

Ruxience®
rituximabe

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Ruxience®

Nome genérico: rituximabe

APRESENTAÇÕES

Ruxience® solução para diluição para infusão em embalagens contendo 1 frasco-ampola com 10 mL (100 mg/10 mL) ou 1 frasco-ampola com 50 mL (500 mg/50 mL).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

COMPOSIÇÃO

Ruxience® 100 mg concentrado para solução para infusão

Cada mL contém 10 mg de rituximabe.

Cada frasco-ampola de Ruxience® com 10 mL contém 100 mg de rituximabe.

Ruxience® 500 mg concentrado para solução para infusão

Cada mL contém 10 mg de rituximabe.

Cada frasco-ampola de Ruxience® com 50 mL contém 500 mg de rituximabe.

Excipientes: L-histidina, cloridrato de L-histidina monoidratada, EDTA, polissorbato 80, sacarose, água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

As informações disponíveis nesta bula aplicam-se exclusivamente a Ruxience® (via intravenosa).

1. INDICAÇÕES

Ruxience® é indicado para o tratamento de:

Linfoma não Hodgkin

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

Artrite reumatoide

Ruxience® 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

Ruxience® 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 poliangiite (Granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica (PAM)

Ruxience® em combinação com glicocorticoides é indicado para o tratamento das seguintes vasculites ativas graves: granulomatose com poliangiite (GPA, conhecida também como Granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica (PAM).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Ruxience® é um medicamento biológico desenvolvido pela via de comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre Ruxience® e o medicamento comparador MabThera®.

Resultados de Eficácia de Ruxience®

Estudos clínicos comparativos de Ruxience®

O programa de desenvolvimento clínico biossimilar para Ruxience® incluiu um estudo randomizado, duplo-cego em pacientes com CD20 positivo, baixa carga tumoral de linfoma folicular no tratamento de primeira linha (Estudo B3281006), um estudo de grupo paralelo duplo-cego randomizado em pacientes com artrite reumatoide (Estudo B3281001), e estudo de extensão duplo-cego randomizado de extensão conduzido para fornecer acesso contínuo ao tratamento para pacientes do estudo B3281001 (Estudo B3281004).

B3281006

O estudo B3281006 foi um estudo randomizado, duplo-cego, comparando a eficácia e segurança de Ruxience® (n = 196) vs. MabThera® (n = 198) em pacientes com CD20 positivo, com baixa carga tumoral e linfoma folicular no tratamento de primeira linha. Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receber Ruxience® ou MabThera® administrado como infusão IV à dose de 375 mg/m² nas Visitas 2, 3, 4 e 5 (Dias 1, 8, 15 e 22). A dose máxima de rituximabe administrada em um dia foi de 1.125 mg via infusão IV.

O objetivo primário deste estudo foi comparar a eficácia de Ruxience® a MabThera® quando administrados como tratamento de primeira linha em pacientes com CD20 positivo, com baixa carga tumoral e linfoma folicular. O parâmetro de avaliação primário de eficácia foi a taxa de resposta global (TRO) de Ruxience® e MabThera® na Semana 26, e é definido como a proporção de pacientes que obtiveram resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP), de acordo com os critérios de resposta revistos para o linfoma maligno. Os parâmetros de avaliação secundários incluíram eficácia, segurança, farmacocinética, farmacodinâmica e imunogenicidade adicionais.

A semelhança entre o Ruxience® e o MabThera® foi demonstrada estatisticamente para o parâmetro de avaliação primário de eficácia, TRO, com base em critérios pré-especificados de -16,0% a 16,0%. As TROs foram n = 148 (75,5%) para Ruxience® e n = 140 (70,7%) para MabThera®. A análise da TRO derivada de avaliações de

revisão central mostrou uma diferença estimada de 4,66%, com um IC 95% de (-4,16%, 13,47%), que caiu inteiramente dentro da margem de equivalência. Os resultados de outros parâmetros de avaliação secundários foram comparáveis entre os 2 grupos de tratamento.

Não houve diferenças clinicamente significativas na eficácia, na segurança ou na imunogenicidade entre o Ruxience® e o MabThera® em pacientes com CD20 positivo, com baixa carga tumoral e linfoma folicular.

B3281001 e B3281004

O estudo B3281001 foi um estudo de grupo paralelo, duplo-cego, randomizado, de 1:1:1 em pacientes com artrite reumatoide, que comparou a farmacocinética, a farmacodinâmica e a segurança (inclusive a imunogenicidade) de Ruxience®, MabThera® ou Rituxan. Os desfechos secundários incluíram avaliações da atividade clínica da doença.

O estudo B3281004 foi um estudo de extensão, duplo-cego, randomizado, conduzido em pacientes com artrite reumatoide que participaram por, pelo menos, 16 semanas no estudo B3281001. Os pacientes em tratamento com Ruxience® no estudo B3281001 continuaram a receber Ruxience® e os pacientes que receberam MabThera® ou Rituxan trocaram para Ruxience®. Os desfechos secundários incluíram avaliações da atividade clínica da doença.

O estudo B3281001 e o estudo B3281004 não foram concebidos para comparação estatística formal de desfecho de eficácia. Os resultados de eficácia desses estudos foram comparáveis entre Ruxience®, MabThera® e Rituxan. Não houve diferenças clinicamente significativas na segurança ou na imunogenicidade entre o Ruxience®, o MabThera® e o Rituxan em pacientes com artrite reumatoide.

Resultados de Eficácia do comparador – MabThera®

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% (IC_{95%} 41% - 56%), com 6% de respostas completas (RC) e 42% de respostas parciais (RP). A mediana projetada do tempo para progressão da doença nos pacientes responsivos foi de 13 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 < três meses) (50% *versus* 22%). A TRG em pacientes previamente tratados com transplante de medula óssea autólogo foi de 78% contra 43% em pacientes não submetidos a transplante de medula óssea 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. Quarenta por cento 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.

1. 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% (IC_{95%} 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).

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

Em dados compilados de três 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% (IC_{95%} 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 quatro doses de 375 mg/m² de MabThera[®] em infusão IV, uma vez por semana. Três desses pacientes já haviam recebido dois ciclos anteriores de MabThera[®] antes do estudo; portanto, receberam o terceiro já após a inclusão. Dois pacientes foram retratados duas vezes durante o estudo. Para os 60 retratamentos, a TRG foi 38% (IC_{95%} 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 três 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 *logrank*). 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 *logrank*). 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 *logrank*). A diferença entre os grupos de tratamento, em relação à sobrevida global, mostrou forte benefício clínico ($p = 0,029$, teste *logrank* 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 quatro 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 mediana: 28,8 NA $p < 0,0001$	48 meses 74 87 $p = 0,0096$
FL2000	CHVP-IFN,	42	85	49	SLE mediana:	42 meses

	183 R-CHVP-IFN, 175		94	76	36 NA p < 0,0001	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 dois 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 dois meses, até a progressão da doença, ou por período máximo de dois 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 significante no desfecho primário de sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador (SLP), quando comparada à 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 anti-linfoma (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 <i>logrank</i> 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 <i>logrank</i> 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 <i>logrank</i> 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 <i>logrank</i> 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 <i>logrank</i> 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)	p < 0,0001		p < 0,0001	
<i>odds ratio</i> [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)	p < 0,0001		p < 0,0001	
<i>odds ratio</i> [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; TNCT=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, doxorubicina, vincristina, prednisolona, n = 231) ou com MabThera® mais CHOP (R-CHOP, n = 234). Os dois 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 três meses, até a progressão da doença, ou por período máximo de dois 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				
TRG ²	74%	87%	0,0003	ND
RC ²	16%	29%	0,0005	ND
RP ²	58%	58%	0,9449	ND
Eficácia secundária				

SG (mediana)	NA	NA	0,0508	32%
SLP (mediana)	19,4 meses	33,2 meses	0,0001	38%

¹ As estimativas foram calculadas pelas taxas de risco. ² Última resposta do tumor avaliada pelo investigador. O teste estatístico “primário” para a “resposta” foi o teste da tendência da RC versus RP versus sem resposta ($p < 0,0001$).

