

**VIVAXXIA®**  
**rituximabe**

**Antineoplásico**

**APRESENTAÇÕES**

Solução para diluição para infusão

Caixa com 1 frasco-ampola com 10 mL cada (100 mg/10 mL)

Caixa com 2 frascos-ampola com 10 mL cada (100 mg/10 mL)

Caixa com 1 frasco-ampola com 50 mL cada (500 mg/50 mL)

**VIA INTRAVENOSA**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola com 10 mL contém:

Princípio ativo: rituximabe..... 100 mg

Cada frasco-ampola com 50 mL contém:

Princípio ativo: rituximabe.....500 mg

**Excipientes:** cloreto de sódio, citrato de sódio di-hidratado, polissorbato 80, ácido clorídrico e água para injetáveis.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

**Vivaxxia®** 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.

**Leucemia linfóide crônica**

**Vivaxxia®** em combinação com quimioterapia é indicado para o tratamento de pacientes com leucemia linfóide crônica não tratados previamente e com recaída/refratária ao tratamento.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

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

**1. Linfoma não Hodgkin 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/m<sup>2</sup> de MabThera® em infusão intravenosa, uma vez por semana. A taxa de resposta global (TRG) na população ITT foi de 48% (IC<sub>95%</sub> 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 MabThera<sup>®</sup>. 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<sup>2</sup> de MabThera<sup>®</sup> em infusão IV, uma vez por semana. A TRG foi 57% (IC<sub>95%</sub> 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  $\geq 10$  cm de diâmetro), recidivado ou resistente à quimioterapia receberam quatro doses de 375 mg/m<sup>2</sup> de MabThera<sup>®</sup>, em infusão IV, uma vez por semana. A TRG foi 36% (IC<sub>95%</sub> 21% - 51%, RC 3%, RP 33%), com a mediana do tempo até a progressão da doença de 9,6 meses (variando de 4,5 até 26,8 meses).

#### **Retratamento, semanal, em quatro doses**

Em um estudo multicêntrico, de braço único, 58 pacientes com LNH de células B, baixo grau ou folicular, recidivado ou resistente à quimioterapia, que haviam apresentado resposta objetiva a um tratamento anterior com MabThera<sup>®</sup> foram novamente tratados com quatro doses de 375 mg/m<sup>2</sup> de MabThera<sup>®</sup> em infusão IV, uma vez por semana. Três desses pacientes já haviam recebido dois ciclos anteriores de MabThera<sup>®</sup> antes do estudo; portanto, receberam o terceiro já após a inclusão. Dois pacientes foram retratados duas vezes durante o estudo. Para os 60 retratamentos, a TRG foi 38% (IC<sub>95%</sub> 26% - 51%; RC 10%; e RP 28%), com mediana projetada do tempo para progressão da doença de 17,8 meses (variando de 5,4 até 26,6). Esse dado é comparado favoravelmente com o tempo de 12,4 meses até a progressão da doença obtido após o primeiro tratamento com MabThera<sup>®</sup>.

### **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<sup>2</sup>, vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> até o máximo de 2 mg no dia 1 e prednisolona 40 mg/m<sup>2</sup>/dia nos dias 1 a 5) a cada três semanas, por oito ciclos, ou MabThera<sup>®</sup> 375 mg/m<sup>2</sup> associado com CVP (R-CVP). MabThera<sup>®</sup> 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 *logrank* estratificado por centro de estudo): a porcentagem de sobrevida em 53 meses foi de 80,9% para pacientes no grupo R-CVP, em comparação a 71,1% para pacientes no grupo CVP.

Os resultados de outros três estudos clínicos randomizados, usando MabThera<sup>®</sup> 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 MabThera<sup>®</sup> em diferentes regimes quimioterápicos em linfoma folicular**

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

<b>M39021</b>	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
<b>GLSG'00</b>	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
<b>OSHO-39</b>	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
<b>FL2000</b>	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 RFCM (ciclofosfamida, fludarabina e mitoxantrona) (n = 44), de acordo com a escolha do investigador. Um total de 1.078 pacientes respondeu à terapia de indução, dos quais 1.018 foram randomizados para terapia de manutenção com MabThera® (n = 505) ou observação (n = 513). Os dois grupos de tratamento foram bem equilibrados com relação às características basais e condição da doença. O tratamento de manutenção com MabThera® consistiu em infusão simples de MabThera® na dose de 375 mg/m<sup>2</sup> 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 MabThera® resultou em melhora clínica e estatisticamente significativa no desfecho primário de sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador (SLP), quando comparada ao grupo de observação em pacientes com Linfoma não Hodgkin folicular não tratado previamente (Tabela 2). Essa melhora na SLP foi confirmada por um comitê de revisão independente (IRC) (Tabela 2).

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

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

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

Parâmetro de eficácia	Análise primária <sup>a</sup>		Análise atualizada <sup>b</sup>	
	Observação N = 513	Rituximabe manutenção N = 505	Observação N = 513	Rituximabe manutenção N = 505
<b>Desfecho primário: Sobrevida livre de progressão<sup>c</sup></b>				
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]	
<b>Desfecho secundário: Sobrevida global</b>				
Tempo mediano até o evento (meses)	NA	NA	NA	NA
Valor de p (teste <i>log-rank</i> )	p = 0,7246		p = 0,8959	

estratificado)				
<b>Taxa de resposta global ao final da manutenção / observação</b>				
Pacientes avaliados ao final do tratamento	398	389	509	500
Respondedores (RC/RCu, RP)	219/398 (55%)	288/389 (74%)	309/509 (61%)	395/500 (79%)
Valor de p (teste $\chi^2$ )	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%)
<b>Sobrevida livre de evento</b>				
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]	
<b>Tempo até o próximo tratamento antilinfoma</b>				
Tempo mediano até o evento (meses)	NA	NA	71	NA
Valor de p (teste <i>log-rank</i> estratificado)	p = 0,0003		p < 0,0001	
Taxa de risco [95% IC] (estratificado)	0,61 [0,46; 0,80]		0,63 [0,52; 0,76]	
<b>Tempo até o próximo tratamento de quimioterapia</b>				
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]	
<b>Taxa de transformação na primeira progressão</b>				
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  $\chi^2$ , 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 MabThera<sup>®</sup> proporcionou benefício consistente em todos os subgrupos avaliados: gênero (homens, mulheres), idade (< 60 anos, ≥ 60 anos), índice de prognóstico internacional para linfoma folicular (FLIPI) (1, 2 ou 3), terapia de indução (R-CHOP, R-CVP ou R-FCM) e independente da qualidade de resposta ao tratamento de indução (RC ou RP).

