro de cada frequência por agrupamento, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de seriedade.

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

Tabela 20. RAMs relatadas em estudos clínicos ou durante a vigilância pós-comercialização em pacientes com LNH e LLC tratados com rituximabe em monoterapia/manutenção ou em combinação com quimioterapia.

Classe de Sistemas de órgãos (MedDRA)	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Muito rara	Desconhecida
Infecções e infestações	Infecções bacterianas, infecções virais +bronquite	Sepse, +pneumonia, +infecção febril, +herpeszoster, +infecções do trato respiratório, infecções fúngicas, infecções de etiologia desconhecida, +bronquite aguda, +sinusite, hepatite B ¹		Infecção viral séria ² <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumonia	LEMP	Meningoencefalite enteroviral ^{2,3}
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Neutropenia, leucopenia, +neutropenia febril, +trombocitopenia	Anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	Distúrbios de coagulação, anemia aplástica, anemia hemolítica, linfadenopatia		Aumento temporário dos níveis séricos de IgM ⁴	Neutropenia Tardia ⁴

Distúrbios do sistema imunológico	Reações relacionadas à infusão ⁵ , angioedema	Hipersensibilidade		Anafilaxia	Síndrome de lise tumoral, síndrome de liberação de citocinas ⁵ , doença do soro	Trombocitopenia reversível aguda relacionada à infusão ⁵
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, asodilatação, tontura, ansiedade	Disgeusia		Neuropatia periférica, paralisia dos nervos da face ⁶	Neuropatia craniana, perda de outros sentidos ⁶
Distúrbios oculares		Distúrbio da lacrimação, conjuntivite			Perda grave da visão ⁶	
Distúrbios do ouvido e do labirinto		Zumbido, dor no ouvido				Perda da audição ⁶
Distúrbios cardíacos		+infarto do miocárdio ^{5 e 7} , arritmia, +fibrilação atrial, taquicardia, +distúrbio cardíaco	+insuficiência do ventrículo esquerdo, +taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica, bradicardia	Distúrbios cardíacos graves ^{5 e 7}	Insuficiência cardíaca ^{5 e 7}	
Distúrbios vasculares		Hipertensão, hipotensão ortostática, hipotensão			Vasculite (predominantemente cutânea), vasculite leucocitoclástica	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Broncoespasmo ⁵ , doença respiratória, dor no peito, dispnéia, aumento da tosse, rinite	Asma, bronquiolite obliterante, distúrbio pulmonar, hipóxia	Doença pulmonar intersticial ⁸	Insuficiência respiratória ⁵	Infiltração pulmonar
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	Vômito, diarreia, dor abdominal, disfagia, estomatite, constipação, dispepsia, anorexia, irritação na garganta	Aumento abdominal		Perfuração gastrointestinal ⁸	
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo	Prurido, erupção cutânea, +alopecia	Urticária, sudorese, suores noturnos, +distúrbio cutâneo			Reações cutâneas bolhosas graves, síndrome de Stevens-Johnson,	

					necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) ⁸	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Hipertonia, mialgia, artralgia, dor nas costas, dor no pescoço, dor				
Distúrbios renais e urinários					Insuficiência renal ⁵	
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 ⁵	Dor no local da aplicação			
Investigações	Níveis reduzidos de IgG					

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.

¹ inclui reativação e infecções primárias; frequência com base no regime R-FC em LLC recidivante/refratária.

² vide também seção infecções abaixo.

³ observado durante a vigilância pós-comercialização.

⁴ vide também seção reações adversas hematológicas abaixo.

⁵ vide também seção reações relacionadas à infusão abaixo. Raramente foram relatados casos fatais

⁶ sinais e sintomas de neuropatia craniana. Ocorreram em diversos momentos até vários meses após a conclusão da terapia com rituximabe.

⁷ observadas principalmente em pacientes com condições cardíacas anteriores e/ou quimioterapia cardiotoxica e estiveram associadas principalmente a reações relacionadas à infusão.

⁸ inclui casos fatais.

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 rituximabe em comparação com os braços de controle: hematotoxicidade, infecção neutropênica, infecção do trato urinário, distúrbio dos sentidos, pirexia. Foram relatados sinais e sintomas indicativos de uma reação relacionada à infusão em mais de 50% dos pacientes em estudos clínicos 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 pré-existentes, 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 subsequentes e foi de < 1% dos pacientes no oitavo ciclo de tratamento com rituximabe.

Descrição de reações adversas selecionadas

Infecções

O rituximabe 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 rituximabe nos estudos randomizados. Foram relatadas infecções graves em cerca de 4% dos pacientes tratados com rituximabe em monoterapia. Foram observadas frequências mais altas de infecções no geral, incluindo infecções de grau 3 ou 4, durante o tratamento de manutenção com rituximabe 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 rituximabe. A maioria dos pacientes recebeu rituximabe 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)), enterovírus (meningoencefalite) e vírus da hepatite C (vide item “Advertências e Precauções”). 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 rituximabe em combinação com quimioterapia citotóxica. Em pacientes com LLC recidivante/refratária, a incidência de infecções de hepatite B de grau 3/4 (reativação e infecção primária) foi de 2% em R-FC versus 0% FC. Foi observada progressão de sarcoma de Kaposi em pacientes expostos a rituximabe com sarcoma de Kaposi pré-existente. Esses casos ocorreram em indicações não aprovadas e a maioria dos pacientes era HIV positivo.