Abreviações: ND - não disponível; NA - não atingido; TRG - taxa de resposta global; RC - resposta completa; RP - resposta parcial; SG - sobrevida global; SLP - sobrevida livre de progressão.

Em pacientes randomizados para a fase de manutenção do estudo, o tempo mediano de observação foi de 28 meses, a partir da randomização para manutenção. O tratamento de manutenção com MabThera[®] conduziu a 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 *logrank*). 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 (IC_{95%}; 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 *logrank*). A manutenção com MabThera[®] reduziu o risco de morte em 56% (IC_{95%}; 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 *logrank*). A probabilidade de iniciar novo tratamento foi reduzida em 50% (IC_{95%}; 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 *logrank*) (Tabela 4). O risco de recidiva em pacientes com respostas completas foi reduzido em 67% (IC_{95%}; 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 <i>logrank</i>	
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; ^a somente aplicável aos pacientes que obtiveram RC.

O benefício do tratamento de manutenção com MabThera[®] foi confirmado em todos os subgrupos analisados, independentemente do regime de indução (CHOP ou R-CHOP) ou da qualidade da resposta para o tratamento de indução (RC ou RP) (Tabela 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, $p < 0,0001$).

= 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. Linfoma não Hodgkin (LNH) difuso de grandes células B

Em um estudo randomizado, aberto, 399 pacientes idosos (idade de 60 a 80 anos) com LNH difuso de grandes células, sem tratamento prévio, receberam a quimioterapia padrão CHOP (ciclofosfamida 750 mg/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 três semanas, por oito 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 dois 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.

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 quatro semanas, durante seis 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 *logrank*) (Tabela 5). As análises da sobrevida global mostraram melhora da sobrevida em favor do braço de R-FC ($p = 0,0427$ teste *logrank*). 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 *logrank*) e a análise da sobrevida global continuou a mostrar um benefício significativo do tratamento R-FC sobre a quimioterapia FC ($p = 0,0319$, teste *logrank*). 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 R-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 <i>logrank</i>	
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 <i>logrank</i>
	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 *logrank*). 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 R-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 <i>logrank</i>	
Sobrevida livre de progressão (SLP)	20,6	30,6	0,0002	35%

Sobrevida global	51,9	NA	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	n.a.
Taxa de RC	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
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	NA	0,0024	35%

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 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.

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 cursos 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 ativa que não responderam a um ou mais DMARDs anteriores.

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

Resultados de atividade da doença

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 \leq 0,0001.

² p \leq 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 28 [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:		
<i>Escore Total de Sharp Modificado</i>	2,30	1,01*
<i>Escore de Erosão</i>	1,32	0,60*
<i>Escore de estreitamento articular</i>	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 curso 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

¹ MTX.

² Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ).

³ Avaliação 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.

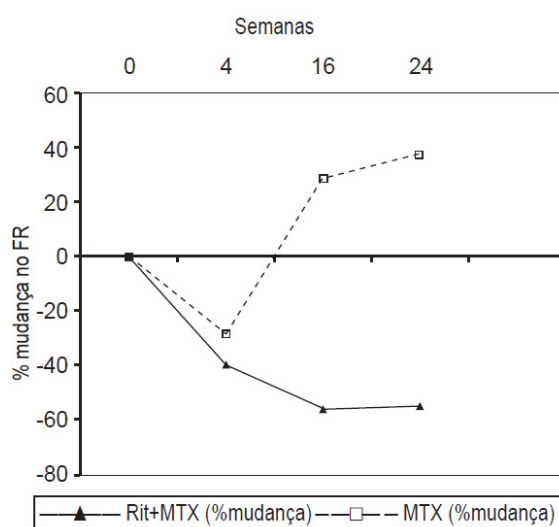
Avaliações laboratoriais

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 infusoriais na maioria dos pacientes.

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



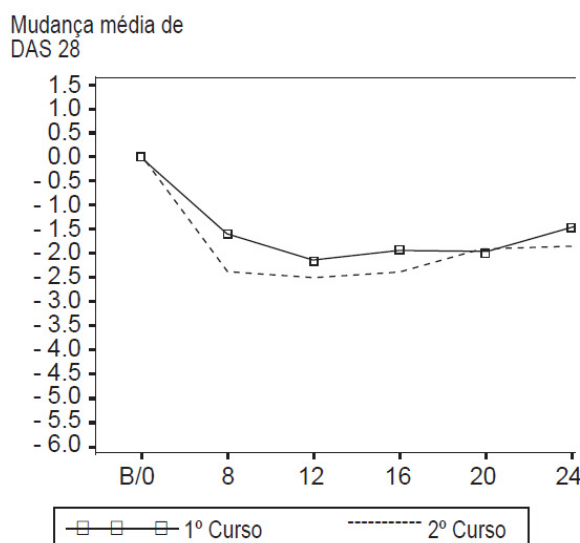
No geral, as concentrações plasmáticas totais de imunoglobulina (Ig) e as contagens totais de linfócitos e leucócitos permaneceram dentro dos limites de normalidade após tratamento com MabThera[®], com exceção de queda transitória de leucócitos nas primeiras quatro semanas após o tratamento. Títulos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

Os efeitos do rituximabe nos diversos biomarcadores foram avaliados em um subestudo que avaliou o impacto de um único curso 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 procolágeno 1 N (P1NP)]. 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 P1NP 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 cursos de tratamento foi variável, com a maioria dos pacientes recebendo terapia adicional de 6 - 12 meses após o curso inicial. Alguns pacientes necessitaram de retratamento com menor frequência. A resposta ao curso adicional foi de magnitude similar à do curso 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 cursos 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 cursos de tratamento de MabThera[®]. Pacientes virgens de tratamento com MabThera[®] (n = 306) e aqueles que tinham recebido 1 ou 2 cursos anteriores de MabThera[®] (n = 45), 6 – 9 meses antes do basal, eram elegíveis a participarem do estudo.

Os pacientes receberam dois cursos de tratamento com MabThera[®] (2 x 1000 mg) + metotrexato, sendo o primeiro curso administrado no Dia 1 e Dia 15 e o segundo curso, 6 meses depois, nos dias 168 e 182. A primeira infusão do primeiro curso (Dia 1) foi administrada ao longo de um período de 4,25h (255 minutos). A segunda infusão do primeiro curso (Dia 15) e ambas as infusões do segundo curso (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 curso 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 % (IC 95% [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 9. Reações Adversas - Experiência originada dos estudos clínicos em artrite reumatoide).

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

Um total de 197 pacientes com granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener – GPA) e poliangiite microscópica (PAM) ativas graves foi incluído e tratado 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 tinha 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 outro 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 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.

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

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

Referências bibliográficas

1. Weaver R., Shen CD., Grillo-Lopez AJ.

Pivotal phase III multi-center study to evaluate the safety and efficacy of once weekly times four dosing of IDEC-C2B8 (IDEC-102) in patients with relapsed low-grade or follicular B-cell lymphoma. Protocol IDEC-102-05. IDEC Clinical Study Report 102-01-04, January 15, 1997.

2. McLaughlin P., Grillo-Lopez AJ., Link BK., et al. rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2825-2833.

3. Weaver R., Eldredge E., Alkuzweny B. Integrated summary of efficacy and safety of rituximab, September 27, 1999. Section 3.C.4. Claimed Effect, Response Rate/Time to Progression IDEC Pharmaceuticals Corporation, Rituxan® Biologic License Application Supplement, October 19, 1999.