#### - Linfoma não Hodgkin folicular recidivado/refratário

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

de MabThera® na dose de 375 mg/m<sup>2</sup> 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 <sup>1</sup>
<b>Eficácia primária</b>				
TRG <sup>2</sup>	74%	87%	0,0003	ND
RC <sup>2</sup>	16%	29%	0,0005	ND
RP <sup>2</sup>	58%	58%	0,9449	ND
<b>Eficácia secundária</b>				
SG (mediana)	NA	NA	0,0508	32%
SLP (mediana)	19,4 meses	33,2 meses	0,0001	38%

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

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

Em pacientes randomizados para a fase de manutenção do estudo, o tempo mediano de observação foi de 28 meses, a partir da randomização para manutenção. O tratamento de manutenção com MabThera® conduziu a melhora clinicamente relevante e estatisticamente significativa no desfecho primário, a SLP (tempo desde a randomização para manutenção até a recidiva, progressão da doença ou óbito), quando comparado somente com a observação ( $p < 0,0001$  teste *log-rank*). A mediana da SLP foi 42,2 meses no braço de manutenção com MabThera®, em comparação com 14,3 meses no braço de observação. Usando a análise de regressão de Cox, o risco de ocorrer progressão da doença ou óbito foi reduzido em 61% no grupo de tratamento de manutenção com MabThera®, quando comparado com a observação (IC<sub>95%</sub>; 45% - 72%). As taxas livres de progressão em 12 meses estimadas por Kaplan-Meier foram de 78% no grupo de manutenção com MabThera® versus 57% no grupo de observação. A análise da sobrevida global confirmou benefício significativo da manutenção com MabThera® sobre a observação ( $p = 0,0039$  teste *log-rank*). A manutenção com MabThera® reduziu o risco de morte em 56% (IC<sub>95%</sub>; 22% - 75%).

O tempo mediano para novo tratamento contra o linfoma foi significativamente mais longo no grupo que recebeu tratamento de manutenção com MabThera®, em comparação com a observação (38,8 meses versus 20,1 meses,  $p < 0,0001$  teste *log-rank*). A probabilidade de iniciar novo tratamento foi reduzida em 50% (IC<sub>95%</sub>; 30% - 64%). Em pacientes que atingiram RC/RCu (resposta completa/resposta completa não confirmada) como a melhor resposta durante o tratamento de indução, o tratamento de manutenção com MabThera® prolongou significativamente a mediana de sobrevida livre de doença (SLD), em comparação com o grupo de observação (53,7 versus 16,5 meses,  $p = 0,0003$  teste *log-rank*) (Tabela 4). O risco de recidiva em pacientes com respostas completas foi reduzido em 67% (IC<sub>95%</sub>; 39% - 82%).

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

Parâmetros de eficácia	Estimativa Kaplan-Meier da mediana de tempo até o evento (meses)			Redução do risco
	Observação risco (N = 167)	MabThera® (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 <sup>a</sup>	16,5	53,7	0,0003	67%
<b>Análises de subgrupo</b>				
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; <sup>a</sup> somente aplicável aos pacientes que obtiveram RC.

O benefício do tratamento de manutenção com MabThera<sup>®</sup> foi confirmado em todos os subgrupos analisados, independentemente do regime de indução (CHOP ou R-CHOP) ou da qualidade da resposta para o tratamento de indução (RC ou RP) (Tabela 4). Prolongou também significativamente a mediana da SLP em pacientes respondedores à terapia de indução com CHOP (SLP mediana 37,5 meses *versus* 11,6 meses,  $p < 0,0001$ ), bem como em pacientes que responderam à indução com R-CHOP (mediana da SLP 51,9 meses *versus* 22,1 meses,  $p = 0,0071$ ).

O tratamento de manutenção com MabThera<sup>®</sup> promoveu benefícios clinicamente significativos em sobrevida global para ambos os pacientes que responderam à terapia CHOP e R-CHOP na fase de indução do estudo.

O tratamento de manutenção com MabThera<sup>®</sup> promoveu benefícios consistentes em todos os subgrupos testados: gênero (masculino, feminino), idade ( $\leq 60$  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*  $\geq 5$ ), 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),  $\beta_2$  microglobulina ( $< 3$  mg/L *versus*  $> 3$  mg/L), LDH (elevado, não elevado), exceto para um pequeno grupo de pacientes com doença volumosa.

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

Em um estudo randomizado, aberto, 399 pacientes idosos (idade de 60 a 80 anos) com LNH difuso de grandes células, sem tratamento prévio, receberam a quimioterapia padrão CHOP (ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup>, doxorrubicina 50 mg/m<sup>2</sup>, vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> até o máximo de 2 mg no dia 1 e prednisolona 40 mg/m<sup>2</sup>/dia, nos dias 1 a 5), a cada três semanas, por oito ciclos, ou MabThera<sup>®</sup> 375 mg/m<sup>2</sup> + CHOP (R-CHOP). MabThera<sup>®</sup> 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,  $\beta_2$ microglobulina, LDH, albumina, sintomas B, doença volumosa, sítios extranodais, comprometimento da medula óssea), as taxas de risco para sobrevida livre de eventos e sobrevida global (R-CHOP comparado ao CHOP) foram menores que 0,83 e 0,95, respectivamente. R-CHOP associou-se à melhora no resultado, para pacientes com alto ou baixo risco, de acordo com o IPI ajustado por idade.

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

Em dois estudos randomizados, abertos, um total de 817 pacientes com LLC sem tratamento prévio e 552 pacientes com LLC recaída/refratária foram escolhidos para receber quimioterapia FC (25 mg/m<sup>2</sup> fludarabina, ciclofosfamida 250 mg/m<sup>2</sup>, nos dias 1 - 3), a cada quatro semanas, durante seis ciclos, ou MabThera<sup>®</sup> em combinação com FC (RFC).

MabThera<sup>®</sup> foi administrado na dosagem de 375 mg/m<sup>2</sup> durante o primeiro ciclo um dia antes da quimioterapia e na dosagem de 500 mg/m<sup>2</sup> no primeiro dia de cada ciclo de tratamento subsequente. Um

total de 810 pacientes (403 RFC, 407 FC) no estudo de primeira linha (Tabela 5 e Tabela 6) e 552 pacientes (276 R-FC, 276 FC) para o estudo de recaída / refratária (Tabela 7) foi analisado para eficácia. No estudo de primeira linha, após o tempo mediano de observação de 20,7 meses, a sobrevida livre de progressão (desfecho primário) mediana foi de 40 meses no grupo de R-FC e 32 meses no grupo de FC ( $p < 0,0001$ , teste *logrank*) (Tabela 5). As análises da sobrevida global mostraram melhora da sobrevida em favor do braço de R-FC ( $p = 0,0427$  teste *log-rank*). Esses resultados foram confirmados no acompanhamento estendido: após o tempo mediano de observação de 48,1 meses, a mediana de SLP foi 55 meses no grupo de R-FC e 33 meses no grupo de FC ( $p < 0,0001$ , teste *log-rank*) e a análise da sobrevida global continuou a mostrar um benefício significativo do tratamento R-FC sobre a quimioterapia FC ( $p = 0,0319$ , teste *log-rank*). O benefício em termos de SLP foi observado consistentemente na maioria dos subgrupos de pacientes analisados de acordo com o risco da doença no período basal (isto é, classificação de Binet A-C) e foi confirmado no acompanhamento estendido (Tabela 6).