Reações adversas hematológicas

Em estudos clínicos com rituximabe 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 rituximabe 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 rituximabe em combinação com quimioterapia, leucopenia de grau 3/4 (R-CHOP 88% versus CHOP 79%, R-FC 23% versus FC 12%), neutropenia (R-CVP 24% versus CVP 14%; R-CHOP 97% versus CHOP 88%, R-FC 30% versus

FC 19% em LLC não tratada anteriormente) e pancitopenia (R-FC 3% versus FC 1% em LLC não tratada anteriormente) foram normalmente relatadas com frequências maiores em comparação com a quimioterapia isolada. No entanto, a maior incidência de neutropenia em pacientes tratados com rituximabe e quimioterapia não esteve associada a uma incidência maior de infecções e infestações em comparação com os pacientes tratados com quimioterapia isolada. Estudos em LLC recidivante/refratária e não tratada anteriormente estabeleceram que em até 25% dos pacientes tratados com R-FC a neutropenia foi prolongada (definida como contagem de neutrófilos permanecendo abaixo de $1 \times 10^9/L$ entre os dias 24 e 42 após a última dose) ou ocorreu com uma manifestação tardia (definida como contagem de neutrófilos abaixo de $1 \times 10^9/L$ após 42 dias desde a última dose em pacientes sem neutropenia prévia prolongada ou que se recuperaram antes do dia 42) após o tratamento com rituximabe mais FC.

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 rituximabe. No estudo de primeira linha em LLC, pacientes com estágio C de Binet apresentaram mais eventos adversos no braço de R-FC do que no braço de FC (R-FC 83% versus FC 71%). No estudo em LLC recidivante/refratária, foi relatada trombocitopenia de grau 3/4 em 11% dos pacientes no grupo de R-FC, em comparação com 9% dos pacientes no grupo de FC. Em estudos com rituximabe 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 rituximabe 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 rituximabe 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 rituximabe em comparação com < 1% na observação. Em estudos que avaliaram rituximabe 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 rituximabe ou estiveram associadas a condições de predisposição, como febre, infecção, infarto agudo do miocárdio ou doença respiratória e cardiovascular pré-existente. Não foi observada diferenças entre os grupos de R-CHOP e CHOP na incidência de outros eventos cardíacos de grau 3 e 4, incluindo insuficiência cardíaca, doença miocárdica e manifestações de doenças arteriais coronarianas. Em LLC, a incidência global de distúrbios cardíacos de grau 3 ou 4 foi baixa tanto no estudo de primeira linha (4% R-FC, 3% FC) quanto no estudo de recidivante/refratária (4%

R-FC, 4% FC).

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. Em LLC, a incidência global de distúrbios do sistema nervoso de grau 3 ou 4 foi baixa tanto no estudo de primeira linha (4% R-FC, 4% FC) quanto no estudo de recidivante/refratária (3% R-FC, 3% FC).

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 rituximabe para tratamento de linfoma não Hodgkin. Na maior parte dos casos, rituximabe foi administrado com quimioterapia.

Níveis de IgG

No estudo clínico que avaliou a terapia de manutenção com rituximabe 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 rituximabe. No grupo de observação, o nível mediano de IgG subsequentemente aumentou para acima do LIN, mas permaneceu constante no grupo de rituximabe. A proporção de pacientes com níveis de IgG abaixo do LIN foi de cerca de 60% no grupo de rituximabe ao longo do período de tratamento de 2 anos, ao passo que diminuiu no grupo de observação (36% após 2 anos).

Foi observada uma pequena quantidade de casos espontâneos e na literatura de hipogamaglobulinemia em pacientes pediátricos tratados com rituximabe, em alguns casos graves e com necessidade de terapia de reposição de imunoglobulina de longo prazo. São desconhecidas as consequências da depleção de células B de longo prazo em pacientes pediátricos.

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 – rituximabe em monoterapia

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 rituximabe foi semelhante ao percentual de pacientes que relataram RAMs na exposição inicial (RAMs de qualquer grau e de grau 3/4).

Subpopulações de pacientes – rituximabe em terapia de combinação

Idosos (≥ 65 anos)

A incidência de eventos adversos do sangue e linfáticos de grau 3/4 foi maior em pacientes idosos em comparação com pacientes mais novos (< 65 anos), com LLC não tratada anteriormente ou recidivante/refratária.

Experiência com pacientes pediátricos com LDGCB/LB/LAB/BLL

Resumo do perfil de segurança

Um estudo multicêntrico, aberto, randomizado de quimioterapia para linfoma maligno de células B (LMB) com ou sem rituximabe foi conduzido em pacientes pediátricos (com idade ≥ 6 meses a < 18 anos) com LDGCB/LB/LAB/BLL CD20 positivo em estágio avançado não tratado anteriormente.

Um total de 309 pacientes pediátricos receberam rituximabe e foram incluídos na população da análise de segurança. Pacientes pediátricos foram randomizados para o braço de quimioterapia para LMB com rituximabe, ou incluídos na parte de braço único do estudo, receberam rituximabe a uma dose de 375 mg/m² de SAC, totalizando seis infusões IV do medicamento (duas durante cada um dos dois ciclos de indução e uma durante cada um dos dois ciclos de consolidação do regime de LMB).

O perfil de segurança de rituximabe em pacientes pediátricos (com idade ≥ 6 meses a < 18 anos) com LDGCB/LB/LAB/BLL CD20 positivo em estágio avançado anteriormente não tratado foi, de modo geral, consistente, em relação ao tipo, natureza e gravidade, com o perfil de segurança conhecido em pacientes adultos com LNH e LLC. No entanto, a adição de rituximabe à quimioterapia resultou em um risco elevado de determinados eventos, incluindo infecções (incluindo sepse), em comparação com a quimioterapia isolada.

