

Riximyo, para o que é indicado e para o que serve?

Riximyo® 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

- Riximyo® 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

- Riximyo® 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)

- Riximyo® 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).

Como o Riximyo funciona?

Riximyo® contém o ingrediente ativo rituximabe, um anticorpo produzido fora do corpo e que se liga a receptores nos linfócitos B, levando à destruição dessas células.

O crescimento anormal de linfócitos B é responsável por doenças neoplásicas como linfoma (tumor do tecido linfático) e leucemia, ou autoimunes, como artrite reumatoide (AR - doença crônica que agride principalmente as juntas, levando a deformidades e incapacidade física)

e algumas vasculites como Granulomatose com poliangiite (granulomatose de Wegener), Poliangiite microscópica (PAM) e pênfigo vulgar (PV). O tempo médio para saber se Riximyo® está sendo eficaz depende do tratamento prescrito pelo médico, das características do seu organismo e da doença.

Quais as contraindicações do Riximyo?

Não use Riximyo® se você teve reação alérgica grave a esse medicamento, a algum excipiente do produto ou a qualquer proteína de origem de roedor. Reações alérgicas graves costumam ser placas avermelhadas na pele e sensação intensa de coceira e inchaço no rosto, lábios, boca ou garganta que causa dificuldade de engolir ou respirar. Em pacientes com linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica, Riximyo® não deve ser utilizado por pacientes com infecções ativas e graves ou que estejam com a imunidade gravemente comprometida. Em pacientes com artrite reumatóide, granulomatose com poliangiite, poliangiite microscópica e pênfigo vulgar, Riximyo® não deve ser utilizado por pacientes com infecções ativas e graves, que estejam com a imunidade gravemente comprometida ou que apresentem insuficiência cardíaca grave ou doença cardíaca não controlada grave.

Como usar o Riximyo?

O profissional da saúde saberá como preparar o medicamento.

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

A solução de Riximyo® deverá ser diluída em soro e será administrada lentamente na circulação sanguínea, por agulha ou cateter estéril colocado em uma veia. Esse tipo de aplicação é conhecido como intravenosa e deverá ser realizada por um profissional da saúde treinado e habilitado.

O médico prescreverá a dose e o esquema de tratamento que julgar mais adequados para você. A dose será calculada de acordo com o seu peso e sua altura (superfície corpórea), se a indicação for linfoma, leucemia linfóide crônica, granulomatose com poliangiite ou poliangiite microscópica.

Se a indicação for artrite reumatoide, Riximyo® será administrado em duas doses fixas de 1.000 mg cada, com intervalo de 14 dias entre as doses (Dia 1 e Dia 15). Para a indicação de pênfigo vulgar, se o médico julgar adequado, doses fixas de 500 mg podem ser administradas a cada seis meses para o tratamento de manutenção, ou pode ser administrada dose de 1.000 mg em caso de recidiva da doença.

Se você estiver em tratamento para granulomatose com poliangiite ou poliangiite microscópica, e responder bem ao tratamento, poderá receber doses fixas de Riximyo® como terapia de manutenção, que devem ser administradas em duas infusões IV de 500 mg com intervalo de 2 semanas, seguidas de uma infusão IV de 500 mg a cada 6 meses. Após a indução da remissão com Riximyo®, a terapia de manutenção deverá ser iniciada no mínimo 16 semanas após a última infusão de Riximyo®.

Após a indução da remissão com outros imunossupressores padrão de tratamento, a terapia de manutenção com Riximyo® deverá ser iniciada durante o período de 4 semanas que se segue após a remissão da doença.

Você deve receber Riximyo® durante pelo menos 24 meses após alcançar a remissão (ausência de sinais e sintomas clínicos).

Caso você apresente maior risco de recidiva, os médicos devem considerar uma duração mais longa da terapia de manutenção com Riximyo®, por até 5 anos.

A duração do tratamento com Riximyo® será estabelecida pelo médico, dependendo da doença, do seu organismo e da resposta ao tratamento.

Caso você perca alguma das aplicações prescritas, seu médico deverá ser informado.

Riximyo® não pode ser administrado por via oral ou intramuscular.

Riximyo® não deve ser utilizado em pacientes pediátricos com menos de 2 anos de idade com granulomatose com poliangiite ou poliangiite microscópica ativas.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

O que devo fazer quando me esquecer de usar o Riximyo?

Seu médico saberá quando deverá ser aplicada a próxima dose de Riximyo®.

Em caso de dúvida, procure orientação do farmacêutico ou do seu médico ou do cirurgião-dentista.

Quais cuidados devo ter ao usar o Riximyo?

Rastreabilidade

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

Riximyo® 100 mg / 10 mL contém 2,3 mmol (ou 53,0 mg) de sódio por cada frasco de 10 mL.
Riximyo® 500 mg / 50 mL contém 11,5 mmol (ou 265,1 mg) de sódio em cada frasco de 50 mL. Isto deverá ser levado em consideração caso você tenha uma dieta de controle de sódio.

O tratamento com Riximyo® não deve ser iniciado em pacientes com infecções graves ativas, por isso é importante avisar seu médico caso você apresente sintomas que possam sugerir infecção, como febre, calafrios, mal-estar intenso ou tosse prolongada antes de iniciar ou durante o tratamento com Riximyo®. Informe ao médico se você tem alguma infecção ativa ou infecção recorrente crônica.

O Riximyo® raramente pode causar uma infecção no cérebro séria chamada Leucoencefalopatia multifocal progressiva ou LEMP, que pode ser fatal. Os sinais de LEMP incluem confusão, perda de memória, problemas de pensamento, perda de equilíbrio, mudança na maneira de andar ou falar, diminuição de força ou fraqueza em um dos lados do corpo, visão turva ou perda de visão. Se você apresentar algum desses sintomas, avise seu médico imediatamente. Informe seus parceiros ou cuidadores sobre seu tratamento, uma vez que eles podem reparar nesses sintomas e auxiliar na identificação.

Foram relatados casos de meningoencefalites enterovirais (um tipo sério de infecção/inflamação do cérebro e meninge), incluindo casos fatais, após o uso de rituximabe. Os sinais de meningoencefalite incluem febre, dor de cabeça e rigidez na nuca,

falta de coordenação, alteração de personalidade, alucinações, alteração da consciência, convulsões ou coma. Avise ao seu médico imediatamente se você apresentar algum desses sintomas.

Informe ao seu médico se você tem alguma doença do coração, como angina (dor no peito), batimentos anormais do coração, insuficiência cardíaca ou teve infarto do miocárdio.

Informe ao médico se está usando remédios para controlar a pressão arterial, pois Riximyo® pode causar diminuição da pressão arterial durante a infusão do medicamento. É possível que o médico peça para suspender o uso desses medicamentos pelo menos 12 horas antes da administração de Riximyo®.

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

Se você tem alguma doença pulmonar, a chance de ter problemas respiratórios durante a administração de Riximyo® pode ser maior.

Durante o tratamento com Riximyo®, algumas vacinas não podem ser tomadas e outras poderão ser menos eficazes. Avise seu médico, caso necessite de alguma vacina durante ou antes do início do tratamento e também sobre o seu histórico de vacinações.

Seu médico poderá recomendar tratamento preventivo para a síndrome de lise tumoral (alterações decorrentes da destruição tumoral).

Seu médico poderá solicitar monitoramento da contagem de células sanguíneas. Durante o tratamento, você poderá apresentar alterações no exame de sangue, como diminuição de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (células que auxiliam na coagulação). Essas alterações costumam ser passageiras, e seu médico acompanhará os resultados. Pode ser necessário realizar exames sanguíneos regularmente para controle dessas alterações.

Informe ao médico se você tem ou teve hepatite B. O tratamento com Riximyo® não deve ser iniciado se você estiver com hepatite B em atividade.

Informe ao seu médico se ocorrer graves reações de pele.