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

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

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

NA: não atingido; n.a.: não aplicável

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

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

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

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

Sobrevida livre de progressão (SLP)	Número de pacientes		Taxa de risco (IC 95%)	Valor p <i>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 MabThera® com FC versus FC (tempo mediano de observação de 25,3 meses)**

Parâmetros de eficácia	Estimativa Kaplan-Meier da mediana de tempo até o evento (meses)			Redução do risco
	FC (n = 276)	R-FC (n = 276)	Valor p <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 eventos	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 de doença**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Tempo até um novo tratamento para LLC	34,2	NA	0,0024	35%

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

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

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

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

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

#### **4. Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo, em combinação à quimioterapia CHOP - Estudo de comparabilidade entre Vivaxxia® (rituximabe) e o medicamento comparador (MabThera®).**

O estudo prospectivo, multicêntrico, duplo-cego, fase III, de não inferioridade, randomizado, comparando Vivaxxia® (rituximabe) associado a quimioterapia ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (CHOP) versus Mabthera® associado a CHOP (R-CHOP) em pacientes com linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B (LDGCB) em primeira linha de tratamento teve como objetivo primário comparar a TRG entre os dois grupos de tratamento e como objetivos secundários comparar farmacocinética (PK), farmacodinâmica (PD), imunogenicidade, segurança e SLE após 9 meses de seguimento desde a última dose de imuno-quimioterapia.<sup>1</sup>

As doses das medicações foram Vivaxxia® (rituximabe) ou Mabthera® 375 mg/m<sup>2</sup> no dia 1 de cada ciclo a cada 3 semanas; ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup>, doxorrubicina 50 mg/m<sup>2</sup> e vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> (até dose máxima de 2 mg) no dia 1; prednisona 40 mg/m<sup>2</sup> ou 100 mg/dia dos dias 1 a 5. Os pacientes receberam até 6 ciclos de tratamento. Porém, caso fosse conduzida do investigador principal, o paciente poderia receber mais dois ciclos adicionais, totalizando oito ciclos de tratamento.<sup>1</sup>

Foram randomizados 272 pacientes de 87 centros de pesquisa, com 256 pacientes analisados para TRG, SLE e imunogenicidade, sendo 128 no braço Vivaxxia® (rituximabe)-CHOP e 128 no Mabthera®-CHOP.

A avaliação de segurança incluiu 272 pacientes (136 no braço Vivaxxia® (rituximabe)-CHOP e 136 no Mabthera®-CHOP). As características demográficas dos pacientes incluídos nos dois grupos de tratamento foram semelhantes e representativas de uma população com LDGCB.<sup>4</sup>

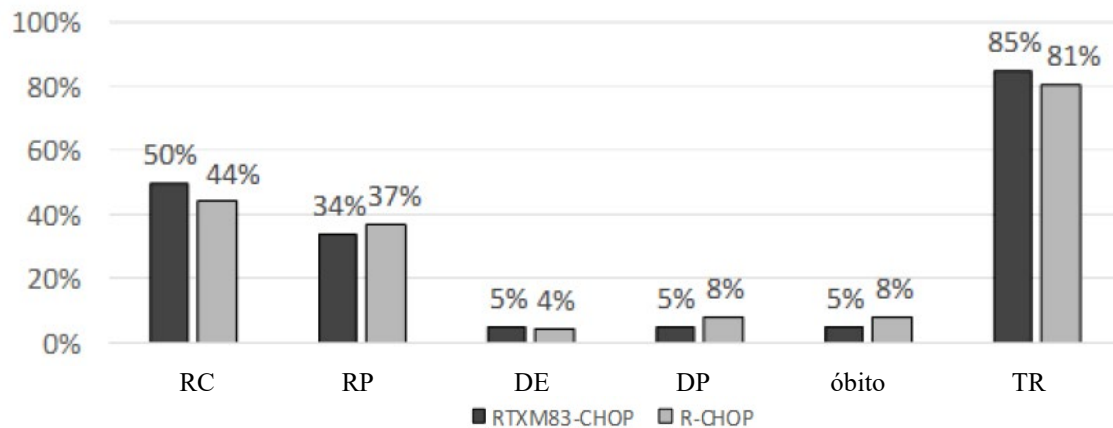
A TRG (resposta completa + resposta parcial) após o ciclo 6 foi de 84,7% (IC95% 76,6-90,8%) no braço Vivaxxia® (rituximabe)-CHOP e de 81,7% (IC95% 72,9-88,6%) no braço Mabthera®-CHOP (Figura 1).<sup>4</sup>

A diferença entre a TR nos dois braços de tratamento foi de 3% (IC95% -7,05 a 12,96%) a favor do Vivaxxia® (rituximabe)-CHOP. Uma vez que o limite inferior do IC95% desta diferença estava acima da margem de não inferioridade de -13% que foi estabelecida para o estudo, não se demonstrou superioridade estatística de Vivaxxia® (rituximabe)-CHOP sobre Mabthera®-CHOP. Este estudo concluiu pela não-inferioridade de Vivaxxia® (rituximabe)-CHOP em comparação a Mabthera®-CHOP.<sup>1,4</sup>

Não houve diferença estatística na SLE mediana entre os dois grupos de tratamento: 5,9 meses para Vivaxxia® (rituximabe)-CHOP versus 5,3 meses para Mabthera®-CHOP, p = 0,4881). A razão de risco para a diferença entre os grupos de tratamento foi de 0,88 com IC95% 0,60-1,27, indicando que a probabilidade de ocorrência do evento morte, doença progressiva ou toxicidade que leve a retirada do tratamento é semelhante nos dois braços de tratamento.<sup>4</sup>

Figura 1. Taxa de resposta após o ciclo 6, população PP – Vivaxxia® versus Mabthera®.





RC, resposta completa; RP, resposta parcial; DE, doença estável, DP, doença progressiva, TR, taxa de resposta  
 Fonte: Clinical Study Report. mAbxience S.A. 31/01/2017.<sup>1</sup> Addendum to clinical study report. mAbxience S.A. 09/02/2018.<sup>4</sup>

### Referências bibliográficas

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Uduchi A., et al. Clinical Safety Study Report Protocol M39021. An OL, randomized, MC, phase III trial comparing CVP and MabThera/Rituxan to standard CVP chemotherapy, in patients with previously untreated CD20 positive follicular lymphoma (Stage III-IV). Research Report 1010371, December 22, 2003.
- 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.
- MabThera/Rituxan (rituximab). Applicant's consolidated response to issues.
- 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.
- 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. 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).
16. 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).
17. 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).
18. Clinical Study Report – Third Annual Update, Protocol M39021 – An open-label, randomized, multicenter 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).
19. 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).
20. 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).
21. 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).
22. 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).
23. 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).
24. 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).
25. 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).
26. 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).
27. 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).
28. 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).
29. 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).
30. 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).
31. 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).
32. Clinical Study Report. mAbxience S.A. 31/01/2017

33. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7(5):379-91.
34. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomized study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011;12(11):1013-22.
35. Addendum to clinical study report. mAbxience S.A. 09/02/2018

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

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

Mabthera® 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 Mabthera® sensibiliza linhagens celulares do linfoma B humano resistentes a quimioterápicos para os efeitos citotóxicos de alguns desses agentes quimioterápicos.