4. Deardorff J. Clinical Study Report 102-01-06. A phase II multi-center study to evaluate the safety and efficacy of once weekly times eight dosing of rituximab (Rituxan®, IDEC-C2B8) in patients with relapsed low-grade or follicular B-cell lymphoma, December 23, 1997.

5. Piro LD., White CA., Grillo-Lopez AJ., et al. Extended rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*, 2000; 10: 655-661

6. Weaver R., Eldredge E., Alkuzweny B. Integrated summary of efficacy and safety of rituximab, September 27, 1999. Section 3.A.4. Claimed effect, response rate/time to progression IDEC Pharmaceuticals Corporation, Rituxan® Biologic License Application Supplement, October 19, 1999.

7. Weaver R., Eldredge E., Alkuzweny B. Integrated Summary of Efficacy and Safety of Rituximab, September 27, 1999. Section 3.B.3. Claimed Effect, Response Rate/Time to Progression IDEC Pharmaceuticals Corporation, Rituxan® Biologic License Application Supplement, October 19, 1999.

8. Weaver R. Clinical Study Report 102-01-10. Phase II multi-center study to evaluate the safety and efficacy of once weekly times four dosing of Rituxan® (IDEC-102) in selected patients with low-grade or follicular B-cell lymphoma (re-treatment), Protocol IDEC-102-08-R, March 22, 1999.

9. Davis TA., Grillo-Lopez AJ., White CA., et al. rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3135-3143.

10. Uduehi A., et al. Clinical Safety Study Report Protocol M39021. An OL, randomized, MC, phase III trial comparing CVP and MabThera/Rituxan to standard CVP chemotherapy, in patients with previously untreated CD20 positive follicular lymphoma (Stage III-IV). Research Report 1010371, December 22, 2003.

11. Strausak D. et al. 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, Szczepánski 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. Cohen S; Emery P; Greenwald M et al. PHARMACOKINETIC DYNAMIC RELATIONSHIPS A phase I pharmacokinetics trial comparing PF-05280586 (a potential biosimilar) and rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* (2016) 82 129–138.
42. Cohen SB ; Burgos-Vargas R; Emery P et al. Extension Study of PF-05280586, a Potential rituximab Biosimilar, Versus rituximab in Subjects With Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Nov;70(11):1598-1606. doi: 10.1002/acr.23586.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O rituximabe liga-se especificamente ao antígeno transmembrana CD20, uma fosfoproteína não glicosilada, localizada em linfócitos pré-B e B maduros. O antígeno é expresso em > 95% de todos os linfomas não Hodgkin de células B.

O CD20 é encontrado em células B normais e malignas, mas não em células-tronco hematopoiéticas, células pró-B, células normais do plasma ou em outros tecidos normais. Esse antígeno não se internaliza após a ligação do anticorpo e não é eliminado da superfície celular. O CD20 não circula no plasma como antígeno livre e, assim, não compete pela ligação de anticorpos.

O domínio Fab de rituximabe liga-se ao antígeno CD20 nos linfócitos B e o domínio Fc pode recrutar funções efetoras imunológicas para mediar a lise das células B. Os possíveis mecanismos de lise celular mediada por efetor incluem citotoxicidade dependente de complemento (CDC) resultante da ligação a C1q e citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) mediada por um ou mais receptores Fcγ na superfície de granulócitos, macrófagos e células natural killer (NK). A ligação de rituximabe ao antígeno CD20 nos linfócitos B também demonstrou induzir à morte celular através da apoptose.

Acredita-se que as células B cumprem uma função na patogênese da artrite reumatoide (AR) e da sinovite crônica associada. Neste cenário, as células B podem agir em várias etapas do processo autoimune/inflamatório, incluindo por meio da produção do fator reumatoide (FR) e outros autoanticorpos, apresentação de antígenos, ativação de células T e/ou produção de citocina pró-inflamatória.

A contagem de células B periféricas caiu abaixo do normal após a conclusão da primeira dose de rituximabe. Em pacientes tratados para neoplasias hematológicas, a recuperação de células B iniciou-se nos seis meses de tratamento e voltou geralmente aos níveis normais no prazo de 12 meses após a conclusão da terapia, embora em alguns pacientes possa demorar mais tempo (até uma recuperação mediana de 23 meses após a terapia de indução). Nos pacientes com artrite reumatoide, foi observada depleção imediata de células B no sangue periférico após duas infusões de 1.000 mg de rituximabe, separadas por um intervalo de 14 dias. A contagem de

células B no sangue periférico começa a aumentar a partir da semana 24 e a evidência de repopulação é observada na maioria dos pacientes até a semana 40, caso o rituximabe tenha sido administrado em monoterapia ou em combinação com o metotrexato. Uma pequena proporção de pacientes apresentou depleção periférica prolongada de células B com duração de dois anos ou mais após a última dose de rituximabe. Em pacientes com GPA ou PAM, o número de células B de sangue periférico diminuiu para < 10 células/ μL após 2 infusões semanais de 375 mg/m^2 de rituximabe, permanecendo nesse nível na maioria dos pacientes até o sexto mês. A maioria dos pacientes (81%) apresentou sinais de retorno de células B, com contagem >10 células/ μL até o mês 12, aumentando para 87% dos pacientes até o mês 18.

Biossimilaridade

No estudo de similaridade farmacocinética B3281001 em participantes com artrite reumatoide (AR), a contagem média de células B CD19 positivas diminuiu na semana 2 e permaneceu diminuída até a semana 25 (fim do estudo). A maioria das observações estava abaixo do limite de quantificação. Não foram observadas diferenças notáveis entre os grupos de tratamento quanto a contagens de células B CD19 positivas (vide subitem Propriedades Farmacocinéticas).

No estudo de extensão B3281004, a contagem mediana de células B CD19 positivas permaneceu suprimida a partir dos tratamentos anteriores no Estudo B3281001 e mostrou pouca variação entre os grupos de tratamento após o tratamento no Curso 1. As contagens de células B CD19 positivas permaneceram reduzidas durante todo o período de tratamento, incluindo o Curso 2 e o Curso 3, independentemente da mudança de tratamento do Estudo B3281001, indicando que não houve diferenças notáveis entre os tratamentos (vide subitem Propriedades Farmacocinéticas).

No estudo comparativo de eficácia e segurança B3281006, em pacientes com CD20 positivo, com baixa carga tumoral e linfoma folicular, verificou-se uma depleção rápida em mediana, nas contagens de células B CD19 positivas após a administração inicial; após o intervalo de seis meses, as contagens de células foram recuperadas e continuaram a mostrar um aumento até a Semana 52 (fim do estudo). Os resultados foram comparáveis entre os dois grupos de tratamento (vide subitem Propriedades Farmacocinéticas).