Pacientes pediátricos

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

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Geralmente, pacientes que recebem Riximyo® não apresentam efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas, mas Riximyo® pode causar tonturas em algumas pessoas. Porém, algumas medicações usadas antes da infusão para evitar as reações infusionais podem causar sonolência (antialérgicos). Caso você tenha dúvidas a respeito dos medicamentos usados antes da infusão, pergunte ao médico ou à enfermeira.

Gravidez e amamentação

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

Informe ao médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou no prazo de 12 meses depois do seu término.

Você deve utilizar métodos contraceptivos eficazes antes de receber Riximyo®, durante o tratamento e por 12 meses após seu término.

O rituximabe passa para o leite materno em pequenas quantidades. Uma vez que os efeitos a longo prazo nos bebês amamentados são desconhecidos, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com Riximyo® e por 6 meses após o término do tratamento.

Informe ao médico se estiver amamentando.

Até o momento, não há informações de que Riximyo® possa causar *doping*. Em caso de dúvida, consulte o seu médico.

Quais as reações adversas e os efeitos colaterais do Riximyo?

Informe ao médico imediatamente, caso você não se sinta bem enquanto estiver recebendo Riximyo®.

Experiência advinda dos estudos clínicos em Onco-hematologia
Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão listadas em ordem decrescente de gravidade.

As frequências são definidas como:

- Muito comum (ocorre em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento);
- Comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento);
- Incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento);
- Rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento);
- Muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento);
- Desconhecida.

Tabela 1 Reações adversas observadas em estudos clínicos ou durante a vigilância pós-comercialização em pacientes com linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica:

Frequência	Reação adversa
Infecções e infestações	
Muito comum	Infecções por bactéria, infecções por vírus, bronquite
Comum	Sepse (infecção geral grave), pneumonia, infecção febril, herpes zóster (infecção por vírus), infecção do trato respiratório, infecções por fungos, infecções de causa desconhecida, bronquite aguda, sinusite, hepatite B
Rara	Infecção por vírus séria <i>Pneumocystis jirovecii</i> (fungo que causa infecção)
Muito rara	Leucoencefalopatia multifocal progressiva (infecção causada por vírus)
Desconhecida	Meningoencefalite enteroviral (Infecção/inflamação do cérebro e meninge)
Distúrbio do sangue e do sistema linfático	

Muito comum	Neutropenia (redução de um dos tipos de glóbulos brancos no sangue), leucopenia (redução dos glóbulos brancos do sangue), neutropenia febril (febre associada a baixo número de neutrófilos), trombocitopenia (redução de plaquetas no sangue)
Comum	Anemia (falta de glóbulos vermelhos no sangue), pancitopenia (redução de todas as células do sangue), granulocitopenia (redução de granulócitos do sangue)
Incomum	Distúrbios de coagulação, anemia aplásica (produção insuficiente de células do sangue), anemia hemolítica (destruição de glóbulos vermelhos do sangue), linfadenopatia (alteração em tamanho e consistência de linfonodos)
Muito rara	Aumento temporário dos níveis séricos de IgM (um tipo de anticorpo)
Desconhecida	Neutropenia tardia
Distúrbios do sistema imunológico	
Muito comum	Reações relacionadas a infusão, angioedema (inchaço da língua ou garganta)
Comum	Hipersensibilidade (reações alérgicas)
Rara	Anafilaxia (reação alérgica grave)
Muito rara	Síndrome de lise tumoral (toxicidade causada pela destruição tumoral), síndrome de liberação de citocinas, doença do soro (doença com comprometimento do sangue)
Desconhecida	Trombocitopenia (redução de plaquetas no sangue) reversível aguda relacionada à infusão
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	
Comum	Hiperglicemia (aumento do açúcar no sangue), redução do peso, edema periférico (inchaço), edema na face, LDH elevado, hipocalcemia (quantidade reduzida de cálcio no sangue)
Distúrbios psiquiátricos	
Incomum	Depressão, nervosismo
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum	Parestesia (sensibilidade alterada de uma região do corpo, geralmente com formigamento ou dormência), hipoestesia (perda ou diminuição de sensibilidade em determinada região do corpo), agitação, insônia, vasodilatação, tontura, ansiedade
Incomum	Digeusia (alteração do paladar)
Muito rara	Neuropatia periférica (lesão no nervo), paralisia dos nervos da

	face
Desconhecida	Neuropatia craniana, perda de outros sentidos
Distúrbios oculares	
Comum	Distúrbio da lacrimação (lágrimas), conjuntivite conjuntivite
Muito rara	Perda grave da visão
Distúrbios do ouvido e do labirinto	
Comum	Zumbido, dor de ouvido
Desconhecida	Perda da audição
Distúrbios cardíacos	
Comum	Infarto do miocárdio, arritmia (alteração da frequência dos batimentos cardíacos), fibrilação atrial(distúrbios do ritmo cardíaco), taquicardia (aumento da frequência cardíaca), distúrbio cardíaco
Incomum	Insuficiência do ventrículo esquerdo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, angina (dor no peito), isquemia miocárdica (diminuição da irrigação do coração), bradicardia (diminuição da frequência cardíaca)
Rara	Distúrbios cardíacos graves
Muito rara	Insuficiência cardíaca
Distúrbios vasculares	
Comum	Hipertensão (pressão alta), hipotensão ortostática (pressão baixa ao ficar em pé), hipotensão (pressão baixa)
Muito rara	Vasculite (inflamação de vaso sanguíneo) predominantemente cutânea (na pele), vasculite leucocitoclástica (vasculite de pequenos vasos da pele)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Comum	Broncoespasmo (diminuição do calibre dos brônquios), doença respiratória, dor no peito, dispneia (falta de ar), aumento da tosse, rinite
Incomum	Asma, bronquiolite obliterante (diminuição de fluxo aéreo pulmonar), distúrbio pulmonar, hipóxia (baixo teor de oxigênio)
Rara	Doença pulmonar intersticial
Muito rara	Insuficiência respiratória

Desconhecida	Infiltração pulmonar
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum	Náusea
Comum	Vômito, diarreia, dor abdominal, disfagia (dificuldade de engolir), estomatite (inflamação na boca), constipação (prisão de ventre), dispepsia (dificuldade na digestão), anorexia, irritação na garganta
Incomum	Aumento abdominal
Muito rara	Perfuração gastrintestinal
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo	
Muito comum	Prurido (coceira), erupção cutânea, alopecia (redução de pelos ou cabelos)
Comum	Urticária (irritações de pele), sudorese (eliminação de suor), suores noturnos, distúrbio cutâneo
Muito rara	Reações cutâneas bolhosas graves, síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos	
Comum	Hipertonia (aumento da rigidez muscular), mialgia (dor muscular), artralgia (dor nas articulações) , dor nas costas, dor no pescoço, dor
Distúrbios renais e urinários	
Muito rara	Insuficiência dos rins
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Muito comum	Febre, calafrio, astenia (fraqueza), cefaleia (dor de cabeça)
Comum	Dor do tumor, rubor, mal-estar, síndrome do frio, fadiga, calafrios, falência múltipla de órgãos
Incomum	Dor no local da aplicação
Investigações	
Muito comum	Níveis reduzidos de IgG (um tipo de anticorpo)

Tabela 2. Resumo das reações adversas ao medicamento relatadas em estudos clínicos ou durante a vigilância pós-comercialização em pacientes com artrite reumatoide:

Frequência	Reação adversa
Infecções e infestações	
Muito comum	Infecção do trato respiratório superior, infecções do trato urinário
Comum	Bronquite sinusite, gastroenterite, pé-de-atleta
Muito rara	Leucoencefalopatia multifocal progressiva (infecção causada por vírus), reativação de hepatite B
Desconhecida	Infecção viral séria Meningoencefalite enteroviral (Infecção/inflamação do cérebro e meninge)
Distúrbios do sangue e sistema linfático	
Comum	Neutropenia (redução de um dos tipos de glóbulos brancos no sangue)
Rara	Neutropenia tardia
Muito rara	Reação semelhante à doença do soro
Distúrbios do sistema imunológico / Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Muito comum	Reações relacionadas à infusão (hipertensão – pressão alta, náusea, erupção cutânea, pirexia (febre), prurido - coceira, urticária (irritações de pele), irritação na garganta, rubor quente, hipotensão)
Incomum	Reações relacionadas à infusão [edema generalizado, broncoespasmo, sibilo (chiado), edema na laringe, edema angioneurótico, prurido generalizado, anafilaxia, reação anafilactoide]
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	
Comum	Hipercolesterolemia (colesterol alto)
Distúrbios psiquiátricos	
Comum	Depressão, ansiedade
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum	Cefaleia (dor de cabeça)
Comum	Parestesia (sensibilidade alterada de uma região do corpo, geralmente com formigamento ou dormência), enxaqueca,

	tontura, ciática (dor que irradia ao longo do nervo ciático)
Distúrbios cardíacos	
Rara	Angina <i>pectoris</i> , (dor no peito), fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio
Muito rara	<i>Flutter</i> atrial (distúrbio do ritmo cardíaco)
Distúrbios gastrintestinais	
Comum	Dispepsia, diarreia, refluxo gastresofágico, úlcera oral, dor abdominal superior
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo	
Comum	Alopecia
Muito rara	Necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Comum	Artralgia / dor musculoesquelética, osteoartrite (doença degenerativa das articulações), bursite (inflamação das articulações)
Investigações	
Muito comum	Níveis reduzidos de IgM
Comum	Níveis reduzidos de IgG

Tabela 3. Reações adversas ao medicamento que ocorreram em mais de 5% em pacientes adultos que receberam rituximabe para terapia de indução de remissão de granulomatose com poliangiite e poliangiite microscópica em estudos clínicos ou durante a vigilância pós-comercialização:

Sistema de Órgãos Evento adverso	Frequência
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	
Trombocitopenia (redução de plaquetas no sangue)	7%
Distúrbios gastrintestinais	
Diarreia	18%
Dispepsia (dificuldade na digestão)	6%
Constipação (prisão de ventre)	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%
<i>Herpes zoster</i>	5%
Nasofaringite (infecção no nariz e na garganta)	5%
Infecção viral séria	Desconhecida
Meningoencefalite enteroviral (Infecção/inflamação do cérebro e meninge)	Desconhecida
Investigações	
Hemoglobina reduzida	6%
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	
Hipercalemia (alto nível de potássio no sangue)	5%
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Espasmos musculares (contração involuntária)	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 (falta de ar)	11%
Epistaxe (sangramento pelo nariz)	11%
Congestão nasal	6%
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo	
Acne	7%
Distúrbios vasculares	
Hipertensão (pressão alta)	12%
Rubor	5%

População pediátrica

As reações adversas identificadas incluíram:

- Infecções (17 pacientes [68%] na fase de indução da remissão; 23 pacientes [92%] no período total do estudo), reações relacionadas à infusão (15 pacientes [60%] na fase de indução da remissão; 17 pacientes [68%] no período total do estudo) e náusea (4 pacientes [16%] na fase de indução da remissão; 5 pacientes [20%] no período total do estudo).

Tabela 4. Reações adversas ao medicamento que ocorreram em mais de 5% em pacientes que receberam rituximabe para terapia de manutenção de granulomatose com poliangiite e poliangiite microscópica em estudos clínicos ou durante a vigilância pós-comercialização:

Sistema de Órgãos Reações adversas ao medicamento	Rituximabe (N = 57)
Infecções e infestações	
Bronquite	14%
Rinite	5%
Infecção viral séria	Desconhecida
Meningoencefalite enteroviral (Infecção/inflamação do cérebro e meninge)	Desconhecida
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Febre	9%
Sintoma semelhante à <i>influenza</i>	5%

Edema periférico	5%
Distúrbios gastrintestinais	
Diarreia	7%
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Falta de ar	9%
Lesões, envenenamento e complicações de procedimentos	
Reações relacionadas à infusão	12%

Tabela 5 - Reações adversas ao medicamento que ocorreram em pacientes com pênfigo vulgar tratados com Mabthera® no estudo 1 de PV até 24 meses e no estudo 2 de PV até 52 semanas ou durante a vigilância pós-comercialização:

Frequência	Reação adversa
Infecções e infestações	
Muito comum	Infecção do trato respiratório superior
Comum	Infecção pelo herpes-vírus <i>Herpes-zóster</i> ; Herpes oral; Conjuntivite; Nasofaringite; Candidíase oral; Infecção do trato urinário
Desconhecida	Infecção viral séria ^{1,2} ; Meningoencefalite enteroviral ¹ (Infecção/inflamação do cérebro e meninge)
Neoplasmas Benignas, Malignas e Não Especificadas (incluindo cistos e pólipos)	
Comum	Papiloma cutâneo
Transtornos psiquiátricos	
Muito comum	Transtorno depressivo persistente
Comum	Depressão maior Irritabilidade
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum	Cefaleia
Comum	Tontura
Distúrbios cardíacos	
Comum	Taquicardia
Distúrbios gastrointestinais	

Comum	Dor abdominal superior
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Muito comum	Alopecia
Comum	Prurido; Urticária; Distúrbio de pele
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseos	
Comum	Dor musculoesquelética; Artralgia; Dor nas costas
Distúrbios gerais e condições no local da administração	
Comum	Fadiga; Astenia; Pirexia
Lesão, Intoxicação e Complicações do Procedimento	
Muito comum	Reações relacionadas à infusão ²

¹Observada durante a vigilância pós-comercialização. Vide também a seção Infecções abaixo.

² As reações relacionadas à infusão no Estudo 1 de PV incluíam sintomas coletados na visita programada seguinte após cada infusão e eventos adversos que ocorreram no dia da infusão ou um dia após a infusão. Os sintomas de reação relacionada à infusão/Termos Preferenciais mais comuns no Estudo 1 de PV incluíam cefaleias, calafrios, hipertensão arterial, náusea, astenia e dor.

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

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país, e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ou desconhecidas. Nesse caso, informe ao seu médico.

Apresentações do Riximyo

Solução para diluição para infusão

- Embalagem contendo 2 frascos de 10 mL (100 mg/10 mL).
- Embalagem contendo 1 frasco de 50 mL (500 mg/50 mL).

Via intravenosa.

Uso adulto e pediátrico acima de 2 anos.

Qual a composição do Riximyo?

Cada mL de Riximyo® contém:

Rituximabe 10 mg

Excipientes q.s.p 1 frasco

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

Superdose: o que acontece se tomar uma dose do Riximyo maior do que a recomendada?

Há experiência limitada com superdosagem advinda dos estudos clínicos em pessoas. Como Riximyo® é administrado sob supervisão médica, é pouco provável que você receba mais medicação que o prescrito.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou a bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Interação medicamentosa: quais os efeitos de tomar Riximyo com outros remédios?

Antes de iniciar o tratamento, certifique-se de que seu médico tenha conhecimento de que você está tomando outros medicamentos (incluindo aqueles que não foram prescritos por ele). Isso é importante, visto que o uso de mais de um medicamento ao mesmo tempo poderá reforçar ou diminuir os efeitos dos medicamentos.

Em pacientes com leucemia linfóide crônica, 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 de rituximabe.

O metotrexato não tem efeito sobre a ação de rituximabe em pacientes com artrite reumatoide. O Riximyo® não interage com alimentos.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista, se você estiver fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Qual a ação da substância do Riximyo?