Tabela 21 – Reações adversas Grau 3 ou maiores ($\geq 10\%$) em pacientes pediátricos tratados com

Tuxyn em combinação com quimioterapia ou quimioterapia isolada

Reação Adversa	Tuxyn + Quimioterapia N=162 (%)	Quimioterapia N=153 (%)
Distúrbios do sangue e sistema linfático		
Neutropenia febril	93	91
Distúrbios gastrintestinais		
Estomatite	80	75
Enterite	24	16
Investigações		
Aumento na alanina aminotransferase (ALT)	19	14
Aumento na aspartato aminotransferase (AST)	11	7
Infecções e infestaçõesSeps	18*	13*
Infecções relacionadas ao uso de dispositivo	13	12
Infecção pulmonar	12	9
Distúrbios do metabolismo e nutrição		
Hipocalcemia	16	13
Diminuição no apetite	11	5

* Incluindo reação adversa fatal.

Experiência de artrite reumatoide

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança global de rituximabe em artrite reumatoide tem como base os dados de pacientes provenientes de estudos clínicos e da vigilância pós-comercialização.

O perfil de segurança de rituximabe em pacientes com artrite reumatoide (AR) moderada a grave é resumido nas seções abaixo. Em estudos clínicos, mais de 3.100 pacientes receberam pelo menos um ciclo de tratamento e foram acompanhados por períodos que variaram de 6 meses a mais de 5 anos. Aproximadamente 2.400 pacientes receberam dois ou mais ciclos de tratamento, com mais de 1.000 recebendo 5 ou mais ciclos. As informações de segurança coletadas durante a experiência pós-comercialização refletem o perfil esperado de reações adversas, conforme observado em estudos clínicos com rituximabe (vide item “Advertências e Precauções”).

Os pacientes receberam 2 x 1.000 mg de rituximabe separados por um intervalo de duas semanas, além de metotrexato (10 – 25 mg/semana). As infusões de rituximabe foram administradas após

uma infusão intravenosa de 100 mg de metilprednisolona. Os pacientes também receberam tratamento com prednisona oral por 15 dias.

Relação em tabela das reações adversas

As reações adversas são listadas na Tabela 22. 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). Dentro de cada agrupamento de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de seriedade. As reações adversas mais frequentes consideradas relacionadas à administração de rituximabe foram RRIIs. A incidência global de RRIIs em estudos clínicos foi de 23% com a primeira infusão e diminuiu com infusões subsequentes. RRIIs sérias foram incomuns (0,5% dos pacientes) e foram predominantemente observadas durante o ciclo inicial. Além das reações adversas observadas em estudos clínicos em AR com rituximabe, foram relatadas leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) (vide item “Advertências e Precauções”) e reação semelhante à doença do soro durante a experiência pós-comercialização.

Tabela 22. Resumo das reações adversas ao medicamento relatadas em estudos clínicos ou durante a vigilância pós-comercialização que ocorreram em pacientes com artrite reumatoide que receberam rituximabe.

Classe de Sistemas de Órgãos MedDRA	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Muito rara	Desconhecida
Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório superior, infecções do trato urinário	Bronquite, sinusite, gastroenterite, pé-de-atleta			LEMP, reativação de hepatite B	Infecção viral séria ¹ , meningoencefalite enteroviral ²
Distúrbios do sangue e do sistema linfático		Neutropenia ³		Neutropenia tardia ⁴	Reação semelhante à doença do soro	
Distúrbios do sistema imunológico	⁵ Reações relacionadas à infusão		⁵ Reações			

Distúrbios gerais e condições no local de administração	(hipertensão, náusea, erupção cutânea, pirexia, prurido, urticária, irritação na garganta, rubor quente, hipotensão, rinite, tremores, taquicardia, fadiga, dor orofaríngea, edema periférico, eritema)		Relacionadas à infusão (edema generalizado, broncoespasmo, sibilos, edema na laringe, edema angioneurótico, prurido generalizado, anafilaxia, reação anafilactóide)			
Distúrbios do metabolismo e da nutrição		Hipercolesterolemia				
Distúrbios psiquiátricos		Depressão, ansiedade				
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Parestesia, enxaqueca, tontura, ciática				
Distúrbios cardíacos				Angina pectoris, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio	Flutter atrial	
Distúrbios gastrintestinais		Dispepsia, diarreia, refluxo gastroesofágico, úlcera oral, dor abdominal superior				
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo		Alopecia			Necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson ⁷	

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Artralgia/dor musculoesquelética, osteoartrite, bursite				
Investigações	Níveis reduzidos de IgM ⁶	Níveis reduzidos de IgG ⁶				
¹ Vide também seção infecções abaixo ² Observados durante a vigilância pós-comercialização ³ Categoria de frequência derivada a partir de valores laboratoriais coletados como parte do monitoramento laboratorial de rotina em estudos clínicos ⁴ Categoria de frequência derivada a partir de dados pós-comercialização ⁵ Reações que ocorreram durante a infusão ou em até 24 horas depois. Vide também reações relacionadas à infusão abaixo. Podem ocorrer RRI's em decorrência de hipersensibilidade e/ou do mecanismo de ação. ⁶ Inclui observações coletadas como parte do monitoramento laboratorial de rotina ⁷ Inclui casos fatais						

Múltiplos ciclos

Múltiplos ciclos de tratamento foram associados a um perfil de RAM semelhante ao observado após a primeira exposição. A taxa de todas as RAMs após a primeira exposição a rituximabe foi mais alta durante os 6 primeiros meses e declinou daí em diante. Isso se deu em grande parte devido às RRI's (mais frequentes durante o primeiro ciclo de tratamento), a exacerbação de AR e a infecções, todas as quais foram mais frequentes nos 6 primeiros meses de tratamento.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações relacionadas à infusão