Propriedades Farmacocinéticas

Linfoma não Hodgkin (LNH)

Com base em uma análise farmacocinética populacional em 298 pacientes com LNH que receberam infusões únicas ou múltiplas de rituximabe como agente único ou em combinação com terapia CHOP (as doses de rituximabe aplicadas variaram entre 100 e 500 mg/m^2), as estimativas populacionais típicas de depuração não específica (CL_1), depuração específica (CL_2), provável contribuição de células B ou carga tumoral, e volume de distribuição do compartimento central (V_1) foram de $0,14 \text{ L/dia}$, $0,59 \text{ L/dia}$ e $2,7 \text{ L}$, respectivamente. A meia-vida de eliminação terminal mediana estimada de rituximabe foi de 22 dias (faixa de variação de 6,1 a 52 dias). As contagens de células CD19 positivas na avaliação inicial e o tamanho de lesões tumorais mensuráveis contribuíram para alguma variabilidade em CL_2 de rituximabe em dados de 161 pacientes que receberam 375 mg/m^2 com uma infusão intravenosa por semana, por 4 semanas. Pacientes com maior contagem de células CD19 positivas ou lesões tumorais tiveram CL_2 mais elevada. No entanto, um grande componente de variabilidade interindividual permaneceu para CL_2 após a correção da contagem de células CD19 positivas e do tamanho da lesão tumoral. V_1 variou pela área de superfície corporal (ASC) e terapia com CHOP. Essa variabilidade em V_1 (27,1% e 19,0%) contribuiu para a faixa de variação na ASC ($1,53$ a $2,32 \text{ m}^2$) e a terapia concomitante com CHOP, respectivamente, foram relativamente pequenas. Idade, sexo e estado de desempenho da Organização Mundial da Saúde (OMS) não tiveram efeito sobre a farmacocinética de rituximabe. Esta análise sugere que não se espera que o ajuste da dose de rituximabe com qualquer uma das covariáveis testadas resulte em uma redução significativa em sua variabilidade farmacocinética.

O rituximabe, administrado em infusão intravenosa na dose de 375 mg/m^2 em intervalos semanais para quatro doses a 203 pacientes com LNH virgens de tratamento com rituximabe, produziu uma média de C_{max} após a quarta infusão de $486 \mu\text{g/mL}$ (faixa de variação de $77,5$ a $996,6 \mu\text{g/mL}$). O rituximabe foi detectado no soro dos pacientes 3-6 meses após a conclusão do último tratamento.

Após a administração de rituximabe a uma dose de 375 mg/m^2 em infusão intravenosa em intervalos semanais de oito doses a 37 pacientes com LNH, a C_{max} média aumentou com cada infusão sucessiva, variando de uma média de $243 \mu\text{g/mL}$ (faixa de variação, 16 - $582 \mu\text{g/mL}$) após a primeira infusão para $550 \mu\text{g/mL}$ (faixa de variação de 171 a $1.177 \mu\text{g/mL}$) após a oitava infusão.

O perfil farmacocinético de rituximabe, quando administrado em seis infusões de 375 mg/m² em combinação com seis ciclos de quimioterapia CHOP, foi semelhante ao observado apenas com o rituximabe.

Leucemia linfocítica crônica (LLC)

O rituximabe foi administrado como uma infusão intravenosa em uma primeira dose de 375 mg/m² aumentada para 500 mg/m² a cada ciclo por cinco doses em combinação com fludarabina e ciclofosfamida em pacientes com LLC. A C_{max} média (n = 15) foi de 408 µg/mL (faixa de variação de 97-764 µg/mL) após a quinta infusão de 500 mg/m² e a meia-vida terminal média foi de 32 dias (faixa de variação de 14-62 dias).

Artrite reumatoide (AR)

Após duas infusões intravenosas de rituximabe a uma dose de 1.000 mg, com duas semanas de intervalo, a meia-vida terminal média foi de 20,8 dias (faixa de variação de 8,58 a 35,9 dias), a depuração sistêmica média foi de 0,23 L/dia (faixa de variação, 0,091 a 0,67 L/dia), e o volume médio de distribuição no estado de equilíbrio foi de 4,6 L (faixa de variação de 1,7 a 7,51 L).

Com base na análise farmacocinética populacional dos dados dos pacientes com AR em 2005 que receberam rituximabe, a depuração estimada de rituximabe foi de 0,335 L/dia; o volume de distribuição foi de 3,1 L e a média da meia-vida de eliminação terminal foi de 18,0 dias (faixa de variação de 5,17 a 77,5 dias). Idade, peso e sexo não tiveram efeito sobre a farmacocinética de rituximabe em pacientes com AR.

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos em pacientes com insuficiência hepática ou renal. A farmacocinética de rituximabe foi avaliada após duas doses intravenosas (IV) de 500 mg e 1.000 mg nos dias 1 e 15 em quatro estudos. Em todos estes estudos, a farmacocinética de rituximabe foi proporcional à dose ao longo da faixa de variação limitada de dose estudada. A C_{max} média de rituximabe sérico após a primeira infusão variou de 157 a 171 µg/mL para a dose de 2 x 500 mg e variou de 298 a 341 µg/mL para a dose de 2 x 1.000 mg. Após a segunda infusão, a média da C_{max} variou de 183 a 198 µg/mL para a dose de 2 x 500 mg e variou de 355 a 404 µg/mL para a dose de 2 x 1.000 mg. A média da meia-vida de eliminação terminal variou de 15 a 16 dias para o grupo de dose de 2 x 500 mg e de 17 a 21 dias para o grupo de dose de 2 x 1.000 mg. A C_{max} média foi 16 a 19% maior após a segunda infusão em comparação com a primeira infusão para ambas as doses.

A farmacocinética de rituximabe foi avaliada após duas doses IV de 500 mg e 1.000 mg após retratamento no segundo ciclo. A C_{max} média de rituximabe sérico após a primeira infusão foi de 170 a 175 µg/mL para a dose de 2 x 500 mg e de 317 a 370 µg/mL para a dose de 2 x 1.000 mg. A C_{max} após a segunda infusão, foi de 207 µg/mL para a dose de 2 x 500 mg e variou de 377 a 386 µg/mL para a dose de 2 x 1.000 mg. A média da meia-vida de eliminação terminal após a segunda infusão, após o segundo ciclo, foi de 19 dias para a dose de 2 x 500 mg e variou de 21 a 22 dias para a dose de 2 x 1.000 mg. Parâmetros farmacocinéticos (PK) para o rituximabe foram comparáveis ao longo dos dois cursos de tratamento.

Os parâmetros de PK na população de resposta inadequada anti-TNF, seguindo a mesma posologia (2 x 1.000 mg, IV, duas semanas de intervalo), foram semelhantes com uma concentração sérica máxima média de 369 µg/mL e uma meia-vida terminal média de 19,2 dias.

Granulomatose com poliangíte (GPA) e poliangíte microscópica (PAM)

Com base na análise farmacocinética populacional dos dados em 97 pacientes com granulomatose com poliangite e poliangite microscópica que receberam rituximabe 375 mg/m² uma vez por semana para quatro doses, a meia-vida de eliminação terminal mediana foi de 23 dias (faixa de variação de 9 a 49 dias). A depuração média e o volume de distribuição de rituximabe foram de 0,313 L/dia (faixa de variação de 0,116 a 0,726 L/dia) e 4,50 L (faixa de variação de 2,25 a 7,39 L), respectivamente. A concentração máxima durante os primeiros 180 dias (C_{max}), a concentração mínima no dia 180 (C180) e a área sob a curva ao longo de 180 dias (AUC180) foram (mediana [intervalo]) 372,6 (252,3 – 533,5) µg/mL, 2,1 (0-29,3) µg/mL e 10302 (3653-21874) µg/mL *dias respectivamente. Os parâmetros de PK de rituximabe nesses pacientes parecem semelhantes aos observados em pacientes com artrite reumatoide.

Pediatria

A farmacocinética do rituximabe não foi estudada em crianças e adolescentes.

Hepático/Renal

Não foram realizados estudos formais para examinar os efeitos da insuficiência renal ou hepática na farmacocinética de rituximabe.

Estudos farmacocinéticos comparativos do Ruxience®

A semelhança farmacocinética de Ruxience® e rituximabe foi avaliada em 198 participantes com artrite reumatoide (AR) num grupo paralelo de três braços, duplo-cego, randomizado (1:1:1), estudo de dose única (B3281001), comparando Ruxience®, MabThera® e Rituxan, após infusão intravenosa de uma dose única de 1.000 mg no Dia 1 e no Dia 15.