Resultados de Eficácia

100mg/10mL e 500mg/50mL

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 Rituximabe em infusão IV, uma vez por semana. A taxa de resposta global (TRG) na população ITT (intenção de tratamento) foi de 48% (IC95% 41% - 56%), com 6% de respostas completas (RC) e 42% de respostas parciais (RP). A mediana projetada do tempo para progressão da doença nos pacientes responsivos foi de 13 meses.

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

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.

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/m^2 de Rituximabe em infusão IV, uma vez por semana. A TRG foi 57% ($\text{IC}_{95\%}$ 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).

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 $> 10 \text{ cm}$ de diâmetro), recidivado ou resistente à quimioterapia receberam quatro doses de 375 mg/m^2 de Rituximabe, em infusão IV, uma vez por semana. A TRG foi 36% ($\text{IC}_{95\%}$ 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 Rituximabe foram novamente tratados com quatro doses de 375 mg/m^2 de Rituximabe em infusão IV, uma vez por semana. Três desses pacientes já haviam recebido dois ciclos anteriores de Rituximabe 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% ($\text{IC}_{95\%}$ 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 Rituximabe.

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/m^2 ,

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 Rituximabe 375 mg/m² associado com CVP (R-CVP). Rituximabe foi administrado no primeiro dia de cada ciclo de tratamento. No total, 321 pacientes (162 R-CVP, 159 CVP) receberam o tratamento e foram analisados quanto à eficácia.

O tempo mediano de acompanhamento foi de 53 meses. O esquema R-CVP levou a benefícios significativos, em comparação com CVP apenas em relação ao desfecho primário, tempo até a falha do tratamento (27 meses *versus* 6,6 meses, $p < 0,0001$, teste *log-rank*). A proporção de pacientes com resposta tumoral (RC, RCu - não confirmada, RP) foi significativamente maior ($p < 0,0001$ teste do qui-quadrado) no grupo R-CVP (80,9%) que no grupo CVP (57,2%). O tratamento com R-CVP, em comparação ao CVP, prolongou significativamente o tempo até a progressão da doença ou óbito em 33,6 meses e 14,7 meses, respectivamente ($p < 0,0001$, teste *log-rank*). A duração mediana da resposta foi de 37,7 meses no grupo R-CVP e de 13,5 meses no grupo CVP ($p < 0,0001$, teste *log-rank*). A diferença entre os grupos de tratamento, em relação à sobrevida global, mostrou forte benefício clínico ($p = 0,029$, teste log-rank estratificado por centro de estudo): a porcentagem de sobrevida em 53 meses foi de 80,9% para pacientes no grupo R-CVP, em comparação a 71,1% para pacientes no grupo CVP.

Os resultados de outros três estudos clínicos randomizados, usando Rituximabe em combinação com outros regimes de quimioterapia, além do CVP, CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisolona), MCP (mitoxantrona, clorambucil e prednisona), CHVP (ciclofosfamida, doxorrubicina, teniposido 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 Rituximabe em diferentes regimes quimioterápicos em linfoma folicular

Estudo	Tratamento, N	TA mediano, M	TRG, %	RC, %	TPF / SLP / SLE mediano, M	Taxa SG, %
--------	---------------	---------------	--------	-------	----------------------------	------------

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

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

Terapia de manutenção

Linfoma não Hodgkin folicular não tratado previamente

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

Após o tempo mediano de observação de 25 meses da randomização, a terapia de manutenção com Rituximabe resultou em melhora clínica e estatisticamente significativa no desfecho primário de sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador (SLP), quando comparada ao grupo de observação em pacientes com Linfoma não Hodgkin

folicular não tratado previamente (Tabela 2). Essa melhora na SLP foi confirmada por um comitê de revisão independente (IRC) (Tabela 2).

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

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

Tabela 2. Resumo dos resultados de eficácia para manutenção com Rituximabe versus observação (tempos medianos de observação de 25 e 73 meses)

Parâmetro de eficácia	Análise primária ^a		Análise atualizada ^b	
	Observação N = 513	Rituximabe manutenção N = 505	Observação N = 513	Rituximabe Manutenção N = 505
Desfecho primário Sobrevida livre de progressão ^c				
Tempo mediano até o evento (meses)	NA	NA	49	NA
Valor de p (teste <i>log-rank</i> estratificado)	p < 0,0001		p < 0,0001	
Taxa de risco [95% IC] (estratificado)	0,50 [0,39; 0,64]		0,58 [0,48; 0,69]	
Desfecho secundário Sobrevida global				
Tempo mediano até o evento (meses)	NA	NA	NA	NA
Valor de p (teste <i>log-rank</i> estratificado)	p = 0,7246		p = 0,8959	
Taxa de risco [95% IC] (estratificado)	0,89 [0,45; 1,74]		1,02 [0,71; 1,47]	
Taxa de resposta global ao final da manutenção / observação				
Pacientes avaliados ao final do tratamento	398	389	509	500
Respondedores	219/398	288/389	309/509	395/500

(RC/RCu, RP)	(55%)	(74%)	(61%)	(79%)
Valor de p (teste χ^2)	p < 0,0001		p < 0,0001	
Não respondedores	179/398 (45%)	101/389 (26%)	200/509 (40%)	105/500 (21%)
Pacientes com resposta completa (RC/RCu)	190 (48%)	260 (67%)	268 (53%)	361 (72%)
Resposta parcial (RP)	29 (7%)	28 (7%)	41 (8%)	34 (7%)
Doença estável (DE)	1 (< 1%)	0 (0%)	1 (< 1%)	1 (< 1%)
Doença progressiva (DP)	162 (41%)	79 (20%)	181 (36%)	86 (17%)
Sobrevida livre de evento				
Tempo mediano até o evento (meses)	38	NA	48	NA
Valor de p (teste <i>log-rank</i> estratificado)	p < 0,0001		p < 0,0001	
Taxa de risco [95% IC] (estratificado)	0,54 [0,43; 0,69]		0,61 [0,51; 0,72]	
Tempo até o próximo tratamento antilinfoma				
Tempo mediano até o evento (meses)	NA	NA	71	NA
Valor de p (teste <i>log-rank</i> estratificado)	p = 0,0003		p = 0,0003	
Taxa de risco [95% IC] (estratificado)	0,61 [0,46; 0,80]		0,63 [0,52; 0,76]	
Tempo até o próximo tratamento de quimioterapia				
Tempo mediano até o evento (meses)	NA	NA	85	NA
Valor de p (teste <i>log-rank</i> estratificado)	p = 0,0011		p = 0,0006	
Taxa de risco [95% IC] (estratificado)	0,60 [0,44; 0,82]		0,70 [0,57; 0,86]	
Taxa de transformação na primeira progressão				
Pacientes com progressão	173	91	278	186
Pacientes com transformação	19/513 (4%)	11/505 (2%)	24/513 (5%)	16/505 (3%)

NA: não atingido. 1 mês = 30,4375 dias (ou seja 365,25 dias / 12 meses).

Valores de p e taxas de risco para os desfechos de tempo até o evento foram calculados usando o teste de *log-rank* estratificado e regressão de Cox estratificado, respectivamente. Os fatores de estratificação foram os tratamentos de indução recebidos e resposta ao tratamento de indução. Valores de p para as taxas de resposta foram calculados usando o teste χ^2 , e *odds ratio* foi calculado usando regressão logística (as análises da taxa de resposta não foram ajustadas).

- a. Corte clínico: 14/janeiro/2009. Tempo mediano de observação: 25,5 meses.
- b. Corte clínico: 31/janeiro/2013. Tempo mediano de observação: 73 meses.
- c. Com base nas avaliações do investigador.