As RAMs mais frequentes após a administração de rituximabe em estudos clínicos foram RRI's (consulte a Tabela 22). Dentre os 3.189 pacientes tratados com rituximabe, 1.135 (36%) apresentaram pelo menos uma RRI, com 733/3.189 (23%) dos pacientes apresentando uma RRI após a primeira infusão da primeira exposição a rituximabe. A incidência de RRI's declinou com as infusões subsequentes. Em estudos clínicos, menos de 1% (17/3.189) dos pacientes apresentou uma RRI séria. Não houve RRI's de grau 4 CTC nem mortes decorrentes de RRI's nos estudos clínicos. A proporção de eventos de grau 3 CTC e de RRI's que levaram à descontinuação se reduziu a cada ciclo e foram raros a partir do ciclo 3. A pré-medicação com glicocorticoide intravenoso reduziu significativamente a incidência e gravidade das RRI's (vide itens "Posologia e Modo de Usar" e "Advertências e Precauções"). Foram relatadas RRI's graves com resultados fatais no contexto pós-comercialização.

Em um estudo desenvolvido para avaliar a segurança de uma infusão mais rápida de rituximabe em pacientes com artrite reumatoide, foi permitido a pacientes com AR ativa moderada a grave, que não apresentaram uma RRI séria durante ou 24 horas após sua primeira infusão estudada, receber uma infusão intravenosa de 2 horas de rituximabe. Pacientes com histórico de uma reação séria à infusão de uma terapia com agente biológico para AR foram excluídos da inclusão. A incidência, os tipos e a gravidade das RRI's foram consistentes com os observados historicamente. Não foram observadas RRI's sérias.

Infecções

A taxa global de infecção relatada nos estudos clínicos foi de aproximadamente 94 por 100 pacientes-ano em pacientes tratados com rituximabe. As infecções foram predominantemente leves a moderadas e consistiram em sua maior parte em infecções do trato respiratório superior e infecções do trato urinário. A incidência de infecções sérias ou que precisaram de antibióticos IV foi de aproximadamente 4 por 100 pacientes-ano. A taxa de infecções sérias não apresentou um aumento significativo após múltiplos ciclos de rituximabe. Foram relatadas infecções do trato respiratório inferior (incluindo pneumonia) durante estudos clínicos, com uma incidência semelhante nos braços de rituximabe em comparação com os braços de controle.

No cenário pós-comercialização foram relatadas infecções virais sérias em pacientes com AR tratados com rituximabe.

Foram relatados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva com resultados fatais após a utilização de rituximabe para o tratamento de doenças autoimunes. Estas incluem artrite reumatoide e doenças autoimunes sem indicação na bula, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e vasculite.

Em pacientes com linfoma não Hodgkin que receberam rituximabe em combinação com quimioterapia citotóxica, foram relatados casos de reativação de hepatite B (vide linfoma não Hodgkin). Também foi relatada muito raramente reativação de infecção por hepatite B em pacientes com AR que receberam rituximabe (vide item “Advertências e Precauções”).

Reações adversas cardiovasculares

Foram relatadas reações cardíacas sérias a uma taxa de 1,3 por 100 pacientes-ano nos pacientes tratados com rituximabe, em comparação com 1,3 por 100 pacientes-ano em pacientes tratados com placebo. As proporções de pacientes que apresentaram reações cardíacas (todas ou sérias) não aumentaram ao longo de múltiplos ciclos.

Eventos neurológicos

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.

Neutropenia

Foram observados eventos de neutropenia com o tratamento com rituximabe, a maioria dos quais foram temporários e de gravidade leve ou moderada. A neutropenia pode ocorrer vários meses após a administração de rituximabe (vide item “Advertências e Precauções”). Em períodos com controle por placebo de estudos clínicos, 0,94% (13/1.382) dos pacientes tratados com rituximabe e 0,27% (2/731) dos pacientes com placebo desenvolveram neutropenia grave.

Raramente foram relatados eventos neutropênicos, incluindo neutropenia grave persistente e de manifestação tardia no contexto pós-comercialização, alguns dos quais foram associados a infecções fatais.

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.

Alterações laboratoriais

Foi observada hipogamaglobulinemia (IgG ou IgM abaixo do limite inferior da normalidade) em pacientes com AR tratados com rituximabe. Não houve aumento da taxa de infecções globais ou infecções sérias após o desenvolvimento de IgG ou IgM baixa (vide item “Advertências e Precauções”).

Foi observada uma pequena quantidade de casos espontâneos e na literatura de hipogamaglobulinemia em pacientes pediátricos tratados com rituximabe, em alguns casos grave e com necessidade de terapia de reposição de imunoglobulina de longo prazo. São desconhecidas as consequências da depleção de células B de longo prazo em pacientes pediátricos.

Experiência de granulomatose com poliangiite (GPA) e poliangiite microscópica (PAM) Indução da remissão em adultos (Estudo 1 de GPA/PAM)

No estudo 1 de GPA/PAM, noventa e nove pacientes adultos foram tratados para indução da remissão de GPA e PAM com rituximabe (375 mg/m², uma vez por semana por 4 semanas) e glicocorticoides (vide item “Características Farmacológicas” – subitem “Farmacocinética”).

Relação em tabela das reações adversas

As RAMs relacionadas na Tabela 23 foram todos eventos adversos que ocorreram com uma incidência $\geq 5\%$ no grupo com rituximabe e com uma frequência mais elevada do que o grupo comparador.