Os três medicamentos em estudo (Ruxience®, MabThera® e Rituxan) exibiram um perfil farmacocinético (PK) semelhante. Os IC de 90% para as razões de teste para referência de C_{max} , AUC_t e AUC_{inf} foram contidos nos limites de aceitação pré-especificados de 80,00% a 125,00% para as comparações de Ruxience® com MabThera® e Rituxan, e MabThera® com Rituxan. As razões teste para referência (IC de 90% das razões) de médias geométricas ajustadas de C_{max} , AUC_t e AUC_{inf} foram 105,67% (96,91%, 115,21%), 103,36% (92,81%, 115,12%), e 104,19% (92,75%, 117,06%), respectivamente, para a comparação de Ruxience® com MabThera®; e 106,62% (97,65%, 116,41%), 101,33% (90,82%, 113,04%) e 100,45% (89,20%, 113,11%), respectivamente, para a comparação de Ruxience® com Rituxan. A proporção teste para referência (ICs de 90% das proporções) das médias geométricas ajustadas de C_{max} , AUC_t e AUC_{inf} foram 100,90% (92,38%; 110,20%); 98,03% (87,83%; 109,40%); e 96,40% (85,57%; 108,60%) respectivamente na comparação de MabThera® com Rituxan. Globalmente, observou-se no estudo que a PK do Ruxience® é semelhante às de MabThera® e Rituxan, e de MabThera® com Rituxan.

No estudo de extensão B3281004 para participantes com AR ativa que participaram por pelo menos 16 semanas no Estudo B3281001 e não receberam intervenção no tratamento (ou seja, no período em que o participante completou a participação no Estudo B3281001 e iniciou participação no Estudo B3281004) com agentes em investigação ou outros produtos biológicos (incluindo MabThera® e Rituxan), todos os participantes receberam até três cursos (6 doses) do tratamento em estudo. Um curso foi definido como duas infusões IV (1.000 mg/500 mL) do tratamento em estudo administrado nos Dias 1 e 15 de um curso de 24 semanas (\pm oito semanas). Os dados médios da concentração sérica de Ruxience® e MabThera® indicaram concentrações séricas de rituximabe semelhantes entre os cinco grupos de tratamento, sustentando a similaridade de PK que foi observada no estudo de similaridade de PK B3281001.

No estudo clínico comparativo B3281006 em pacientes com CD20 positivo, linfoma folicular de baixa carga tumoral, após quatro infusões semanais de Ruxience® ou MabThera® administradas a 375 mg/m² de área de superfície corporal (para uma dose máxima de 1.125 mg), os dados de concentração sérica média para Ruxience® e o MabThera® indicaram concentrações séricas semelhantes de rituximabe entre os dois grupos de tratamento.

Dados de segurança pré-clínicos

O rituximabe mostrou-se altamente específico para o antígeno CD20 em células B. Estudos de toxicidade em macacos-cinomolgos não mostraram nenhum outro efeito além da depleção farmacológica esperada de células B no sangue periférico e no tecido linfóide.

Estudos de toxicidade em desenvolvimento foram realizados em macacos-cinomolgos com doses de até 100 mg/kg (tratamento em dias de gestação 20-50) e não revelaram evidência de toxicidade para o feto devido ao rituximabe. No entanto, foi observada depleção farmacológica dose-dependente das células B nos órgãos linfóides dos fetos, o que persistiu no pós-natal e foi acompanhado por uma diminuição no nível de IgG nos animais recém-nascidos afetados. As contagens de células B voltaram ao normal nesses animais dentro de seis meses após o nascimento e não comprometeram a reação à imunização.

Testes padrão para investigar a mutagenicidade não foram realizados, uma vez que tais testes não são relevantes para essa molécula. Não foi realizado estudo animal de longo prazo para estabelecer o potencial carcinogênico de rituximabe.

Não foram realizados estudos específicos para determinar os efeitos de rituximabe na fertilidade. Em estudos gerais de toxicidade em macacos-cinomolgos, não foram observados efeitos deletérios nos órgãos reprodutivos em machos ou fêmeas.

Resumo dos dados de segurança pré-clínicos de Ruxience®

Um estudo de toxicocinética intravenosa de dose única (TK)/tolerabilidade com um período de acompanhamento de 13 semanas em macacos cynomolgus administrados com Ruxience® ou rituximabe-EU, foi conduzido para

apoiar ainda mais a similaridade não clínica de Ruxience®. Nesse estudo, a tolerabilidade, depleção e repleção de células B, TK e resposta de anticorpos antifármacos de Ruxience® foi semelhante ao rituximabe-EU.

Um estudo de toxicidade intravenosa de dose repetida de 4 semanas seguido por um período de recuperação de 13 semanas em macacos cynomolgus foi conduzido para avaliar e comparar a toxicidade potencial, tolerância local, PK/TK, PD e perfis de imunogenicidade entre Ruxience® e rituximabe-EU em 0 e 20 mg/kg/dia. A administração semanal dos artigos de teste durante 4 semanas foi geralmente bem tolerada. O efeito predominante de ambos os produtos foi a depleção de células B seguida por uma reposição parcial durante o período de recuperação. No geral, Ruxience® e rituximabe-EU tiveram perfis semelhantes em toxicidade (incluindo tolerância local), PK/TK, PD e imunogenicidade em macacos cynomolgus.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Ruxience® 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 5. Advertências e Precauções).

Pacientes em estado gravemente imunocomprometido.

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

Infecções ativas e graves (vide item 5. 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 5. 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 (ou declarados) no prontuário médico do paciente.

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

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Todos os pacientes tratados com Ruxience® para artrite reumatoide, GPA e PAM 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 Ruxience®. 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 Ruxience® 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 Ruxience® pode levar a um resultado semelhante de estabilização ou melhora.

Linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica

Reações relacionadas à infusão

Ruxience® 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 Ruxience® 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 Ruxience®, com manifestação variando de 30 minutos a 2 horas após o início da primeira infusão intravenosa de Ruxience®. 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 9. Reações Adversas).

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

Os pacientes que desenvolverem síndrome de liberação de citocinas grave deverão ter a sua infusão interrompida imediatamente e deverão receber tratamento agressivo para os sintomas. Uma vez que uma melhora inicial dos sintomas clínicos pode ser seguida de uma deterioração, esses pacientes deverão ser monitorados atentamente até que a síndrome de lise tumoral e a infiltração pulmonar sejam resolvidas ou descartadas. Raramente o tratamento subsequente dos pacientes após a resolução 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 Ruxience® (incluindo síndrome de liberação de citocinas acompanhada de hipotensão e broncoespasmo em 10% dos pacientes), vide item 9. Reações Adversas. Esses sintomas são normalmente reversíveis após a interrupção da infusão de Ruxience® 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 Ruxience®. 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 Ruxience®, deve-se considerar a suspensão de medicamentos anti-hipertensivos por 12 horas antes da infusão de Ruxience®.

Distúrbios cardíacos

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

Toxicidades hematológicas

Embora Ruxience® em monoterapia não seja mielossupressor, deve-se ter cautela ao se considerar o tratamento de pacientes com contagens de neutrófilos < 1,5 x 10⁹/L e/ou de plaquetas < 75 x 10⁹/L, uma vez que a experiência clínica nessa população é limitada. Ruxience® foi utilizado em 21 pacientes submetidos a transplante autólogo de medula óssea e em outros grupos de riscos com provável redução da função da medula óssea sem induzir mielotoxicidade.

Deverão ser realizadas contagens de sangue total, incluindo contagens de neutrófilos e de plaquetas, regularmente durante a terapia com Ruxience®.