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

Linfoma não Hodgkin folicular recidivado / refratário

Em um estudo prospectivo, aberto, internacional, multicêntrico, fase III, 465 pacientes com LNH folicular recidivado / refratário foram randomizados em uma primeira etapa para terapia de indução com CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisolona, n = 231) ou com Rituximabe 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 Rituximabe (n = 167) ou observação (n = 167). O tratamento de manutenção com Rituximabe consistiu em infusão simples de Rituximabe 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 Rituximabe conduziu a melhora clinicamente relevante e estatisticamente significativa no desfecho primário, a SLP (tempo desde a randomização para manutenção até a recidiva, progressão da doença ou óbito), quando comparado somente com a observação ($p < 0,0001$ teste *log-rank*). A mediana da SLP foi 42,2 meses no braço de manutenção com Rituximabe, 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 Rituximabe, 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 Rituximabe *versus* 57% no grupo de observação. A análise da sobrevida global confirmou benefício significativo da manutenção com Rituximabe sobre a observação ($p = 0,0039$ teste *log-rank*). A manutenção com Rituximabe 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 Rituximabe, em comparação com a observação (38,8 meses *versus* 20,1 meses, $p < 0,0001$ teste *log-rank*). A probabilidade de iniciar novo tratamento foi reduzida em 50% (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 Rituximabe prolongou significativamente a mediana de sobrevida livre de doença (SLD), em comparação com o grupo de observação (53,7 *versus* 16,5 meses, $p = 0,0003$ teste *log-rank*) (Tabela 4). O risco de recidiva em pacientes com respostas completas foi reduzido em 67% (IC_{95%}; 39% - 82%).

Tabela 4. Fase de manutenção: resumo dos resultados de eficácia Rituximabe *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 Observação risco
	Observação risco (N = 167)	Rituximabe (N = 167)	Valor p <i>log-rank</i>	
Sobrevida livre de progressão (SLP)	14,3	42,2	< 0,0001	61%
Sobrevida global	NA	NA	0,0039	56%
Tempo 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 Rituximabe foi confirmado em todos os subgrupos analisados, independentemente do regime de indução (CHOP ou R-CHOP) ou da qualidade da resposta para o tratamento de indução (RC ou RP) (Tabela 4). Prolongou também significativamente a mediana da SLP em pacientes respondedores à terapia de indução com CHOP (SLP mediana 37,5 meses *versus* 11,6 meses, $p < 0,0001$), bem como em pacientes que responderam à indução com R-CHOP (mediana da SLP 51,9 meses *versus* 22,1 meses, $p = 0,0071$).

O tratamento de manutenção com Rituximabe 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 Rituximabe 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.

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 Rituximabe 375 mg/m² + CHOP (R-CHOP). Rituximabe 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, β2microglobulina, 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.

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 Rituximabe em combinação com FC (R-FC).

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

No estudo de primeira linha, após o tempo mediano de observação de 20,7 meses, a sobrevida livre de progressão (desfecho primário) mediana foi de 40 meses no grupo de R-FC e 32 meses no grupo de FC (p < 0,0001, teste *log-rank*) (Tabela 5). As análises da sobrevida global mostraram melhora da sobrevida em favor do braço de R-FC (p = 0,0427 teste *log-rank*).

Esses resultados foram confirmados no acompanhamento estendido: após o tempo mediano de observação de 48,1 meses, a mediana de SLP foi 55 meses no grupo de R-FC e 33 meses no grupo de FC (p < 0,0001, teste *log-rank*) e a análise da sobrevida global continuou a mostrar um benefício significativo do tratamento R-FC sobre a quimioterapia FC (p = 0,0319, teste *log-rank*). O benefício em termos de SLP foi observado consistentemente na maioria dos subgrupos de pacientes analisados de acordo com o risco da doença no período basal (isto é, classificação de Binet A-C) e foi confirmado no acompanhamento estendido (Tabela 6).

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

Parâmetros de eficácia	Estimativa Kaplan-Meier da mediana de tempo até o evento (meses)			Taxa de risco
	FC (n = 407)	R-FC (n = 403)	Valor p log-rank	

Sobrevida livre de progressão (SLP)	32,2 (32,8)***	39,8 (55,3)***	< 0,0001 (< 0,0001)***	0,56 (0,55)***
Sobrevida global	NA (NA)***	NA (NA)***	0,0427 (0,0319)***	0,64 (0,73)***
Sobrevida livre de evento	31,1 (31,3)***	39,8 (51,8)***	< 0,0001 (< 0,0001)***	0,55 (0,56)***
Taxa de resposta (RC, nRP ou RP)	72,7%	86,1%	< 0,0001	n.a.
Taxa de RC	17,2%	36,0%	< 0,0001	n.a.
Duração da resposta*	34,7 (36,2)***	40,2 (57,3)***	0,0040 (< 0,0001)***	0,61 (0,56)***
Sobrevida livre da doença**	NA (48,9)***	NA (60,3)***	0,7882 (0,0520)***	0,93 (0,69)***
Tempo até um novo tratamento para LLC	NA (47,2)***	NA (69,7)***	0,0052 (< 0,0001)***	0,65 (0,58)***

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

NA: não atingido; n.a.: não aplicável.

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

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

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

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

Sobrevida livre de progressão (SLP)	Número de pacientes		Taxa de risco (IC 95%)	Valor p <i>log-rank</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 *log-rank*). O benefício em termos de SLP foi observado na maioria dos subgrupos de pacientes analisados de acordo com o risco da doença no período basal. Melhora discreta, mas não significativa, na sobrevida global foi relatada no R-FC, em comparação com o braço de FC.

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

Parâmetros de eficácia	Estimativa Kaplan-Meier da mediana de tempo até o evento (meses)			Redução do risco
	FC (n = 276)	R-FC (n = 276)	Valor p <i>log-rank</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 Rituximabe 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.

Artrite reumatoide

A eficácia e a segurança de Rituximabe 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 Rituximabe, 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 ≤ 0,0001.

² p ≤ 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 Rituximabe tiveram redução significativamente maior no escore de atividade da doença (DAS 28) que os pacientes tratados apenas com metotrexato.

Resposta EULAR boa e moderada foi alcançada por um número significativamente maior de pacientes tratados com Rituximabe, em comparação com pacientes tratados com metotrexato apenas (Tabela 9).

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

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

Resposta Eular (%)		
Nenhuma	50%	18%
Moderada	45%	63%
Boa	5%	20%

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

Inibição do dano articular

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

Esse estudo conduzido em pacientes TNF-IR que receberam Rituximabe 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 Rituximabe 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 Rituximabe (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 Rituximabe 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 Rituximabe, 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 <i>versus</i> 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.