Tabela 23. Reações adversas que ocorreram em 6 meses em $\geq 5\%$ dos pacientes adultos que receberam rituximabe no Estudo 1 de GPA/PAM (rituximabe n=99, em frequência maior que o grupo comparador) ou durante a vigilância pós-comercialização. MedDRA Sistema de Órgãos Evento adverso (Frequência).

MedDRA Sistema de Órgãos Evento adverso	Frequência
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	
Trombocitopenia	7%
Distúrbios gastrintestinais	
Diarreia	18%
Dispepsia	6%
Constipação	5%
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Edema periférico	16%
Distúrbios do sistema imunológico	
Síndrome de liberação de citocinas	5%
Infecções e infestações	
Infecção do trato urinário	7%
Bronquite	5%
Herpes zoster	5%
Nasofaringite	5%

Infecção viral séria ^{1,2}	Desconhecida
Meningoencefalite enteroviral ¹	Desconhecida
Investigações	
Hemoglobina reduzida	6%
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	
Hipercalcemia	5%
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Espasmos musculares	18%
Artralgia	15%
Dor nas costas	10%
Fraqueza muscular	5%
Dor musculoesquelética	5%
Dor nas extremidades	5%
Distúrbios do sistema nervoso	
Tontura	10%
Tremores	10%
Distúrbios psiquiátricos	
Insônia	14%
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Tosse	12%
Dispneia	11%
Epistaxe	11%
Congestão nasal	6%
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo	
Acne	7%
Distúrbios vasculares	
Hipertensão	12%
Rubor	5%

¹Observada durante a vigilância pós-comercialização.

²Vide também a seção “Infecções” abaixo.

Terapia de manutenção em adultos (Estudo 2 de GPA/PAM)

No Estudo 2 de GPA/PAM, um total de 57 pacientes com GPA e PAM ativas graves, em remissão da doença, foram tratados com rituximabe para a manutenção da remissão (vide item “Características Farmacológicas – Farmacocinética”).

Tabela 24. Reações adversas ao medicamento que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes que receberam rituximabe no Estudo 2 de GPA/PAM (rituximabe n=57), com uma frequência maior que o grupo comparador ou durante a vigilância pós-comercialização. MedDRA Sistema de Órgãos Reação adversa (Frequência).

MedDRA Sistema de Órgãos Reação adversa	Frequência
Infecções e infestações	
Bronquite	14%
Rinite	5%
Infecção viral séria ^{1,2}	Desconhecida
Meningoencefalite enteroviral ¹	Desconhecida
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Pirexia	9%
Sintoma semelhante à influenza	5%

Edema periférico	5%
Distúrbios gastrintestinais	
Diarreia	7%
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Dispneia	9%
Lesões, envenenamento e complicações de procedimentos	
Reações relacionadas à infusão ³	12%
¹ Observada durante a vigilância pós-comercialização. ² Vide também a seção “Infecções” abaixo. ³ Detalhes sobre as reações relacionadas à infusão são fornecidos na seção reações adversas ao medicamento selecionadas	

O perfil de segurança global foi consistente com o perfil de segurança bem estabelecido para rituximabe em indicações autoimunes aprovadas, incluindo GPA/PAM. No geral, 4% dos pacientes no braço de rituximabe apresentaram eventos adversos que levaram à interrupção do tratamento. A maioria dos eventos adversos no braço de rituximabe foi de intensidade leve ou moderada. Nenhum paciente no braço de rituximabe teve eventos adversos fatais. Os eventos mais comumente relatados como RAMs foram reações relacionadas à infusão e infecções.

Acompanhamento de longo prazo (Estudo 3 de GPA/PAM)

Em um estudo de segurança observacional de longo prazo, 97 pacientes com GPA/PAM receberam tratamento com rituximabe (média de 8 infusões [intervalo de 1 – 28 infusões]) por até 4 anos, conforme prática padrão e à critério médico. O perfil de segurança global foi consistente com o perfil de segurança bem estabelecido de rituximabe em AR e GPA/PAM e não foram notificadas novas reações adversas ao medicamento.

População pediátrica

Um estudo aberto de braço único foi conduzido em 25 pacientes pediátricos com GPA ou PAM ativas e graves.

O período total do estudo consistiu em uma fase de indução de remissão de 6 meses e de acompanhamento com mínimo de 18 meses, até 4,5 anos em geral. Durante a fase de acompanhamento, o rituximabe foi administrado a critério do investigador (17 de 25 pacientes receberam tratamento adicional com rituximabe). O tratamento concomitante com outra terapia imunossupressora foi permitido (vide item “Resultados de Eficácia”).

Todas as reações adversas identificadas foram consideradas como todos os eventos adversos que ocorreram com uma incidência $\geq 10\%$. Estas incluíram: infecções (17 pacientes [68%] na fase de indução da remissão; 23 pacientes [92%] no período total do estudo), RRI (15 pacientes [60%] na fase de indução da remissão; 17 pacientes [68%] no período total do estudo) e náusea (4 pacientes [16%] na fase de indução da remissão; 5 pacientes [20%] no período total do estudo). Durante o período total do estudo, o perfil de segurança do rituximabe foi consistente com o relatado durante a fase de indução da remissão.

O perfil de segurança do rituximabe em pacientes pediátricos com GPA ou PAM foi consistente em tipo, natureza e gravidade com o perfil de segurança conhecido em pacientes adultos com doenças autoimunes aprovadas, incluindo GPA ou PAM em adultos.