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

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

#### Farmacocinética

##### Linfoma não Hodgkin (LNH)

Baseadas em uma análise farmacocinética populacional, que incluiu 298 pacientes com LNH que receberam infusões únicas ou múltiplas de Mabthera® 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/m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup>) 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.

Mabthera® na dose de 375 mg/m<sup>2</sup>, 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<sub>máx</sub> 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.

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

Mabthera® na dose de 375 mg/m<sup>2</sup> foi administrado como infusão IV, uma vez por semana, até o total de oito doses, a 37 pacientes com LNH. A média de C<sub>máx</sub> 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 Mabthera®, quando administrado em seis infusões de 375 mg/m<sup>2</sup> associado a seis ciclos de quimioterapia de CHOP, foi similar àquele observado com Mabthera® em monoterapia.

#### **Leucemia linfóide crônica (LLC)**

Rituximabe foi administrado em infusão IV no primeiro ciclo na dose de 375 mg/m<sup>2</sup>, do segundo ao sexto ciclo, a dose foi aumentada para 500 mg/m<sup>2</sup>, em combinação com fludarabina e ciclofosfamida, em pacientes com LLC. O C<sub>máx</sub> (n = 15) foi de 408 µg/mL (variação, 97 - 764 µg/mL) após a quinta infusão com 500 mg/m<sup>2</sup>.

#### **Farmacocinética em populações especiais**

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

#### **Características farmacológicas do Vivaxxia®**

**Vivaxxia®** foi desenvolvido como um medicamento biossimilar a MabThera® (rituximabe). O **Vivaxxia®** é um anticorpo monoclonal murino/humano quimérico de subtipo IgG1/kappa que tem como alvo o antígeno CD20 humano. **Vivaxxia®** é produzido por células de ovário de hamster chinês (CHO) modificadas geneticamente.<sup>1</sup> Os resultados das extensas caracterizações físico-químicas, estruturais e biológicas e dos estudos pré-clínicos comparativos indicam um alto grau de similaridade entre **Vivaxxia®** e MabThera®. Além disso, a biossimilaridade também foi demonstrada através de testes funcionais *in vitro* e estudos em animais *in vivo*.<sup>1</sup>

Os resultados do estudo RTX83-AC-01-11 indicaram equivalência farmacocinética e farmacodinâmica entre os produtos **Vivaxxia®** e MabThera®.<sup>2</sup>

O estudo de PK após dosagem única e múltipla de rituximabe demonstrou que **Vivaxxia®** e MabThera®, ambos administrados em combinação com CHOP, são comparáveis entre si. As concentrações séricas máximas (C<sub>max</sub>) e a exposição total (AUC) de **Vivaxxia®** e MabThera® foram semelhantes entre os dois tratamentos do ciclo 3 ao ciclo 6.

O estudo farmacodinâmico do **Vivaxxia®** e do MabThera®, ambos em combinação com CHOP, mostrou que, após o primeiro ciclo, a contagem de células B CD20+ atingiu 100% de depleção na mesma proporção em ambos os braços de tratamento e as células B CD19+ conseguiram uma depleção quase completa (> 99%) em torno do dia 7. Foi observado um completo desaparecimento das células B CD20+ e CD19+ durante os ciclos seguintes de tratamento.<sup>2</sup>

Uma modesta recuperação da contagem das células B ocorreu em torno do 6º mês após a última administração do tratamento com rituximabe, com 60% dos pacientes com recuperação significativa de células B no 9º mês após o tratamento. A depleção de células B, o tempo de supressão e o tempo de recuperação das células B normais mostraram-se semelhantes entre ambos os braços de tratamento.<sup>2</sup>

#### **Referências bibliográficas**

1. Brochura do Investigador. mAbxience S.A. Janeiro 2016
2. Candelaria M, Gonzalez D, Fernández Gómez FJ, et al. Comparative assessment of pharmacokinetics, and pharmacodynamics between RTX83™, a rituximab biosimilar, and rituximab in diffuse large B-cell lymphoma patients: a population PK model approach. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;81(3):515-527
3. Bula MabThera® profissional da saúde aprovada pela ANVISA em 8 de maio de 2020.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

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

##### Contraindicações da utilização em linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica:

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

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

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

Excipientes: **Vivaxxia**<sup>®</sup> 100 mg/10 mL contém 2,3 mmol (ou 52,6 mg) de sódio em cada frasco de 10 mL. **Vivaxxia**<sup>®</sup> 500 mg/50 mL contém 11,5 mmol (ou 263,2 mg) de sódio em cada frasco de 50 mL. Isto deverá ser levado em consideração para pacientes em dieta de controle de sódio.

### **Linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica**

#### **Reações relacionadas à infusão**

Rituximabe foi associado a reações relacionadas à infusão, que podem estar relacionadas à liberação de citocinas e/ou outros mediadores químicos. A síndrome de liberação de citocinas pode ser clinicamente indistinguível de reações agudas de hipersensibilidade.

Este conjunto de reações, que incluem a síndrome de liberação de citocinas, a síndrome de lise tumoral e reações anafiláticas e de hipersensibilidade, é descrito a seguir. Elas não estão relacionadas especificamente à via de administração de **Vivaxxia**<sup>®</sup> e podem ser observadas com ambas as formulações. Foram observadas reações graves relacionadas à infusão com resultado fatal durante a utilização pós-comercialização da formulação intravenosa de **Vivaxxia**<sup>®</sup>, com manifestação variando de 30 minutos a 2 horas após o início da primeira infusão intravenosa de **Vivaxxia**<sup>®</sup>. Elas se caracterizaram por eventos pulmonares e incluíram, em alguns casos, rápida lise tumoral e características da síndrome de lise tumoral, além de febre, calafrios, tremores, hipotensão, urticária, angioedema e outros sintomas (vide item “Reações Adversas”).

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

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

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

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

Foram relatadas reações anafiláticas e outras reações de hipersensibilidade após a administração intravenosa de proteínas a pacientes. Diferentemente da síndrome de liberação de citocinas, reações verdadeiras de hipersensibilidade normalmente ocorrem dentro de minutos após o início da infusão. Medicamentos para o tratamento de reações de hipersensibilidade, p. ex., epinefrina (adrenalina), anti-histamínicos e glicocorticoides, deverão estar disponíveis para utilização imediata em caso de reação alérgica durante a administração de **Vivaxxia**<sup>®</sup>. As manifestações clínicas de anafilaxia podem se assemelhar às manifestações clínicas da síndrome de liberação de citocinas (descrita acima). As reações atribuídas a hipersensibilidade foram relatadas com uma frequência menor que as atribuídas à liberação de citocinas.

