

DESENVOLVIMENTO DE EMBALAGEM				
Libbs	DESCRIÇÃO DO PRODUTO: BU1 VIVAXXIA® CÓDIGO DO PRODUTO: 735450	FORMATO (MM): Largura: 665 x 1mm Altura: 500 x 1mm Bula Obedra BU 0061	CORES - REFERÊNCIA PANTONE: FRENT E VERSO ■ PANTONE BLACK C	CÓDIGO ANTERIOR: N/A
	DATA DE ALTERAÇÃO: 27/06/2019 AUTOR (A): Fábio Copobianco			
ATENÇÃO: As cores desta arte são indicativas. A impressão final deverá obedecer ao padrão definido na cartela de cores ou primeira liberação de impressão no fornecedor.				

Vivaxxia® rituximabe

Antineoplásico

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão
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

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, polissorbitato 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

Taxa de resposta inicial, semanal, em quatro doses

No estudo pivotal, 166 pacientes com LNH de baixo grau ou folicular de células B, recidivado ou resistente à quimioterapia receberam quatro doses de 375 mg/m² de MabThera® em infusão intravenosa, uma vez por semana. A taxa de resposta global (TRG) na população ITT foi de 48% (IC95% 41%-56%), com 6% de respostas completas e 42% de respostas parciais. A mediana projetada do tempo para progressão da doença nos pacientes respondidos foi de 13 meses. A taxa de resposta global (TRG) em pacientes com subtipos histológicos da "International Working Formulation" (R, C, D, e com ou sem a subtipo A) sob MabThera® (n = 505) 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 lática (LDH) alta ou normal ou presença de doença extranodal não apresentaram efeito estatisticamente significativo (teste exato de Fisher) sobre a resposta a MabThera®. Relação estatisticamente significativa foi encontrada entre taxa 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 bc1-2 no quadro inicial, resistência à última quimioterapia e doença volumosa.

Tratamento inicial, semanal, em oito doses

Em um estudo multicêntrico de braço único, 37 pacientes com LNH de células B, baixo grau ou folicular, recidivado ou resistente à quimioterapia receberam oito doses de 375 mg/m² de MabThera® em infusão IV, uma vez por semana. A TRG foi 57% (IC 95% 41% - 73%; RC 14%; RP 43%), com uma mediana projetada do tempo até a progressão da doença de 19,4 meses (variando de 5,3 até 38,9 meses). **Doença volumosa, tratamento inicial, semanal, em quatro doses**

Em dados compilados de três estudos, 39 pacientes com LNH de células B, baixo grau ou folicular, com doença volumosa (lesão única > 10 cm em diâmetro), recidivado ou resistente à quimioterapia receberam quatro doses de 375 mg/m² de MabThera® em infusão IV, uma vez por semana. A TRG foi 36% (IC95% 21% - 51%; RC 3%; RP 33%), com a mediana do tempo até a progressão da doença de 9,6 meses (variando de 4,5 até 28,8 meses).

Retratamento, semanal, em quatro doses

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

EM ASSOCIAÇÃO À QUIMIOTERAPIA

Tratamento inicial
Em um estudo randomizado, aberto, 322 pacientes com linfoma folicular sem tratamento prévio foram randomizados para receber quimioterapia CVP (ciclofosfamida 750 mg/m², vincristina 1,4 mg/m² até o máximo de 2 mg no dia 1 e prednisona 40 mg/m²/dia nos dias 1 a 5) a cada três semanas, por oito ciclos, ou MabThera® 375 mg/m² associado com CVP (R-CVP). MabThera® foi administrado no primeiro dia de cada ciclo de tratamento. No total, 321 pacientes (162 R-CVP, 159 CVP) receberam o tratamento e foram analisados quanto à eficácia. O tempo mediano de acompanhamento foi de 53 meses. O esquema R-CVP levou a benefícios significativos, em comparação com CVP apenas em relação ao desfecho primário, tempo até a falha do tratamento (27 meses versus 66 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 CVP (57,2%). O tratamento com R-CVP, em comparação ao CVP, prolongou significativamente o tempo até a progressão da doença ou óbito em 33,6 meses e 14,7 meses, respectivamente (p < 0,0001, teste *log-rank*). A duração mediana da resposta foi de 37,7 meses no grupo R-CVP e de 13,5 meses no grupo CVP (p < 0,0001, teste *log-rank*). A diferença entre os grupos de tratamento, em relação à sobrevida global, mostrou forte benefício clínico (p = 0,029, teste *log-rank* estratificado por centro de estudo) a porcentagem de sobrevida em 53 meses foi de 80,9% para pacientes no grupo R-CVP, em comparação a 71,1% para pacientes no grupo CVP.