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações relacionadas à infusão

No estudo 1 de GPA/PAM (estudo de indução de remissão em adultos) as RRI foram definidas como eventos adversos que ocorreram dentro de 24 horas de uma infusão e que foram considerados relacionados à infusão pelos investigadores na população de segurança. Dos noventa e nove pacientes tratados com rituximabe, 12 (12%) apresentaram pelo menos uma RRI. Todas as RRI foram de grau 1 ou 2 CTC. As RRI mais comuns incluíram síndrome de liberação de citocinas, rubor, irritação na garganta e tremores. O rituximabe foi administrado em combinação com glicocorticoides intravenosos que podem reduzir a incidência e a gravidade desses eventos.

No estudo 2 de GPA/PAM (estudo de terapia de manutenção), 7/57 (12%) pacientes no braço de rituximabe apresentaram pelo menos uma reação relacionada à infusão. A incidência de sintomas de RRI foi maior durante ou após a primeira infusão (9%) e diminuiu com infusões subsequentes (< 4%). Todos os sintomas de RRI foram leves ou moderados e a maioria deles foi relatada através das classes de sistemas de órgãos como distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino e distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo. No estudo clínico em pacientes pediátricos com GPA ou PAM, as RRI notificadas foram predominantemente observadas na primeira perfusão (8 pacientes [32%]) e diminuíram com o número de infusões de rituximabe (20% com a segunda infusão, 12% com a terceira infusão e 8% com a quarta infusão). Os sintomas mais comuns nas RRI relatados durante a indução da fase de remissão foram: cefaleia, erupção cutânea, rinorreia e pirexia (8%, para cada sintoma). Os sintomas observados nas RRI foram semelhantes aos conhecidos em doentes adultos com GPA ou PAM tratados com rituximabe. A maioria das RRI foram de Grau 1 e Grau 2, houve duas IRRs de Grau 3 não graves, e nenhuma RRI de Grau 4 ou 5 foi relatada. Uma IRR grave Grau 2 (edema generalizado que se resolveu com o tratamento) foi notificada em um paciente (vide item “Advertências e Precauções”).

Infecções

No estudo 1 de GPA/PAM, (estudo clínico de indução da remissão, que incluiu 99 pacientes adultos com GPA e PAM grave tratados com rituximabe), a taxa global de infecções foi de aproximadamente 237 por 100 pacientes-ano (IC de 95% 197 - 285) no desfecho primário de 6 meses. As infecções foram predominantemente leves a moderadas e consistiram em sua maior parte em infecções do trato respiratório superior, herpes zóster e infecções do trato urinário. A taxa de infecções sérias foi de aproximadamente 25 por 100 pacientes-ano. A infecção séria relatada com maior frequência no grupo de rituximabe foi pneumonia, com uma frequência de 4%. No estudo 2 de GPA/PAM, 30/57 (53%) dos pacientes no braço de rituximabe tiveram infecções. A incidência de infecções de todos os graus foi semelhante entre os braços. As infecções foram predominantemente leves a moderadas. As infecções mais comuns no braço de rituximabe incluíram infecções do trato respiratório superior, gastroenterite, infecções do trato urinário e herpes zóster. A incidência de infecções sérias foi semelhante em ambos os braços (aproximadamente 12%). A infecção séria mais frequentemente notificada no grupo de rituximabe foi bronquite leve ou moderada.

No estudo clínico que avaliou GPA e PAM grave, em pacientes pediátricos, 91% das infecções reportadas eram não graves e 90% brandas a moderadas. As infecções mais comuns na fase

geral foram: infecções do trato respiratório superior (48%), influenza (24%), conjuntivite (20%), nasofaringite (20%), infecções do trato respiratório inferior (16%), sinusite (16%), infecções virais do trato respiratório superior (16%), infecções de ouvido (12%), gastroenterite (12%), faringite (12%), infecção do trato urinário (12%). Infecções graves foram relatadas em 7 pacientes (28%) e incluíram: influenza (2 pacientes [8%]) e infecção do trato respiratório inferior 2 pacientes [8%]) como os eventos mais frequentemente relatados.

No cenário pós-comercialização, foram relatadas infecções virais sérias em pacientes com GPA/PAM tratados com rituximabe.

Malignidades

No estudo 1 de GPA/PAM, a incidência de malignidades em pacientes adultos tratados com rituximabe no estudo clínico de GPA e PAM foi de 2,00 por 100 pacientes-ano na data de fechamento comum do estudo (quando o paciente final concluiu o período de acompanhamento). Com base nas proporções padronizadas de incidência, a incidência de malignidades parece ser semelhante à relatada anteriormente em pacientes com vasculite associada a ANCA.

No estudo clínico pediátrico, não foram relatadas neoplasias malignas no período de acompanhamento de até 54 meses.

Reações adversas cardiovasculares

No estudo 1 de GPA/PAM, ocorreram eventos cardíacos a uma taxa de aproximadamente 273 por 100 pacientes-ano (IC de 95% 149 - 470) no desfecho primário de 6 meses. A taxa de eventos cardíacos sérios foi de 2,1 por 100 pacientes-ano (IC de 95% 3 - 15).

Os eventos relatados com maior frequência foram taquicardia (4%) e fibrilação atrial (3%) (vide item “Advertências e Precauções”).

Eventos neurológicos

Foram relatados casos de síndrome da encefalopatia posterior reversível (SEPR) / síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR) em condições autoimunes. 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.

Reativação de hepatite B

Foi relatado um pequeno número de casos de reativação de hepatite B, alguns com resultados fatais, em pacientes com granulomatose com poliangiite e poliangiite microscópica recebendo rituximabe no contexto pós-comercialização.

Hipogamaglobulinemia

Foi observada hipogamaglobulinemia (IgA, IgG ou IgM abaixo do limite inferior da normalidade) em pacientes adultos e pediátricos com GPA e PAM tratados com rituximabe.