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

Uma vez que pode ocorrer hipotensão durante a administração de **Vivaxxia**<sup>®</sup>, deve-se considerar a suspensão de medicamentos anti-hipertensivos por 12 horas antes da infusão de **Vivaxxia**<sup>®</sup>.

#### **Distúrbios cardíacos**

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

#### **Toxicidades hematológicas**

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

Deverão ser realizadas contagens de sangue total, incluindo contagens de neutrófilos e de plaquetas, regularmente durante a terapia com **Vivaxxia**<sup>®</sup>.

#### **Infecções**

Podem ocorrer infecções sérias, inclusive fatais, durante a terapia com **Vivaxxia**<sup>®</sup> (vide item “Reações Adversas”). **Vivaxxia**<sup>®</sup> não deve ser administrado a pacientes com infecções ativas e graves (p. ex., tuberculose, seps e infecções oportunistas, vide item “Contraindicações”).

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

Foram relatados casos de reativação de hepatite B em pacientes que receberam **Vivaxxia**<sup>®</sup>, inclusive hepatite fulminante com resultado fatal. A maior parte desses pacientes também foi exposta a quimioterapia citotóxica. Informações limitadas provenientes de um estudo em pacientes com LLC recidivante/refratária indicam que o tratamento com **Vivaxxia**<sup>®</sup> pode também agravar o resultado de infecções primárias por hepatite B. Devem ser realizados testes para o vírus da hepatite B (HBV) em todos os pacientes antes do início do tratamento com **Vivaxxia**<sup>®</sup>, durante o tratamento e nos meses subsequentes. Casos de reativação do vírus foram relatados por até 24 meses após a conclusão do tratamento com Vivaxxia. Eles devem incluir, no mínimo, o status de HBsAg e de HBcAb. Eles podem ser complementados com outros marcadores relevantes de acordo com as diretrizes locais. Os pacientes com doença ativa de hepatite B não devem ser tratados com **Vivaxxia**<sup>®</sup>. Os pacientes com sorologia positiva para hepatite B (HBsAg ou HBcAb) devem consultar especialistas em doenças hepáticas antes de iniciar o tratamento e devem ser monitorados e manejados de acordo com os padrões clínicos locais para prevenir a reativação da hepatite B.

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

Os pacientes devem ser monitorados em intervalos regulares para detectar qualquer novo sinal neurológico ou sintoma ou piora que possa sugerir LEMP. Se houver suspeita que o paciente tem LEMP, a administração de Vivaxxia deve ser suspensa até que esta possibilidade tenha sido descartada. O médico deve avaliar os pacientes para determinar se os sintomas são indicativos de alteração neurológica e, nesse caso, se esses sintomas forem indicativos de LEMP, considerar consulta com um neurologista.

#### **Imunizações**

A segurança da imunização com vacinas virais vivas após a terapia com **Vivaxxia**<sup>®</sup> não foi estudada em pacientes com LNH e LLC e não se recomenda a vacinação com vacinas com vírus vivos. Os pacientes tratados com **Vivaxxia**<sup>®</sup> podem receber vacinas não vivas. No entanto, as taxas de resposta com vacinas não vivas podem ser reduzidas. Em um estudo não randomizado, pacientes com recidiva de LNH de baixo grau que receberam MabThera<sup>®</sup> em monoterapia comparados com controles saudáveis não tratados apresentaram uma taxa menor de resposta à vacinação com memória do antígeno de tétano (16% versus 81%) e neoantígeno *Keyhole Limpet Haemocyanin* (KLH) (4% versus 76% quando avaliada para aumento de mais de 2 vezes no título do anticorpo). Presumem-se resultados semelhantes para pacientes com LLC, considerando-se as semelhanças entre ambas as doenças, mas isso ainda não foi estudado em estudos clínicos.

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

#### **Reações cutâneas**

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

### **- Fertilidade, gravidez e lactação**

#### **Contraceção em homens e mulheres**

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

#### **Gravidez**

**Categoria de risco na gravidez: C.**

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

Sabe-se que as imunoglobulinas IgG cruzam a barreira placentária. Os níveis de células B em recém-nascidos humanos após a exposição materna a Vivaxxia® não foram estudados em estudos clínicos. Não há dados adequados e bem controlados provenientes de estudos em mulheres grávidas. No entanto, foram relatadas depleção temporária de células B e linfocitopenia em alguns recém-nascidos filhos de mães expostas a rituximabe durante a gravidez. Foram observados efeitos semelhantes em estudos com animais. Por esses motivos, Vivaxxia® não deverá ser administrado a mulheres grávidas, a menos que o possível benefício supere os potenciais riscos.

#### **Lactação**

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

#### **Fertilidade**

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

#### **- Pacientes idosos**

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

#### **- Uso pediátrico**

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

#### **- Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

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

Até o momento, não há informações de que Vivaxxia® possa causar *doping*.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

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

**Vivaxxia® não interage** com alimentos.

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

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

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

**Após preparo, manter o medicamento entre 2°C e 8 °C por no máximo 24 horas.**

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

#### **Prazo de validade**

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

**Vivaxxia**<sup>®</sup> é um líquido límpido e incolor fornecido em frascos estéreis, sem conservantes, de dose única, não pirogênicos.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**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.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

### Instruções gerais

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

### Pré-medicação e medicamentos profiláticos

Pré-medicação, consistindo de analgésico/antipirético (por exemplo, paracetamol/acetaminofeno) e anti-histamínico (por exemplo, difenidramina), deverá ser sempre administrada antes de cada infusão de **Vivaxxia**<sup>®</sup>.

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

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

Ajuste de dosagem durante o tratamento: não são recomendadas reduções de dose de **Vivaxxia**<sup>®</sup>. Quando **Vivaxxia**<sup>®</sup> é administrado em combinação com o esquema quimioterápico, devem ser aplicadas reduções de dose padrão para as drogas quimioterápicas.

### Velocidade de infusão

Primeira infusão:

A velocidade inicial recomendada para a primeira infusão é de 50 mg/h. Posteriormente, essa velocidade poderá ser aumentada em 50 mg/h, a cada 30 minutos, até o máximo de 400 mg/h.

Infusões subsequentes:

As infusões subsequentes de **Vivaxxia**<sup>®</sup> poderão ser iniciadas a uma velocidade de 100 mg/h, com incrementos de 100 mg/h, a cada 30 minutos, até o máximo de 400 mg/h. **Instruções para manuseio**

Retirar a quantidade necessária de **Vivaxxia**<sup>®</sup> sob condições de assepsia e diluir para uma concentração calculada de **Vivaxxia**<sup>®</sup> de 1-4 mg/mL em bolsa de infusão com solução estéril não pirogênica de soro fisiológico a 0,9% ou de soro glicosado a 5%. Para misturar a solução, inverta a bolsa delicadamente, para evitar a formação de espuma.