Infecções

Podem ocorrer infecções sérias, inclusive fatais, durante a terapia com Ruxience® (vide item 9. Reações Adversas). Ruxience® não deve ser administrado a pacientes com infecções ativas e graves (p. ex., tuberculose, seps e infecções oportunistas, vide item 4. Contraindicações).

Médicos deverão ter cautela ao considerar a utilização de Ruxience® 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 9. Reações Adversas).

Foram relatados casos de reativação de hepatite B em pacientes que receberam Ruxience®, 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 Ruxience® 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 Ruxience®. 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 Ruxience®. 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 Ruxience® em LNH e LLC (vide item 9. Reações Adversas). A maior parte dos pacientes havia recebido Ruxience® em combinação com quimioterapia ou como parte de um transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Imunizações

A segurança da imunização com vacinas virais vivas após a terapia com Ruxience® não foi estudada em pacientes com LNH e LLC e não se recomenda a vacinação com vacinas com vírus vivos. Os pacientes tratados com Ruxience® podem receber vacinas não vivas, no entanto, as taxas de resposta com vacinas não vivas podem ser reduzidas. Em um estudo não randomizado, pacientes com recidiva de LNH de baixo grau que receberam Ruxience® 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 6 meses após o tratamento com Ruxience®.

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 9. Reações Adversas). Caso um desses eventos ocorra, com suspeita de relação com Ruxience®, o tratamento deverá ser descontinuado permanentemente.

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

Populações com artrite reumatoide virgens de tratamento com metotrexato

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

Reações relacionadas à infusão

Ruxience® 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 9. Reações Adversas). As reações relatadas foram normalmente reversíveis após a redução da velocidade, ou interrupção da infusão de Ruxience® 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 preexistentes e aqueles que apresentaram reações adversas cardiopulmonares anteriormente. Dependendo da gravidade da RRI e das intervenções necessárias, descontinue temporariamente ou permanentemente Ruxience®. 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 Ruxience®.

Não há dados sobre a segurança de Ruxience® em pacientes com insuficiência cardíaca moderada (classe III da NYHA) ou doença cardiovascular grave e não controlada. Em pacientes tratados com Ruxience®, foi observada a ocorrência de condições cardíacas isquêmicas preexistentes 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 Ruxience® e os pacientes deverão ser monitorados atentamente durante a administração. Uma vez que pode ocorrer hipotensão durante a infusão com Ruxience®, deverá se considerar a suspensão de medicamentos anti-hipertensivos por 12 horas antes da infusão de Ruxience®.

As RRIs em pacientes com GPA e PAM foram consistentes com aquelas observadas em pacientes com artrite reumatoide em estudos clínicos (vide item 9. 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 Ruxience®. 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 Ruxience® 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 Ruxience®. Podem ocorrer infecções sérias, inclusive fatais, durante a terapia com Ruxience® (vide item 9. Reações Adversas). Ruxience® não deve ser administrado a pacientes com uma infecção ativa e grave (p. ex., tuberculose, sepse e infecções oportunistas, vide item 4. 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 Ruxience® 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 9. Reações Adversas). Recomenda-se que os níveis de imunoglobulina sejam determinados antes de se iniciar o tratamento com Ruxience®.

Os pacientes que relatarem sinais e sintomas de infecção após a terapia com Ruxience® deverão ser avaliados imediatamente e tratados de acordo. Antes de administrar ciclos subsequentes do tratamento com Ruxience®, 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 Ruxience® para o tratamento de artrite reumatoide e doenças autoimunes, incluindo lúpus eritematoso sistêmico (LES) e vasculite.

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 Ruxience®.

Deverão ser realizados testes para o vírus da hepatite B (HBV) em todos os pacientes antes do início do tratamento com Ruxience®. 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 Ruxience®. 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 Ruxience® e, depois, regularmente até 6 meses após o fim do tratamento, e se surgirem sinais e sintomas de infecção (vide item 9. 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 9. Reações Adversas). Caso um desses eventos ocorra, com suspeita de relação com Ruxience®, o tratamento deverá ser descontinuado permanentemente.

Imunizações

Os médicos deverão analisar o *status* de vacinação do paciente e o paciente deve, se possível, estar em dia com todas as imunizações de acordo com as diretrizes atuais de imunização antes de iniciar a terapia com Ruxience®. A vacinação deve ser concluída pelo menos 4 semanas antes da primeira administração de Ruxience®.

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

Os pacientes tratados com Ruxience® 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 Ruxience® 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 Ruxience®, em comparação com pacientes que receberam apenas o metotrexato. Caso sejam necessárias vacinações não vivas durante a terapia com Ruxience®, elas deverão ser concluídas pelo menos 4 semanas antes do início do novo ciclo de Ruxience®.

Na experiência total do tratamento com repetições de Ruxience® 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 Anti-Reumáticas Modificadoras da Doença (DMARDs) em artrite reumatoide

Não se recomenda a utilização concomitante de Ruxience® 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 Ruxience® (vide 6. 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 Ruxience®. 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 Ruxience®.

Malignidades

Os medicamentos imunomoduladores podem aumentar o risco de malignidades. Com base na experiência limitada com Ruxience® em pacientes com artrite reumatoide (vide item 9. Reações Adversas), os dados atuais não parecem indicar um aumento no risco de malignidades. No entanto, o possível risco de desenvolvimento de tumores sólidos não pode ser descartado no momento.

Fertilidade, gravidez e lactação

Contraceção em homens e mulheres

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

Gravidez

Ruxience® é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, 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 Ruxience® 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 Ruxience® durante a gravidez. Foram observados efeitos semelhantes em estudos com animais. Por esses motivos, Ruxience® não deverá ser administrado a mulheres grávidas, a menos que o possível benefício supere os potenciais riscos.

Lactação

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

Fertilidade

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

Pacientes idosos

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

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de Ruxience® em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas.

Embora Ruxience® não esteja aprovado para uso pediátrico, hipogamaglobulinemia, em alguns casos, grave, tem sido observada em pacientes pediátricos que fizeram uso do medicamento, exigindo a administração de imunoglobulina em longo prazo como terapia de substituição. As consequências da depleção de células B em longo prazo em pacientes pediátricos são desconhecidas.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de Ruxience® 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 Ruxience® possa causar *doping*.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os dados sobre possíveis interações medicamentosas com Ruxience® 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 Ruxience® em pacientes com AR.

Ruxience® **não interage** com alimentos.

Pacientes que desenvolvem anticorpos humanos anticamundongo (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 Anti-Reumáticas Modificadoras 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

Ruxience® deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Manter o frasco dentro da embalagem para proteger da luz. Ruxience® pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

Medicamento diluído

A solução para infusão preparada de Ruxience® em solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de D-glicose a 5% é física e quimicamente estável durante 24 horas a 2-8°C e, subsequentemente, durante 24 horas à temperatura ambiente, sob luz difusa.

Do ponto de vista microbiológico, a solução de infusão preparada deve ser usada imediatamente. Se não usado imediatamente, considera-se que tempo e condições de armazenagem antes do uso sejam da responsabilidade do usuário, em geral não podendo ultrapassar 24 horas de 2-8°C, exceto se a diluição tiver ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: líquido claro a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo acastanhado claro.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Ruxience® 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 Ruxience®.

Em pacientes com linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica, pré-medicação com glicocorticoide também deve ser administrada, especialmente se Ruxience® não estiver sendo administrado em associação com quimioterapia que contenha esteroide (vide item 5. Advertências e Precauções).

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 Ruxience[®], para diminuir a velocidade e a gravidade das reações agudas de infusão e/ou síndrome de liberação de citocinas.

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

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

Ajuste de dosagem durante o tratamento

Não são recomendadas reduções de dose de Ruxience[®]. Quando Ruxience[®] 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.

Infusões subsequentes:

As infusões subsequentes de Ruxience[®] 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.