No estudo 1 de GPA/PAM, em 6 meses, no grupo com rituximabe, 27%, 58% e 51% dos pacientes com níveis normais de imunoglobulina no período basal apresentavam níveis baixos de IgA, IgG e IgM, respectivamente, em comparação com 25%, 50% e 46% no grupo com ciclofosfamida.

No estudo clínico 2 de GPA/PAM, não foram observadas diferenças clinicamente significativas entre os dois braços de tratamento ou reduções nos níveis totais de imunoglobulina IgG, IgM ou IgA ao longo do estudo. Em 6 meses, no estudo controlado ativo, randomizado, duplo-cego, multicêntrico e de não inferioridade conduzido em pacientes adultos, no grupo com rituximabe, 27%, 58% e 51% dos pacientes com níveis normais de imunoglobulina no período basal apresentavam níveis baixos de IgA, IgG e IgM, respectivamente, em comparação com 25%, 50% e 46% no grupo com ciclofosfamida. Não houve aumento da taxa de infecções globais ou infecções sérias em pacientes com valores baixos de IgA, IgG ou IgM.

No estudo clínico pediátrico, durante o período total do estudo, 3/25 (12%) pacientes relataram um evento de hipogamaglobulinemia, 18 pacientes (72%) tinham prolongados (definido como níveis de Ig abaixo do limite inferior do normal por pelo menos 4 meses) níveis baixos de IgG (dos quais 15 pacientes também tinham IgM baixa prolongada). Três pacientes receberam tratamento com imunoglobulina intravenosa (IV- IG). Não houve associação entre a baixa prolongada de IgG e IgM e um risco aumentado de infecção grave. As consequências da depleção de células B a longo prazo em pacientes pediátricos são desconhecidas.

Neutropenia

No estudo 1 de GPA/PAM, 24% dos pacientes no grupo de rituximabe (ciclo único) e 23% dos pacientes no grupo de ciclofosfamida desenvolveram neutropenia de grau 3 ou maior CTC. A neutropenia não esteve associada a um aumento observado de infecções sérias nos pacientes tratados com rituximabe.

No estudo 2 de GPA/PAM, a incidência de neutropenia de todos os graus foi de 0% em pacientes tratados com rituximabe versus 5% para pacientes tratados com azatioprina.

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.

Experiência de pênfigo vulgar

Resumo do perfil de segurança no estudo 1 de PV (ML22196) e estudo 2 de PV (WA29330)

O perfil de segurança de rituximabe em combinação com glicocorticoides em baixa dose e a curto prazo no tratamento de pacientes com pênfigo vulgar foi avaliado em um estudo de fase 3, randomizado, controlado, multicêntrico, aberto, em pacientes com pênfigo, que incluiu 38 pacientes com pênfigo vulgar (PV) randomizados para o grupo rituximabe (Estudo 1 de PV). Os pacientes randomizados para o grupo rituximabe receberam uma dose inicial de 1.000 mg IV no dia 1 do estudo e uma segunda dose de 1.000 mg IV no dia 15 do estudo. Foram administradas doses de manutenção de 500 mg IV aos 12 e 18 meses. Os pacientes puderam receber 1.000 mg IV no momento de recidiva (vide item “Resultados de Eficácia”).

No Estudo 2 de PV, um estudo randomizado, duplo-cego, duplo mascarado, com comparador ativo e multicêntrico que avaliou a eficácia e a segurança de MabThera® em comparação com micofenolato de mofetila (MMF) em pacientes com PV moderada a grave com necessidade de corticosteroides orais, 67 pacientes com PV receberam tratamento com MabThera® (dose inicial de 1000 mg IV no Dia 1 do Estudo e uma segunda dose de 1000 mg IV no Dia 15 do Estudo repetida nas Semanas 24 e 26) por até 52 semanas (vide item “Resultados de Eficácia”). O perfil de segurança de rituximabe na PV foi consistente com o perfil de segurança estabelecido em outras indicações autoimunes aprovadas.

Relação em tabela das reações adversas para os estudos 1 e 2 de PV

As reações adversas ao medicamento dos estudos 1 e 2 de PV são apresentadas na Tabela 25. No estudo 1 de PV foram definidos como eventos adversos que ocorreram a uma taxa $\geq 5\%$ entre os pacientes com PV tratados com rituximabe, com uma diferença absoluta de $\geq 2\%$ na incidência entre o grupo tratado com rituximabe e o grupo prednisona até o mês 24. Nenhum paciente foi retirado do tratamento devido à RAM no estudo 1. No estudo 2 de PV, as reações adversas ao medicamento foram definidas como eventos adversos que ocorreram a uma taxa $\geq 5\%$ dos pacientes no braço tratado com MabThera® e consideradas relacionadas.

Tabela 25. Reações adversas ao medicamento em pacientes com pênfigo vulgar tratados com rituximabe no estudo 1 de PV até 24 meses e no estudo 2 de PV até 52 semanas ou durante a vigilância pós-comercialização.

Classe de Sistemas de Órgãos (MedDRA)	Muito comum	Comum	Desconhecida
Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório superior	Infecção pelo herpes-vírus Herpes-zoster Herpes oral Conjuntivite Nasofaringite Candidíase oral Infecção do trato urinário	Infecção viral séria ^{1,2} meningoencefa lite enteroviral ¹
Neoplasmas Benignas, Malignas e Não Especificadas (incluindo cistos e pólipos)		Papiloma cutâneo	
Transtornos psiquiátricos	Transtorno depressivo persistente	Depressão maior Irritabilidade	
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Tontura	
Distúrbios cardíacos		Taquicardia	
Distúrbios gastrointestinais		Dor abdominal superior	
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Alopecia	Prurido Urticária Distúrbio de pele	

Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseos		Dor musculoesquelética Artralgia Dor nas costas	
Distúrbios gerais e condições no local da administração		Fadiga Astenia Pirexia	
Lesão, Intoxicação e Complicações do Procedimento	Reações relacionadas à infusão ³		

¹ Observada durante a vigilância pós-comercialização.