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

A solução de **Vivaxxia**<sup>®</sup> pronta para infusão é física e quimicamente estável por 24 horas, entre 2 e 8 °C, e, subsequentemente, por até 12 horas em temperatura ambiente.

### **Incompatibilidades**

Não foram observadas incompatibilidades entre **Vivaxxia**<sup>®</sup> e as bolsas ou equipos de cloreto de polivinila ou polietileno utilizados para infusão.

### **Linfoma não Hodgkin folicular ou de grau baixo**

#### **Tratamento inicial**

##### **- Monoterapia**

A dosagem recomendada de **Vivaxxia**<sup>®</sup> usado como monoterapia para pacientes adultos é de 375 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea, administrada como infusão intravenosa (vide item “Velocidade de infusão”), uma vez por semana, por quatro semanas.

##### **- Terapia combinada**

A dosagem recomendada de **Vivaxxia**<sup>®</sup>, quando associado à quimioterapia é de 375 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea por ciclo para um total de:

- Oito ciclos de R-IV com CVP (21 dias/ciclo);



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

**Vivaxxia**<sup>®</sup> deve ser administrado no dia 1 de cada ciclo de quimioterapia, após administração IV do componente glicocorticoide da quimioterapia, se pertinente.

#### **Retratamento após recidiva**

Pacientes que tenham respondido inicialmente a **Vivaxxia**<sup>®</sup> poderão ser tratados novamente com **Vivaxxia**<sup>®</sup> na dose de 375 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea, administrado por infusão intravenosa, uma vez por semana, por quatro semanas (vide item “Resultados de eficácia, Retratamento, semanal, por quatro doses”).

#### **Tratamento de manutenção**

Após resposta à terapia de indução, os pacientes não tratados previamente podem receber terapia de manutenção com **Vivaxxia**<sup>®</sup> na dose de 375 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea, uma vez a cada dois meses até a progressão da doença ou por período máximo de dois anos (12 infusões no total).

Após resposta à terapia de indução, os pacientes com recaída/refratários podem receber terapia de manutenção com **Vivaxxia**<sup>®</sup>, na dose de 375 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea, uma vez a cada três meses, até a progressão da doença ou por período máximo de dois anos (8 infusões no total).

#### **Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B**

Em pacientes com Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, **Vivaxxia**<sup>®</sup> deve ser usado em combinação com o esquema quimioterápico CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, prednisona e vincristina). A dose recomendada de **Vivaxxia**<sup>®</sup> é de 375 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea, administrado no dia 1 de cada ciclo da quimioterapia, por oito ciclos. O componente glicocorticoide prednisona do esquema CHOP deve ser administrado no dia 1 antes da administração de **Vivaxxia**<sup>®</sup>, e os outros componentes do esquema CHOP devem ser administrados após a administração de **Vivaxxia**<sup>®</sup> (Vide item “Velocidade de infusão”).

#### **Leucemia linfóide crônica**

A dosagem recomendada de **Vivaxxia**<sup>®</sup> em combinação com quimioterapia a pacientes com LLC recaída/refratária e previamente não tratados é 375 mg/m<sup>2</sup> por área de superfície corporal administrada no primeiro dia do primeiro ciclo do tratamento, seguida por 500 mg/m<sup>2</sup> por área de superfície corporal administrada no primeiro dia de cada ciclo subsequente por seis ciclos ao total (vide item “Resultados de eficácia”). A quimioterapia deve ser dada após infusão de **Vivaxxia**<sup>®</sup> (vide item “Velocidade de infusão”).

#### **Tratamento de manutenção**

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

#### **Tratamento de recidiva**

Em caso de recidiva, os pacientes podem receber 1.000 mg IV. O profissional de saúde também deve considerar retomar ou aumentar a dose de glicocorticoide do paciente com base na avaliação clínica. As infusões subsequentes não podem ser administradas antes de 16 semanas após a infusão anterior.

#### **Instruções de doses especiais**

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de **Vivaxxia**<sup>®</sup> em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Uso geriátrico

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

#### **Pacientes obesos**

Pacientes obesos devem ter sua dose de **Vivaxxia**<sup>®</sup> calculada com base na sua área de superfície corpórea, e nenhum ajuste de dose de **Vivaxxia**<sup>®</sup> adicional é necessário nessa população.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Experiência com linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica**

#### **Resumo do perfil de segurança**

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

As reações adversas ao medicamento (RAMs) observadas com maior frequência em pacientes recebendo MabThera<sup>®</sup> foram RRI, que ocorreram na maioria dos pacientes durante a primeira infusão. A incidência

de sintomas relacionados à infusão se reduz substancialmente com as infusões subsequentes e é de menos de 1% após oito doses de MabThera®.

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

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

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

- Infecções, vide item “Advertências e Precauções”.

- Eventos cardiovasculares, vide item “Advertências e Precauções”.

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

### Relação em tabela das reações adversas

As frequências de RAMs relatadas com MabThera® isolado ou em combinação com quimioterapia são resumidas na Tabela 8. Dentro de cada agrupamento de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de seriedade. As frequências são definidas como muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito rara ( $< 1/10.000$ ) e desconhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis).

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

Tabela 8. RAMs relatadas em estudos clínicos ou durante a vigilância pós-comercialização em pacientes com LNH e LLC tratados com rituximabe em monoterapia/manutenção ou em combinação com quimioterapia

Classe de Sistemas de Órgãos	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Muito rara	Desconhecida
Infecções e infestações	Infecções bacterianas, infecções virais, +bronquite	Sepse, +pneumonia, +infecção febril, +herpes zoster, +infecção do trato respiratório, infecções fúngicas, infecções de etiologia desconhecida, +bronquite aguda, +sinusite, hepatite B <sup>1</sup>		Infecção viral séria <sup>2</sup> , <i>Pneumocystis jirovecii</i>	LEMP	
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Neutropenia, leucopenia, +neutropenia febril, +trombocitopenia	Anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	Distúrbios de coagulação, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatia		Aumento temporário dos níveis séricos de IgM <sup>3</sup>	Neutropenia tardia <sup>3</sup>
Distúrbios do sistema imunológico	Reações relacionadas à infusão <sup>4</sup> , angioedema	Hipersensibilidade		Anafilaxia	Síndrome de lise tumoral, síndrome de liberação de citocinas <sup>4</sup> , doença do soro	Trombocitopenia reversível aguda relacionada à infusão <sup>4</sup>
Distúrbios do		Hiperglicemia,				