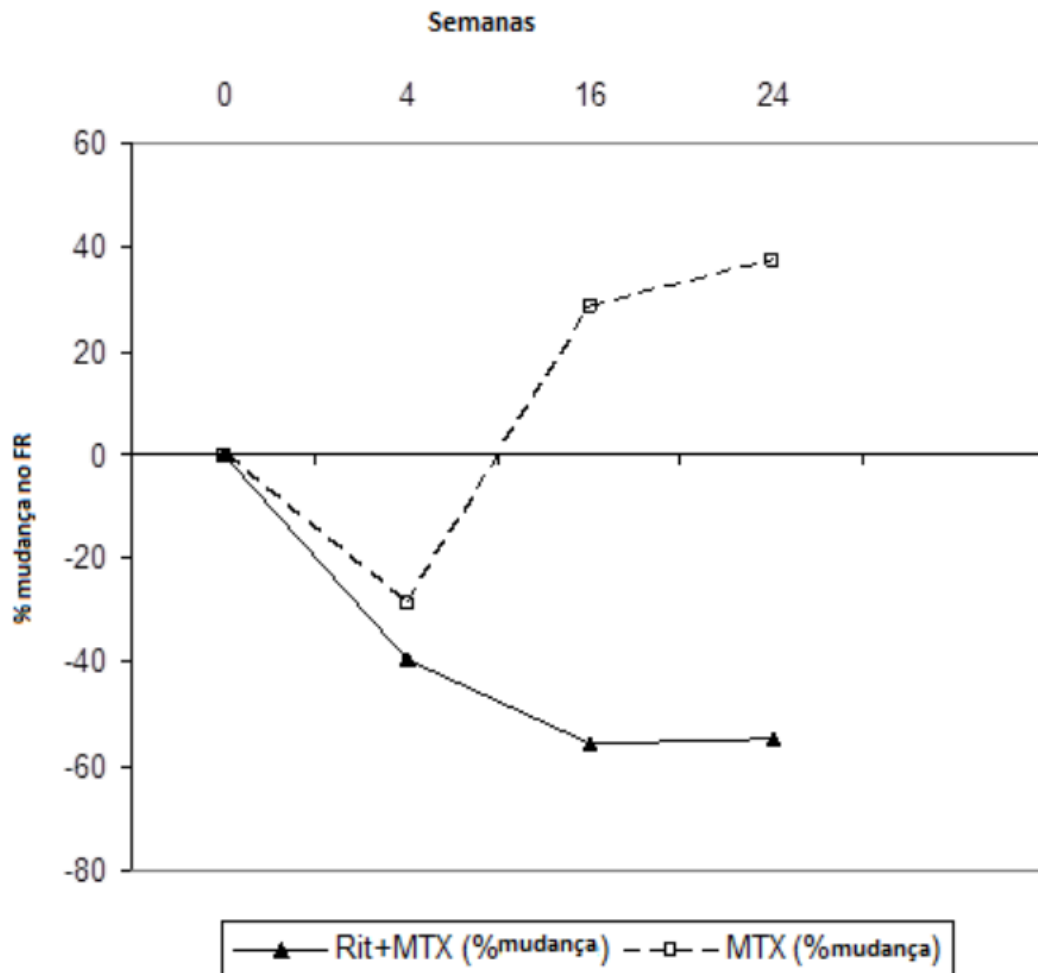
Avaliações laboratoriais

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

A presença de HACA 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 Rituximabe, 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 Rituximabe 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

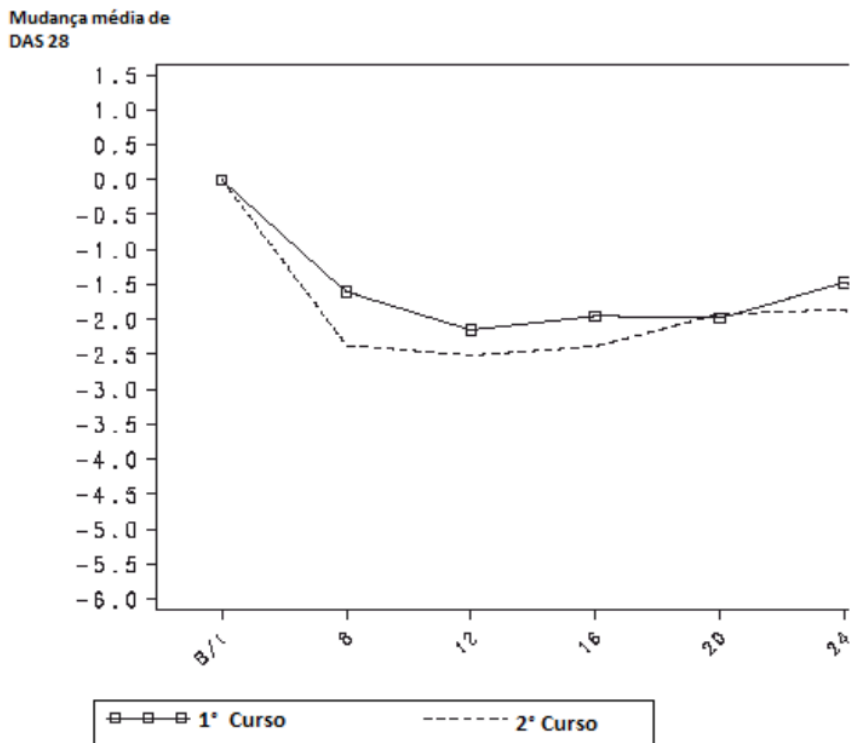
bioquímicos, incluindo marcadores de inflamação (interleucina 6, proteína C reativa, amiloide sérico A, proteína S100 isotipos A8 e A9), autoanticorpos (FR e anti-CCP) e marcadores de remodelação óssea [osteocalcina e peptídeo terminal procolágeno 1 N (P1NP)]. O tratamento com Rituximabe, em monoterapia 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 Rituximabe, 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 MTX, iriam receber dois cursos de tratamento de Rituximabe. Pacientes virgens de tratamento com Rituximabe (n = 306) e aqueles que tinham recebido 1 ou 2 cursos anteriores de Rituximabe (n = 45), 6 – 9 meses antes do basal, eram elegíveis a participarem do estudo.

Os pacientes receberam dois cursos de tratamento com Rituximabe (2 x 1000 mg) + MTX, 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 administrados 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 Rituximabe, 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.

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

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 Rituximabe (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 Rituximabe em relação à ciclofosfamida para a remissão completa em seis meses (Tabela 13). Adicionalmente, a taxa de remissão completa no braço de Rituximabe 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)

-	Rituximabe (n = 99)	Ciclofosfamida (n = 98)	Diferença de tratamento (Rituximabe – 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 AntiTumor 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, DoubleBlind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial. *Arthritis & Rheumatism* 2006;54(5):1390-1400.
17. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J et al. Efficacy of B-Cell-Targeted Therapy With Rituximab in Patients With Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine* 2004, 350(25): 2572-2581.
18. Herold M et al. Rituximab Added to First-Line Mitoxantrone, Chlorambucil and Prednisolone Chemotherapy followed by Interferon Maintenance Prolongs Survival in Patients with Advanced Follicular Lymphoma: An East German Study Group Haematology and Oncology Study, *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(15); epub April .9 (CDS Vs 6).
19. Hiddemann W et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*, 1 Dec 2005, vol 106 (12), 3725-32 (CDS Vs 6).
20. Foussard C et al. Update of the FL2000 randomized trial combining rituximab to CHVP-Interferon in follicular lymphoma (FL) patients (pts). *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol

- 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 7508 (CDS Vs 6).
21. Clinical Study Report – Third Annual Update, Protocol M39021 – An open-label, randomized, multi-center study comparing standard cyclophosphamide, vincristine, prednisolone (CVP) chemotherapy with rituximab plus CVP (R-CVP) in patients with previously untreated CD 20-positive follicular lymphoma (stage III – IV). (CDS Vs 6).
22. Strausak D. et al. Clinical Study Report Update - Protocol EORTC 20981 (M39022)- Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (MabThera®) in remission induction and maintenance treatment of relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: a phase III randomized clinical trial – Intergroup Collaborative Study. Research Report 1026435, October 2007. (CDS Vs 8.0).
23. Clinical Study Report – Protocol MO18264 (PRIMA): A multicentre, phase III, open-label, randomized study in patients with advanced follicular lymphoma evaluating the benefit of maintenance therapy with rituximab after induction of response with chemotherapy plus rituximab in comparison with no maintenance therapy. February 2010. (CDS Vs 14.0).
24. Bourson A. et al. DRAFT Clinical Study Report – Protocol ML17102: Phase III trial of combined immunochemotherapy with Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FC-R) versus chemotherapy with Fludarabine and Cyclophosphamide (FC) alone in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia CLL-8/ML17102 Protocol of the GCLLSG Research Report No 1028135, July 2008. (CDS Vs 9.0).
25. Byrd JC et al. Long term results of the fludarabine, cyclophosphamide and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2003; 101 (1), 6-14 (CDS Vs 9.0).
26. Faderl et al. Update of Experience with Fludarabine, Cyclophosphamide, Mitoxantrone Plus Rituximab in Frontline Therapy for CLL. *Blood* 2007; 110 (11), abstract#627 (CDS Vs 9.0).
27. Kay et al. Combination immuno-chemotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated CLL. *Blood* 2007; 109 (2), 405-411 (CDS Vs 9.0).
28. Hillmen P. NCRI CLL201 Trial: A Randomized Phase II Trial of Fludarabine, Cyclophosphamide and Mitoxantrone with or without Rituximab in Previously Treated CLL. *Blood* 2007; 110 (11), abstract#752 (CDS Vs 9.0).
29. Lamanna et al. Pentostatin, Cyclophosphamide, Rituximab, and Mitoxantrone: A New Highly Active Regimen for Patients with CLL Previously Treated with PCR or FCR. *Blood* 2007; 110 (11), abstract #3115 (CDS Vs 9.0).
30. Robak et al. Rituximab plus cladribine with or without cyclophosphamide in patients with relapsed or refractory CLL. *European Journal of Haematology* 2007; 79, 107-113. (CDS Vs 9.0).
31. Fischer et al. Bendamustine in Combination with Rituximab for Patients with Relapsed CLL: A Multicentre Phase II Trial of the GCLLSG. *Blood* 2007; 110 (11), abstract#3106 (CDS Vs 9.0).
32. Eichhorst et al. CHOP Plus Rituximab in Fludarabine Refractory CLL or CLL with Autoimmune Hemolytic Anaemia or Richter's Transformation: First Interim Analysis of a Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood* 2005; 106, abstract#2126 (CDS Vs 9.0).
33. Ramage L. Clinical Study Report - Protocol BO17072 (REACH): An open-label, multicenter, randomized, comparative phase III study to evaluate the efficacy and safety of rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide (R-FC) versus fludarabine and cyclophosphamide alone (FC) in previously treated patients with CD20 positive B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL). Research Report No.1031118, January 2009 (CDS