Instruções para manuseio

Retire asépticamente a quantidade necessária de Ruxience[®] e dilua para uma concentração calculada de 1 a 4 mg/mL de rituximabe em uma bolsa de infusão contendo solução para injeção estéril não pirogênica de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%), ou D-Glicose a 5% em água. Para misturar a solução, inverta a bolsa suavemente para evitar a formação de espuma. Cuidados devem ser tomados para garantir a esterilidade das soluções preparadas. Uma vez que o medicamento não contém nenhum conservante antimicrobiano ou agente bacteriostático, deve ser observada uma técnica asséptica. Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente para detectar matéria particulada e descoloração antes da administração.

Qualquer medicamento ou material residual não utilizado devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Incompatibilidades

Não foram observadas incompatibilidades entre Ruxience[®] 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 Ruxience[®] 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 Ruxience[®], 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).

Ruxience[®] 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 Ruxience® poderão ser tratados novamente com Ruxience® na dose de 375 mg/m² de superfície corpórea, administrado por infusão intravenosa, uma vez por semana, por quatro semanas (vide item 2. 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 Ruxience®, 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 Ruxience®, 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 pacientes com Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, Ruxience® deve ser usado em combinação com o esquema quimioterápico CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona e vincristina). A dose recomendada de Ruxience® é de 375 mg/m² de superfície corpórea, administrado no dia 1 de cada ciclo da quimioterapia, por oito ciclos. O componente glicocorticoide prednisona do esquema CHOP deve ser administrado no dia 1 antes da administração de Ruxience®, e os outros componentes do esquema CHOP devem ser administrados após a administração de Ruxience® (Vide item “Velocidade de infusão”).

Leucemia linfóide crônica

A dosagem recomendada de Ruxience® 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 2. Resultados de Eficácia). A quimioterapia deve ser dada após infusão de Ruxience® (vide item “Velocidade de infusão”).

Artrite reumatoide

Pré-medicação com glicocorticoide também deve ser administrada, para diminuir a incidência e a gravidade das reações à infusão. Um curso de tratamento com Ruxience® consiste de 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 cursos adicionais de tratamento, com base nos sinais e sintomas da doença. Nos estudos clínicos, nenhum paciente recebeu um segundo curso de tratamento de rituximabe nas 16 semanas após a primeira infusão do primeiro curso. O intervalo de tempo entre os cursos de tratamento foi variável, com a maioria dos pacientes recebendo terapia adicional de 6 a 12 meses após o curso de tratamento anterior. Alguns pacientes necessitaram de novo tratamento com menor frequência. A eficácia e a segurança dos cursos adicionais são comparáveis às observadas após o primeiro tratamento com Ruxience® (vide item 9. 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 cursos 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 poliangiíte (Granulomatose de Wegener – GPA) e poliangiíte microscópica (PAM)

Indução da remissão

A dose recomendada de Ruxience® para indução da remissão em pacientes com 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”).

A administração de metilprednisolona 1.000 mg IV por dia, por um a três dias, em combinação com Ruxience[®], 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 Ruxience[®].

Instruções de doses especiais

Crianças e adolescentes

A segurança e a eficácia de Ruxience[®] em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Idosos

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

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

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:

- RRI (incluindo síndrome de liberação de citocinas e síndrome de lise tumoral), vide item 5. Advertências e Precauções.
- Infecções, vide item 5. Advertências e Precauções.
- Eventos cardiovasculares, vide item 5. Advertências e Precauções.

Outras RAMs sérias relatadas incluem reativação de hepatite B e LEMP (vide item 5. 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 14. Dentro de cada agrupamento de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de seriedade. As frequências são definidas como muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis).

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

Tabela 14. 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	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Muito rara	Desconhecida
Infecções e infestações	Infecções bacterianas,	Sepse, ⁺ pneumonia,		Infecção viral séria ² ,	LEMP	

	Infecções virais, +bronquite	+infecção febril, +herpes zoster, +infecção do trato respiratório, infecções fúngicas, infecções de etiologia desconhecida, +bronquite aguda, +sinusite, hepatite B ¹		<i>Pneumocystis jirovecii</i>		
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Neutropenia, leucopenia, +neutropenia febril, +trombocitopenia	Anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	Distúrbios de coagulação, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatia		Aumento temporário dos níveis séricos de IgM ³	Neutropenia tardia ³
Distúrbios do sistema imunológico	Reações relacionadas à infusão ⁴ , angioedema	Hipersensibilidade		Anafilaxia	Síndrome de lise tumoral, síndrome de liberação de citocinas ⁴ , doença do soro	Trombocitopenia reversível aguda relacionada à infusão ⁴
Distúrbios do metabolismo e da nutrição		Hiperglicemia, redução do peso, edema periférico, edema na face, LDH elevado, hipocalcemia				
Distúrbios psiquiátricos			Depressão, nervosismo			
Distúrbios do sistema nervoso		Parestesia, hipoestesia, agitação, insônia, vasodilatação, tontura, ansiedade	Disgeusia		Neuropatia periférica, paralisia dos nervos da face ⁵	Neuropatia craniana, perda de outros sentidos ⁵
Distúrbios oculares		Distúrbio da lacrimação, conjuntivite			Perda grave da visão ⁵	
Distúrbios do ouvido e do labirinto		Zumbido, dor no ouvido				Perda da audição ⁵
Distúrbios cardíacos		+infarto do miocárdio ^{4 e 6} ,	+insuficiência do	Distúrbios cardíacos	Insuficiência	

		arritmia, +fibrilação atrial, taquicardia, +distúrbio cardíaco	ventrículo esquerdo, +taquicardia Supraventric ular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica, bradicardia	graves ^{4 e 6}	cardíaca ^{4 e 6}	
Distúrbios vasculares		Hipertensão, hipotensão ortostática, hipotensão			Vasculite (predomin antemente cutânea), vasculite leucocitocl ástica	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Broncoespasm o ⁴ , doença respiratória, dor no peito, dispneia, aumento da tosse, rinite	Asma, bronquiolite obliterante, distúrbio pulmonar, hipóxia	Doença pulmonar intersticial ⁷	Insuficiênc ia respiratória ⁴	Infiltração pulmonar
Distúrbios Gastrointestinais	náusea	Vômito, diarreia, dor abdominal, disfagia, estomatite, constipação, dispepsia, anorexia, irritação na garganta	Aumento abdominal		Perfuração gastrointesti nal ⁷	
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo	Prurido, erupção cutânea, +alopecia	Urticária, sudorese, suores noturnos, +distúrbio cutâneo			Reações cutâneas bolhosas graves, síndrome de Stevens- Johnson, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) ⁷	
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos		Hipertonia, mialgia, artralgia, dor nas costas, dor no pescoço, dor				
Distúrbios renais e urinários					Insuficiênc ia Renal ⁴	
Distúrbios gerais e	Febre, calafrios,	Dor do tumor, rubor, mal-	Dor no local da aplicação			

condições no local de administração	astenia, cefaleia	estar, síndrome do frio, ⁺ fadiga, ⁺ calafrios, ⁺ falência múltipla de órgãos ⁴				
Investigações	Níveis reduzidos de IgG					
<p>Para cada termo, a contagem para a frequência teve como base as reações de todos os graus (de leve a grave), com exceção dos termos marcados com “+”, para os quais a contagem para frequência teve como base somente as reações graves (grau ≥ 3 dos critérios comuns de toxicidade do NCI). Somente a frequência mais alta observada nos estudos é relatada.</p> <p>¹ inclui reativação e infecções primárias; frequência com base no regime R-FC em LLC recidivante/refratária</p> <p>² vide também seção infecções abaixo</p> <p>³ vide também seção reações adversas hematológicas abaixo</p> <p>⁴ vide também seção reações relacionadas à infusão abaixo. Raramente foram relatados casos fatais</p> <p>⁵ sinais e sintomas de neuropatia craniana. Ocorreram em diversos momentos até vários meses após a conclusão da terapia com rituximabe</p> <p>⁶ observadas principalmente em pacientes com condições cardíacas anteriores e/ou quimioterapia cardiotoxicas e estiveram associadas principalmente a reações relacionadas à infusão</p> <p>⁷ inclui casos fatais</p>						