metabolismo e da nutrição		redução do peso, edema periférico, edema na face, LDH elevado, hipocalcemia				
Distúrbios psiquiátricos			Depressão, nervosismo			
Distúrbios do sistema nervoso		Parestesia, hipoestesia, agitação, insônia, vasodilatação, tontura, ansiedade	Disgeusia		Neuropatia periférica, paralisia dos nervos da face <sup>5</sup>	Neuropatia craniana, perda de outros sentidos <sup>5</sup>
Distúrbios oculares		Distúrbio da lacrimação, conjuntivite			Perda grave da visão <sup>5</sup>	
Distúrbios do ouvido e do labirinto		Zumbido, dor no ouvido				Perda da audição <sup>5</sup>
Distúrbios cardíacos		+infarto do miocárdio <sup>4e6</sup> , +fibrilação atrial, taquicardia, +distúrbio cardíaco	+insuficiência do ventrículo esquerdo, +taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica, bradicardia	Distúrbios cardíacos graves <sup>4e6</sup>	Insuficiência cardíaca <sup>4e6</sup>	
Distúrbios vasculares		Hipertensão, hipotensão ortostática, hipotensão			Vasculite (predominante cutânea), vasculite leucocitoclástica	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Broncoespasmo <sup>4</sup> , doença respiratória, dor no peito, dispneia, aumento da tosse, rinite	Asma, bronquiolite obliterante, distúrbio pulmonar, hipóxia	Doença pulmonar intersticial <sup>7</sup>	Insuficiência respiratória <sup>4</sup>	Infiltração pulmonar
Distúrbios gastrintestinais	Náusea	Vômito, diarreia, dor abdominal, disfagia, estomatite, constipação, dispepsia, anorexia, irritação na garganta	Aumento abdominal		Perfuração gastrointestinal <sup>7</sup>	
Distúrbios cutâneos e do	Prurido, erupção	Urticária, sudorese,			Reações cutâneas	

tecido subcutâneo	cutânea, +alopecia	suores noturnos, +distúrbio cutâneo			bolhas graves, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) <sup>7</sup>	
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos		Hipertonia, mialgia, artralgia, dor nas costas, dor no pescoço, dor				
Distúrbios renais e urinários					Insuficiência renal <sup>4</sup>	
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Febre, calafrios, astenia, cefaleia	Dor do tumor, rubor, malestar, síndrome do frio, +fadiga, +calafrios, +falência múltipla de órgãos <sup>4</sup>	Dor no local da aplicação			
Investigações	Níveis reduzidos de IgG					

Para cada termo, a contagem para a frequência teve como base as reações de todos os graus (de leve a grave), com exceção dos termos marcados com “+”, para os quais a contagem para frequência teve como base somente as reações graves (grau  $\geq 3$  dos critérios comuns de toxicidade do NCI). Somente a frequência mais alta observada nos estudos é relatada.

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

<sup>2</sup> vide também seção infecções abaixo

<sup>3</sup> vide também seção reações adversas hematológicas abaixo

<sup>4</sup> vide também seção reações relacionadas à infusão abaixo. Raramente foram relatados casos fatais

<sup>5</sup> sinais e sintomas de neuropatia craniana. Ocorreram em diversos momentos até vários meses após a conclusão da terapia com rituximabe

<sup>6</sup> observadas principalmente em pacientes com condições cardíacas anteriores e/ou quimioterapia cardiotoxicidade e estiveram associadas principalmente a reações relacionadas à infusão

<sup>7</sup> inclui casos fatais

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

Foram relatados sinais e sintomas indicativos de uma reação relacionada à infusão em mais de 50% dos pacientes em estudos clínicos e eles foram predominantemente observados durante a primeira infusão, normalmente dentro da primeira à segunda hora. Esses sintomas consistem principalmente em febre, calafrios e tremores. Outros sintomas incluem rubor, angioedema, broncoespasmo, vômito, náusea, urticária/erupção cutânea, fadiga, cefaleia, irritação na garganta, rinite, prurido, dor, taquicardia, hipertensão, hipotensão, dispneia, dispepsia, astenia e características de síndrome de lise tumoral. Ocorreram reações graves relacionadas à infusão (como broncoespasmo e hipotensão) em até 12% dos casos. Em alguns casos foram relatadas reações adicionais de infarto do miocárdio, fibrilação atrial, edema pulmonar e trombocitopenia aguda reversível. Foram relatadas com frequência menor ou desconhecida exacerbações de condições cardíacas preexistentes, como angina *pectoris* ou insuficiência cardíaca congestiva ou distúrbios cardíacos graves (insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, fibrilação

atrial), edema pulmonar, falência múltipla de órgãos, síndrome de lise tumoral, síndrome de liberação de citocinas, insuficiência renal e insuficiência respiratória. A incidência de sintomas relacionados à infusão reduziu substancialmente nas infusões subsequentes e foi de < 1% dos pacientes no oitavo ciclo de tratamento com MabThera®.

### **Descrição de reações adversas selecionadas**

#### **Infecções**

Rituximabe induz depleção de células B em cerca de 70-80% dos pacientes, mas foi associado a uma redução nas imunoglobulinas no soro só em uma minoria dos pacientes.

Infecções localizadas por cândida, bem como herpes zoster, foram relatadas com uma incidência maior no braço com MabThera® nos estudos randomizados. Foram relatadas infecções graves em cerca de 4% dos pacientes tratados com MabThera® em monoterapia. Foram observadas frequências mais altas de infecções no geral, incluindo infecções de grau 3 ou 4, durante o tratamento de manutenção com MabThera® até 2 anos, em comparação com a observação. Não houve toxicidade cumulativa em termos de infecções relatadas ao longo de um período de tratamento de 2 anos. Além disso, foram relatadas outras infecções virais sérias, novas, reativadas ou exacerbadas, algumas das quais fatais, com o tratamento com MabThera®. A maioria dos pacientes recebeu MabThera® em combinação com quimioterapia ou como parte de um transplante de células-tronco hematopoiéticas. São exemplos dessas infecções virais sérias infecções causadas pelos vírus do herpes (Citomegalovirus, *Varicella zoster* e *Herpes simplex*), vírus de JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP)) e vírus da hepatite C. No caso de infecções graves, o tratamento com Vivaxxia® deverá ser suspenso e tratamento anti-infeccioso adequado deve ser realizado. Também foram relatados em estudos clínicos casos de LEMP fatal que ocorreram após a progressão da doença e o retratamento. Foram relatados casos de reativação da hepatite B, a maioria dos quais ocorreu em pacientes que receberam MabThera® em combinação com quimioterapia citotóxica. Em pacientes com LLC recidivante/refratária, a incidência de infecções de hepatite B de grau 3/4 (reativação e infecção primária) foi de 2% em R-FC versus 0% FC. Foi observada progressão de sarcoma de Kaposi em pacientes expostos a MabThera® com sarcoma de Kaposi preexistente. Esses casos ocorreram em indicações não aprovadas e a maioria dos pacientes era HIV positivo.