Vs 11.0).

34. Clinical Study Report – Rituximab- First Annual Update, Protocol ML17102. Research Report No.1041350.
35. Clinical Study Report Addendum – Protocol WA17042/IDEC102-20: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rituximab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who had an inadequate response to anti-TNF therapies: radiographic findings at 2 years. August 2008. (CDS Vs 12.0).
36. Clinical Study Report – CSR ITN021AI - Rituximab Therapy for the Induction of Remission and Tolerance in ANCAAssociated 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).

1400mg/11,7mL

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

A experiência clínica da formulação subcutânea de Rituximabe SC 1.400 mg para a indicação de LNH foi baseada nos resultados do estudo clínico de fase III (Sabrina BO22334) em pacientes com linfoma folicular (LF) e no estudo fase Ib de definição e confirmação de dose (SparkThera BP22333) em pacientes com LF.

Linfoma não Hodgkin folicular não tratado previamente - BO22334 (SABRINA)

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

Rituximabe (via intravenosa) em combinação com CHOP ou CVP seguido de terapia de manutenção com Rituximabe 1.400 mg ou Rituximabe (via intravenosa).

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

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

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

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

No conjunto de análises dos 410 pacientes, as estimativas pontuais da taxa de resposta global foram 84,4% (95% IC: 78,7; 89,1) e 83,4% (95% IC: 77,6; 88,2) nos braços de Rituximabe (via intravenosa) e Rituximabe 1.400 mg, respectivamente. As estimativas pontuais da taxa de resposta completa foram 31,7% (95%IC: 25,4; 38,6) e 32,7% (95%IC:

26,3; 39,6) nos braços de Rituximabe (via intravenosa) e Rituximabe 1.400 mg, respectivamente. Análise exploratória mostrou que as taxas de resposta entre os subgrupos de superfície de área corpórea (SAC), quimioterapia e gênero não foram notavelmente diferentes na população ITT.

Imunogenicidade

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

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

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

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

Referências Bibliográficas

1. Coiffier B, et al. Long-Term Outcome of Patients in the LNH-98.5 Trial, the First Randomized Study Comparing RituximabCHOP to Standard CHOP Chemotherapy in DLBCL Patients: A Study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116:2040– 2045.
2. Hiddemann W, et al. Frontline Therapy with Rituximab Added to the Combination of Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (CHOP) Significantly Improves the Outcome for Patients with Advanced-Stage Follicular Lymphoma Compared with Therapy with CHOP Alone: Results of a Prospective Randomized Study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005;106:3725– 3732.
3. Marcus R, et al. Phase III Study of R-CVP Compared with Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone Alone in Patients with Previously Untreated Advanced Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:4579– 4586.
4. Salles G, et al. Rituximab Maintenance for 2 Years in Patients with High Tumour Burden Follicular Lymphoma

Responding to Rituximab plus Chemotherapy (PRIMA): A Phase 3, Randomised Controlled Trial. Lancet. 2011;377:42– 51.

5. Primary Clinical Study Report – Protocol BO22334 (SABRINA): A Two-Stage Phase III, International, Multicenter, Randomized, Controlled, Open-Label Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Rituximab SC in Combination with CHOP or CVP Versus Rituximab IV in Combination with CHOP or CVP in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma Followed by Maintenance Treatment with Either Rituximab SC or Rituximab IV – Report No. 1058994 – June 2014.

Características Farmacológicas

Farmacodinâmica

100mg/10mL e 500mg/50mL

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

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

O número de células B periféricas diminui até níveis inferiores aos normais, depois da primeira dose de Rituximabe. Em pacientes tratados para doenças hematológicas malignas, a recuperação de células B começou dentro de seis meses de tratamento, geralmente, retornando a níveis normais dentro de 12 meses após a conclusão do tratamento, embora possa levar mais tempo em alguns pacientes.

Em pacientes com AR, a duração da depleção de células B periféricas foi variável.

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

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

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

1400mg/11,7mL

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

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

O número de células B periféricas diminui até níveis inferiores aos normais, depois da primeira dose de Rituximabe. Em pacientes tratados para doenças hematológicas malignas, a recuperação de células B começou dentro de seis meses de tratamento, geralmente, retornando a níveis normais dentro de 12 meses após a conclusão do tratamento, embora possa levar mais tempo em alguns pacientes.

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

Farmacocinética

100mg/10mL e 500mg/50mL

Linfoma não Hodgkin (LNH)

Baseadas em uma análise farmacocinética populacional, que incluiu 298 pacientes com LNH que receberam infusões únicas ou múltiplas de Rituximabe como único agente ou em combinação com quimioterapia CHOP, as estimativas populacionais típicas de depuração inespecífica (CL1), depuração específica (CL2) provavelmente com a participação das células B ou carga tumoral e volume de compartimento central de distribuição (V1) foram 0,14 L/dia, 0,59 L/dia e 2,7 L, respectivamente. A meia-vida estimada de eliminação terminal mediana de Rituximabe foi de 22 dias (de 6,1 a 52 dias). O número basal de células CD19 positivas e o tamanho das lesões tumorais mensuráveis contribuíram para a variabilidade em CL2 de Rituximabe em 161 pacientes que receberam 375 mg/m² em infusão IV, em quatro doses semanais. Os pacientes com número mais elevado de células CD19 positivas ou lesões tumorais maiores apresentaram CL2 mais elevado. No entanto, continuou existindo um grande componente de variabilidade interindividual para CL2, após correção para o número de células CD19 positivas e o tamanho da lesão tumoral. O V1 variou de acordo com a superfície de área corpórea (SAC) e terapia CHOP. Essa variabilidade em V1 (27,1% e 19,0%), influenciada pela a variabilidade da SAC (1,53 a 2,32 m²) e pela terapia concomitante com CHOP, respectivamente, foi relativamente pequena. Idade, gênero, raça, e a condição de desempenho da OMS não tiveram efeito na farmacocinética de Rituximabe. Essa análise sugere que o ajuste da dose de Rituximabe de acordo com qualquer uma das covariáveis testadas não deve resultar em redução significativa da variabilidade da farmacocinética.