Os termos a seguir foram relatados como eventos adversos durante os estudos clínicos, mas foram relatados com uma incidência semelhante ou inferior nos braços com 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 desconhecidas exacerbações de condições cardíacas preexistentes, como angina *pectoris* ou insuficiência cardíaca congestiva ou distúrbios cardíacos graves (insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, fibrilação atrial), edema pulmonar, falência múltipla de órgãos, síndrome de lise tumoral, síndrome de liberação de citocinas, insuficiência renal e insuficiência respiratória. A incidência de sintomas relacionados à infusão reduziu substancialmente nas infusões 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)) e vírus da hepatite C. Também foram relatados em estudos clínicos casos de LEMP fatal que ocorreram após a progressão da doença e o retratamento. Foram relatados casos de reativação da hepatite B, a

maioria dos quais ocorreu em pacientes que receberam 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 preexistente. 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 preexistente. 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 gastrointestinais

Foi observada perfuração gastrointestinal, 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

Pacientes idosos (≥ 65 anos):

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

Doença volumosa

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

Retratamento

O percentual de pacientes que relataram RAMs no retratamento com ciclos adicionais de 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

Pacientes 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 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 5. 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 15. 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 $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$). 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 RRI. A incidência global de RRI em estudos clínicos foi de 23% com a primeira infusão e diminuiu com infusões subsequentes. RRI 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 5. Advertências e Precauções) e reação semelhante à doença do soro durante a experiência pós-comercialização.

Tabela 15. 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	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Muito rara
Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório superior, infecções do trato urinário	Bronquite, sinusite, gastroenterite, pé-de-atleta			LEMP, reativação de hepatite B
Distúrbios do sangue e do sistema linfático		Neutropenia ¹		Neutropenia tardia ²	Reação semelhante à doença do soro
Distúrbios cardíacos				Angina pectoris, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio	Flutter atrial
Distúrbios do sistema imunológico	³ Reações relacionadas à Infusão (hipertensão, náusea, erupção cutânea, pirexia, prurido,		³ Reações relacionadas à infusão (edema generalizado, broncoespasmo, sibilo, edema na laringe, edema		
Distúrbios gerais e condições no local de administração					

	urticária, irritação na garganta, rubor quente, hipotensão, rinite, tremores, taquicardia, fadiga, dor orofaríngea, edema periférico, eritema)		angioneurótico, prurido generalizado, anafilaxia, reação anafilactoide)		
Distúrbios do metabolismo e da nutrição		Hipercolesterolemia			
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Parestesia, enxaqueca, tontura, ciática			
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo		Alopecia			Necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson ⁵
Distúrbios psiquiátricos		Depressão, ansiedade			
Distúrbios gastrintestinais		Dispepsia, diarreia, refluxo gastroesofágico, úlcera oral, dor abdominal superior			
Distúrbios musculoesqueléticos		Artralgia/dor musculoesquelética, osteoartrite, bursite			
Investigações	Níveis reduzidos de IgM ⁴	Níveis reduzidos de IgG ⁴			
<p>¹ Categoria de frequência derivada a partir de valores laboratoriais coletados como parte do monitoramento laboratorial de rotina em estudos clínicos</p> <p>² Categoria de frequência derivada a partir de dados pós-comercialização</p> <p>³ 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.</p> <p>⁴ Inclui observações coletadas como parte do monitoramento laboratorial de rotina</p> <p>⁵ Inclui casos fatais</p>					

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 (consulte a Tabela 14). 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 declinou com as infusões subsequentes. Em estudos clínicos, menos de 1% (17/3.189) dos pacientes apresentou uma RRI séria. Não houve RRI de grau 4 CTC nem mortes decorrentes de RRI nos estudos clínicos. A proporção de eventos de grau 3 CTC e de RRI 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 (vide itens 8. Posologia e modo de usar e 5. Advertências e Precauções). Foram relatadas RRI 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 foram consistentes com os observados historicamente. Não foram observadas RRI sérias.

Infecções

A taxa global de infecção 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.

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, incluindo 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 5. 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 5. 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 5. 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 e poliangiite microscópica

Indução da remissão

Noventa e nove pacientes foram tratados para indução da remissão de GPA e PAM em um estudo clínico com rituximabe (375 mg/m², uma vez por semana por 4 semanas) e glicocorticoides (vide item 3. Características Farmacológicas, subitem “Farmacocinética”).

As RAMs relacionadas na Tabela 16 foram todas eventos adversos que ocorreram com uma incidência $\geq 5\%$ no grupo de rituximabe e com uma frequência mais elevada do que o grupo comparador.

Tabela 16. Reações adversas ao medicamento que ocorreram em 6 meses em $\geq 5\%$ dos pacientes que receberam rituximabe para indução de remissão de GPA e PAM, e com uma frequência maior que o grupo comparador

Sistema de Órgãos Evento adverso	rituximabe (n = 99)
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%
Investigações	
Hemoglobina reduzida	6%
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	
Hipercalemia	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%

Descrição das reações adversas ao medicamento selecionadas

Reações relacionadas à infusão

No estudo clínico de indução à remissão em GPA e PAM graves e ativas, 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.

Infecções

No estudo clínico de indução da remissão, que incluiu 99 pacientes 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 zoster 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%.

Malignidades

No estudo clínico de indução da remissão, a incidência de malignidades em pacientes tratados com rituximabe no estudo clínico de granulomatose com poliangiite e poliangiite microscópica 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.

Reações adversas cardiovasculares

No estudo clínico de indução da remissão, 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 5. 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 com GPA e PAM tratados com rituximabe.

No estudo clínico de indução da remissão, 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. A taxa de infecções globais e infecções sérias não aumentou após o desenvolvimento de baixa de IgA, IgG ou IgM.

Neutropenia

No estudo clínico de indução da remissão, 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. O efeito de múltiplos ciclos de rituximabe no desenvolvimento de neutropenia em pacientes com granulomatose com poliangiite e poliangiite microscópica não foi estudado em estudos clínicos.

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.

Estudos clínicos comparativos do Ruxience®

Os resultados de segurança do programa de estudo clínico do Ruxience® corroboram perfis de segurança comparáveis para Ruxience®, MabThera® (produto de referência da UE) e Rituxan (produto de referência dos EUA) (vide item 2. Resultados de Eficácia). A segurança após a transição de MabThera® ou Rituxan para Ruxience® foi semelhante à do tratamento contínuo com Ruxience®.

Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova via de administração e nova concentração no país, e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Experiência limitada com doses maiores que as doses intravenosas aprovadas de rituximabe, 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. 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.

No cenário pós-comercialização, foram relatados casos limitados de superdose de Ruxience®. Os eventos adversos relatados foram sintomas semelhantes aos da gripe, com uma dose de 1,8 g de rituximabe e insuficiência respiratória fatal, com uma dose de 2 g de Ruxience®.

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



III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.2110.0478

Farmacêutica Responsável: Líliliana R. S. Bersan – CRF-SP nº 19167

Registrado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1.860

CEP 04717-904 – São Paulo – SP

CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado e Embalado por:

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Puurs – Bélgica

Importado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/03/2021.

RUXSOI_09

S@C
0800-0160625
www.wyeth.com.br

A Wyeth é uma empresa do Grupo



Wyeth®