#### **Reações adversas hematológicas**

Em estudos clínicos com MabThera® em monoterapia administrado por 4 semanas, ocorreram alterações hematológicas em uma minoria dos pacientes, que foram normalmente leves e reversíveis. Foi relatada neutropenia grave (grau 3/4) em 4,2%, anemia em 1,1% e trombocitopenia em 1,7% dos pacientes. Durante o tratamento de manutenção com MabThera® por até 2 anos, foram relatadas leucopenia (5% versus 2%, grau 3/4) e neutropenia (10% versus 4%, grau 3/4) com uma incidência maior em comparação com a observação. A incidência de trombocitopenia foi baixa (< 1%, grau 3/4) e não foi diferente entre os braços de tratamento. Durante os ciclos de tratamento em estudos com MabThera® em combinação com quimioterapia, leucopenia de grau 3/4 (R-CHOP 88% versus CHOP 79%, R-FC 23% versus FC 12%), neutropenia (R-CVP 24% versus CVP 14%; R-CHOP 97% versus CHOP 88%, R-FC 30% versus FC 19% em LLC não tratada anteriormente) e pancitopenia (R-FC 3% versus FC 1% em LLC não tratada anteriormente) foram normalmente relatadas com frequências maiores em comparação com a quimioterapia isolada. No entanto, a maior incidência de neutropenia em pacientes tratados com MabThera® e quimioterapia não esteve associada a uma incidência maior de infecções e infestações em comparação com os pacientes tratados com quimioterapia isolada. Estudos em LLC recidivante/refratária e não tratada anteriormente estabeleceram que em até 25% dos pacientes tratados com R-FC a neutropenia foi prolongada (definida como contagem de neutrófilos permanecendo abaixo de  $1 \times 10^9/L$  entre os dias 24 e 42 após a última dose) ou ocorreu com uma manifestação tardia (definida como contagem de neutrófilos abaixo de  $1 \times 10^9/L$  após 42 dias desde a última dose em pacientes sem neutropenia prévia prolongada ou que se recuperaram antes do dia 42) após o tratamento com MabThera® mais FC. Não foram relatadas diferenças na incidência de anemia. Foram relatados alguns casos de neutropenia tardia que ocorreu mais de 4 semanas após a última infusão de MabThera®. No estudo de primeira linha em LLC, pacientes com estágio C de Binet apresentaram mais eventos adversos no braço de R-FC do que no braço de FC (R-FC 83% versus FC 71%). No estudo em LLC recidivante/refratária, foi relatada trombocitopenia de grau 3/4 em 11% dos pacientes no grupo de R-FC, em comparação com 9% dos pacientes no grupo de FC.

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

#### **Reações adversas cardiovasculares**

Durante estudos clínicos com MabThera® em monoterapia foram relatadas reações cardiovasculares em 18,8% dos pacientes com os eventos relatados com maior frequência sendo de hipotensão e hipertensão. Foram relatados casos de arritmia (incluindo taquicardia ventricular e supraventricular) e angina pectoris de grau 3 ou 4 durante a infusão. Durante o tratamento de manutenção, a incidência de distúrbios cardíacos de grau 3/4 foi semelhante entre pacientes tratados com MabThera® e a observação. Eventos cardíacos foram relatados como eventos adversos sérios (incluindo fibrilação atrial, infarto do miocárdio, insuficiência do ventrículo esquerdo e isquemia miocárdica) em 3% dos pacientes tratados com MabThera® em comparação com < 1% na observação. Em estudos que avaliaram MabThera® em combinação com quimioterapia, a incidência de arritmias cardíacas de grau 3 e 4, predominantemente arritmias supraventriculares como taquicardia e flutter/fibrilação atrial, foi maior no grupo de R-CHOP (14 pacientes, 6,9%), em comparação com o grupo de CHOP (3 pacientes, 1,5%). Todas essas arritmias ocorreram no contexto de uma infusão de MabThera® ou estiveram associadas a condições de predisposição, como febre, infecção, infarto agudo do miocárdio ou doença respiratória e cardiovascular preexistente. Não foi observada diferenças entre os grupos de R-CHOP e CHOP na incidência de outros eventos cardíacos de grau 3 e 4, incluindo insuficiência cardíaca, doença miocárdica e manifestações de doenças arteriais coronarianas. Em LLC, a incidência global de distúrbios cardíacos de grau 3 ou 4 foi baixa tanto no estudo de primeira linha (4% R-FC, 3% FC) quanto no estudo de recidivante/refratária (4% R-FC, 4% FC).

#### **Sistema respiratório**

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

#### **Distúrbios neurológicos**

Durante o período de tratamento (incluindo a fase de tratamento que inclui R-CHOP por no máximo oito ciclos), quatro pacientes (2%) tratados com R-CHOP, todos com fatores de risco cardiovasculares, apresentaram acidentes vasculares cerebrais tromboembólicos durante o primeiro ciclo de tratamento. Não houve diferenças entre os grupos de tratamento na incidência de outros eventos tromboembólicos. Em contrapartida, três pacientes (1,5%) apresentaram eventos vasculares cerebrais no grupo de CHOP, todos os quais ocorreram durante o período de acompanhamento. Em LLC, a incidência global de distúrbios do sistema nervoso de grau 3 ou 4 foi baixa tanto no estudo de primeira linha (4% R-FC, 4% FC) quanto no estudo de recidivante/refratária (3% R-FC, 3% FC).

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

#### **Distúrbios gastrintestinais**

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

#### **Níveis de IgG**

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

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

#### **Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo**

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

#### **Subpopulações de pacientes – MabThera® em monoterapia**

##### **Pacientes idosos (≥ 65 anos):**

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

##### **Doença volumosa**

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

#### **Retratamento**

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

#### **Subpopulações de pacientes – MabThera<sup>®</sup> em terapia de combinação**

##### **Pacientes idosos (≥ 65 anos)**

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

#### **Imunogenicidade**

A incidência de AAD foi similar nos dois braços de tratamento do estudo RTX83-AC-01-11 (Vivaxxia<sup>®</sup>-CHOP versus Mabthera<sup>®</sup>-CHOP), com 2,3% para Vivaxxia<sup>®</sup> e 3,2% para Mabthera<sup>®</sup>. A soroconversão nestes pacientes ocorreu 9 meses após a última dose da medicação do estudo.<sup>1</sup>

#### **Referências bibliográficas**

1. Addendum to clinical study report. mAbxience S.A. 09/02/2018

**Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

Experiência limitada com doses maiores que as doses intravenosas aprovadas de Vivaxxia<sup>®</sup>, originada de estudos clínicos em humanos, está disponível. A maior dose testada até o momento é de 5.000 mg (2.250 mg/m<sup>2</sup>), testado em um estudo de escalonamento de dose em pacientes com leucemia linfocítica crônica. Nenhum sinal de segurança adicional foi identificado. Pacientes que tiverem experiência de superdose devem ter a sua infusão interrompida imediatamente e serem cuidadosamente monitorados.

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

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

MS nº: 1.0033.0205

Farmacêutica Responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

Registrado por:

Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes – SP

Indústria Brasileira

[www.libbs.com.br](http://www.libbs.com.br)

**USO RESTRITO A HOSPITAIS.  
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/05/2020.**



  
0800-0135044  
libbs@libbs.com.br