² Vide também a seção “Infecções” abaixo.

³ As reações relacionadas à infusão no Estudo 1 de PV incluíam sintomas coletados na visita programada seguinte após cada infusão e eventos adversos que ocorreram no dia da infusão ou um dia após a infusão. Os sintomas de reação relacionada à infusão/Termos Preferenciais mais comuns no Estudo 1 de PV incluíam cefaleias, calafrios, hipertensão arterial, náusea, astenia e dor.

Os sintomas de reação relacionada à infusão/Termos Preferenciais mais comuns no Estudo 2 de PV foram dispnéia, eritema, hiperidrose, rubor/fogacho, hipotensão/pressão arterial baixa e erupção cutânea/erupção cutânea prurítica.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações relacionadas à infusão

No estudo 1 de PV, reações relacionadas à infusão foram comuns (58%). Quase todas as reações relacionadas à infusão foram leves a moderadas. A proporção de pacientes que apresentaram uma reação relacionada à infusão foi de 29% (11 pacientes), 40% (15 pacientes), 13% (5 pacientes) e 10% (4 pacientes) após a primeira, segunda, terceira e quarta infusões, respectivamente. Nenhum paciente foi retirado do tratamento devido às reações relacionadas à infusão. Os sintomas das reações relacionadas à infusão foram semelhantes em tipo e gravidade àqueles observados em pacientes com AR e GPA/PAM.

No Estudo 2 de PV, RRI ocorreram principalmente na primeira infusão e a frequência das RRI diminuiu com as infusões seguintes: 17,9%, 4,5%, 3% e 3% dos pacientes apresentaram RRI na primeira, na segunda, na terceira e na quarta infusão, respectivamente. Em 11/15 pacientes que apresentaram pelo menos uma RRI, as RRI eram de Grau 1 ou 2. Em 4/15 pacientes, RRI de Grau ≥ 3 foram relatadas e levaram à descontinuação do tratamento com MabThera[®]; três dos quatro pacientes apresentaram RRI graves (de risco à vida). RRI graves ocorreram na primeira (2 pacientes) ou segunda (1 paciente) infusão e se resolveram com tratamento sintomático.

Infecções

No estudo 1 de PV, 14 pacientes (37%) no grupo de rituximabe apresentaram infecções relacionadas ao tratamento, em comparação com 15 pacientes (42%) no grupo de prednisona de dose padrão. As infecções mais comuns no grupo de rituximabe foram infecções por herpes simplex e zóster, bronquite, infecção do trato urinário, infecção fúngica e conjuntivite. Três pacientes (8%) no grupo de rituximabe apresentaram um total de 5 infecções graves (pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, trombose infecciosa, discite intervertebral, infecção pulmonar, seps por *Staphylococcus*) e um paciente (3%) no grupo de prednisona em dose padrão apresentou uma infecção grave (pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*).

No Estudo 2 de PV, 42 pacientes (62,7%) no braço tratado com MabThera[®] apresentaram

infecções. As infecções mais comuns no grupo tratado com MabThera[®] foram infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, candidíase oral e infecção do trato urinário. Seis pacientes (9%) no braço tratado com MabThera[®] apresentaram infecções graves.

Alterações laboratoriais

No Estudo 2 de PV, no braço tratado com MabThera[®], diminuições transitórias na contagem de linfócitos, causadas por diminuições nas populações de células T periféricas, e uma diminuição transitória no nível de fósforo foram observadas muito frequentemente após a infusão. Essas diminuições foram consideradas induzidas pela infusão pré-medicação de metilprednisolona IV. **No Estudo 2 de PV, baixos níveis de IgG foram observados frequentemente e baixos níveis de IgM foram observados muito frequentemente; no entanto, não havia evidências de aumento no risco de infecções graves após o desenvolvimento de baixos níveis de IgG ou IgM.** 42 pacientes (62,7%) no grupo de rituximabe apresentaram infecções. As infecções mais comuns no grupo rituximabe foram infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, candidíase oral e infecção do trato urinário. 6 pacientes (9%) no grupo de rituximabe apresentaram infecções graves. No cenário pós-comercialização, foram relatadas infecções virais sérias em pacientes com PV tratados com rituximabe.

Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova indicação terapêutica 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 VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.4531.0005

Produzido por:

Lek Pharmaceuticals d.d.

Ljubljana - Eslovênia

Registrado por:

Bionovis S.A. – Companhia Brasileira de Biotecnologia Farmacêutica.

Alameda Itajubá 388, Joapiranga, Valinhos, São Paulo.

CNPJ: 12.320.079/0001-17

SAC: 0800-388-5000

sac@bionovis.com.br

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 15/07/2026.



Histórico de Alteração da Bula

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
13/03/2026	0247907260	10463 – PROTUDO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12.	-	-	-	-	Todos os itens	VP/VPS	10 mg/mL Solução para diluição para infusão, 2 ou 3 frascos de 10 mL (100 mg/10 mL), e 1 ou 2 frascos de 50 mL (500 mg/50 mL).
15/07/2026	-	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	I-IDENTIFICAÇÃO DO MEICAMENTO 1.PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	10 mg/mL Solução para diluição para infusão, 2 ou 3 frascos de 10 mL (100 mg/10 mL), e 1 ou 2 frascos de 50 mL (500 mg/50 mL).