Rituximabe, na dose de 375 mg/m², foi administrado em infusão IV, uma vez por semana, até o total de quatro doses, a 203 pacientes com LNH previamente não expostos a Rituximabe. A C_{máx} média após a quarta infusão foi 486 µg/mL (de 77,5 a 996,6 µg/mL). As concentrações de pico e vale de Rituximabe foram inversamente proporcionais ao número basal de células B CD19 positivas circulantes e carga de doença. A média dos níveis

séricos no estado de equilíbrio (*steady-state*) foi mais alta nos respondedores que nos não respondedores.

Os níveis séricos foram mais altos em pacientes com *International Working Formulation* (IWF) subtipos B, C e D, quando comparados com aqueles subtipos A.

Rituximabe foi detectável no soro de pacientes, de três a seis meses após a conclusão do último tratamento. Rituximabe, na dose de 375 mg/m², foi administrado como infusão IV, uma vez por semana, até o total de oito doses, a 37 pacientes com LNH. A média de C_{máx} aumentou sucessivamente após cada infusão, variando de 243 µg/mL (de 16 - 582 µg/mL) em média depois da primeira infusão até 550 µg/mL (de 171 - 1.177 µg/mL) após a oitava.

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

Leucemia linfóide crônica (LLC)

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

Artrite reumatoide (AR)

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

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

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

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

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

Com base na análise dos dados de farmacocinética populacional de 97 pacientes com GPA e PAM, que receberam 375 mg/m^2 de Rituximabe, uma vez por semana, em quatro doses, a mediana da meia-vida de eliminação terminal estimada foi de 23 dias (variação de 9 a 49 dias). A média de depuração e do volume de distribuição de Rituximabe foi 0,313 L/dia (variação de 0,116 a 0,726 L/dia) e 4,50 L (variação de 2,25 a 7,39 L), respectivamente. Os parâmetros farmacocinéticos de Rituximabe em pacientes com GPA e PAM parecem similares aos observados nos pacientes com AR.

1400mg/11,7mL

Absorção

SparkThera (BP22333)

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

SABRINA (BO22334)

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

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

Distribuição

SparkThera (BP22333)

Rituximabe 1.400 mg em dose fixa foi administrado por via subcutânea durante o tratamento de manutenção, após, pelo menos, um ciclo de Rituximabe (via intravenosa) a uma dose de 375 mg/m², em pacientes com linfoma folicular que responderam previamente a Rituximabe (via intravenosa) na indução. As concentrações médias no vale (C_{through}) e média geométrica previstas no ciclo 2 foram maiores no grupo de Rituximabe 1.400 mg que no grupo de Rituximabe (via intravenosa). Os valores médios geométricos no regime de Rituximabe

1.400 mg a cada dois meses e no regime de Rituximabe (via intravenosa) a cada dois meses foram 32,2 e 25,9 µg/mL, respectivamente, e para Rituximabe SC 1.400 mg no regime a cada três meses e Rituximabe (via intravenosa) a cada três meses foram 12,1 e 10,9 µg/mL, respectivamente. De forma similar, o valor de AUC_{tau} médio e a média geométrica no ciclo 2 foram maiores no grupo de Rituximabe 1.400 mg comparado com o grupo de Rituximabe (via intravenosa). A média geométrica para o regime de Rituximabe 1.400 mg a cada dois meses e no regime de Rituximabe (via intravenosa) a cada dois meses foram 5.430 e 4.012 µg.dia/mL, respectivamente, e para o regime de Rituximabe 1.400 mg a cada três meses e no regime de Rituximabe (via intravenosa) a cada três meses foram 5.320 e 3.497 µg.dia/mL, respectivamente.

SABRINA (BO22334)

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

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

Em uma análise farmacocinética populacional em pacientes com linfoma folicular que receberam infusão única ou múltiplas infusões de Rituximabe (via intravenosa) em monoterapia ou em combinação com quimioterapia, a estimativa populacional de depuração

inespecífica (CL1), depuração específica (CL2) inicial (geralmente com contribuição das células B ou da carga tumoral) e volume de compartimento central de distribuição (V1) foram 0,194 L/dia, 0,535 L/dia, e 4,37 L, respectivamente. A meia-vida de eliminação terminal mediana estimada de Rituximabe 1.400 mg foi 29,7 dias (entre 9,9 a 91,2 dias).

Na análise final dos dados de 403 pacientes que receberam Rituximabe 1.400 mg e / ou Rituximabe (via intravenosa) nos estudos BP22333 (277 pacientes) e BO22334 (126 pacientes), o peso médio e a área de superfície corporal foram 74,4 kg (43,9 a 130 kg) e 1,83 m² (1,34 a 2,48 m²), respectivamente. A idade média foi 57,4 anos (23 a 87 anos). Não houve diferenças entre os parâmetros demográficos e laboratoriais para os dois estudos. Entretanto, a contagem de células B no basal foi notavelmente menor no estudo BP22333 que no estudo BO22334, uma vez que os pacientes do estudo BP22333 entraram no estudo tendo recebido no mínimo quatro ciclos de Rituximabe (via intravenosa) na indução e, pelo menos, um ciclo de Rituximabe (via intravenosa) na manutenção, enquanto que os pacientes do estudo BO22334 não haviam recebido Rituximabe (via intravenosa) antes do início do estudo. Dados da carga tumoral no basal estavam disponíveis apenas a pacientes do estudo BO22334.

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

Segurança pré-clínica

A formulação subcutânea contém hialuronidase humana recombinante (rHuPH20), uma enzima usada para aumentar a dispersão e a absorção de medicamentos administrados pela via subcutânea. A absorção sistêmica de rHuPH20 após administração subcutânea é improvável de ocorrer. Entretanto, os estudos farmacocinéticos e toxicológicos em animais demonstraram reduções no peso fetal e aumento no número de perdas fetais após injeção de rHuPH20 em níveis de exposição sistêmica materna comparáveis àqueles que poderiam ocorrer após administração intravenosa *in bolus* acidental de um único frasco da formulação

subcutânea de Rituximabe 1.400 mg em humanos, com base nas suposições mais conservadoras possíveis. Não há evidência de dismorfogênese (ou seja, teratogênese) resultante da exposição sistêmica a rHuPH20.

Farmacocinética em populações especiais

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

Como devo armazenar o Riximyo?

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

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

Cuidado de conservação após diluição

Após diluição asséptica em solução de cloreto de sódio

- A estabilidade química e física de Riximyo® diluído em solução de cloreto de sódio 0,9% foi demonstrada por 30 dias quando conservado sob refrigeração (entre 2 e 8 °C) e subsequentemente por até 24 horas quando conservado em temperatura ambiente (abaixo de 25 °C).

Após diluição asséptica em solução de glicose

- A estabilidade química e física de Riximyo® diluído em solução de glicose 5% foi demonstrada por 24 horas quando conservado sob refrigeração (entre 2 e 8 °C) e subsequentemente por até 12 horas quando conservado em temperatura ambiente (abaixo de 25 °C).

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

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.

Características do medicamento

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

Mensagens de Alerta do Riximyo

As informações disponíveis nesta bula aplicam-se exclusivamente a Riximyo® (via intravenosa). Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações a seguir. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, por favor, informe ao seu médico.

Dizeres Legais do Riximyo

M.S - 1.0047.0618

Farm. Resp.:

Cláudia Larissa S. Montanher

CRF-PR nº 17.379

Fabricado por:

Lek Pharmaceuticals d.d

Ljubljana - Eslovênia

Registrado e Importado por:

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

Rua Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1.920

Cambé-PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

Ou

Distribuído por:

Bionovis S.A.

Alameda Itajubá, 388, Joapiranga

CEP 13278-530

Valinhos – SP

Venda sob prescrição médica.

Uso restrito a hospitais.

Uso sob prescrição médica.

Venda proibida ao comércio.

Uso restrito a hospitais.