Os resultados de outros três estudos clínicos randomizados, usando MabThera® em combinação com outros regimes de quimioterapia, além do CVP, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), MCP (mitoxantrona, clorambucil e prednisona), CHVP (ciclofosfamida, doxorubicina, temiposio e prednisona)/alfainterferon também demonstraram melhorias significativas nas taxas de resposta, nos parâmetros dependentes do tempo e sobrevida global. Os principais resultados dos quatro estudos estão resumidos na Tabela 1 a seguir.

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

Estudo	Tratamento, N	TA mediano, M	TRG, %	RC, %	RP, %	TTP / SLP / SLE mediano, M	Taxa SG, %
M39021	CVP, 159	53	57	10	41	TPP mediano: 53 meses 14,7 33,6 p < 0,0001	53 71,1 80,9 p = 0,029
	R-CVP, 162		81	41			
GLSG00	CHOP, 205	18	90	17	96	TPP mediano: 18 meses 2,6 anos NA 95 p < 0,001	90 95 96 p = 0,016
	R-CHOP, 223		18	96	20		
OSHO-39	MCP, 96	47	75	25	50	SLP mediano: 48 meses 28,8 NA 87 p < 0,0001	74 87 96 p = 0,0096
	R-MCP, 105		47	92	25		
FL2000	CHVP-IFN, 183	42	85	49	36	SLE mediano: 42 meses 36 NA 91 p < 0,0001	84 84 91 p = 0,029
	R-CHVP/IFN, 175		42	94	76		

Abreviações: TA - tempo de acompanhamento do paciente; M - meses; TRG - taxa de resposta global; RC - resposta completa; TPP - tempo até falha do tratamento; TPP - tempo até progressão ou óbito; NA - não atingido; TAGS - taxa de sobrevida global no período aná; 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 = 851), R-CVP (n = 268) ou R-FCM (ciclofosfamida, fludarabina e mitoxantrona) (n = 44), de acordo com a escolha do investigador. Um total de 1.078 pacientes respondeu à terapia de indução, dos quais 1.018 foram randomizados para terapia de manutenção com MabThera® (n = 505) ou observação (n = 513). Os dois grupos de tratamento foram bem equilibrados com relação às características basais e condição da doença. O tratamento de manutenção com MabThera® consistiu em infusões simples de MabThera® na dose de 375 mg/m² de superfície corpórea a cada dois meses, até a progressão da doença, ou por período máximo de dois anos.

Após o tempo mediano de observação de 25 meses da randomização, a terapia de manutenção com MabThera® resultou em melhoria clínica e estatisticamente significante no desfecho primário de sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador (SLP), quando comparada com observação em pacientes com linfoma não Hodgkin folicular não tratado previamente (Tabela 2). Essa melhoria 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 (tempo mediano de observação de 25 e 73 meses)

Parâmetro de eficácia	Análise primária*		Análise atualizada*	
	Observação N = 513	Rituximabe manutenção N = 505	Observação N = 513	Rituximabe manutenção N = 505
Desfecho primário: Sobrevida livre de progressão*				
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 [0,49; 0,64]		0,58 [0,48; 0,69]	
Desfecho secundário: Sobrevida global				
Tempo mediano até o evento (meses)	NA	NA	NA	NA
Valor de p (teste <i>log-rank</i> estratificado)	p = 0,7246		p = 0,8959	
Taxa de resposta global ao final da manutenção / observação				
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 χ^2)	p < 0,0001		p < 0,0001	
Não respondedores	179/398 (45%)	101/389 (26%)	200/509 (40%)	105/500 (21%)
Pacientes com resposta completa (RC/RCu)	190 (48%)	260 (67%)	268 (53%)	361 (72%)
Resposta parcial (RP)	29 (7%)	28 (7%)	41 (8%)	34 (7%)
Doença estável (DE)	1 (< 1%)	0 (0%)	1 (< 1%)	1 (< 1%)
Doença progressiva (DP)	162 (41%)	79 (20%)	181 (36%)	86 (17%)
Sobrevida livre de evento				
Tempo mediano até o evento (meses)	38	NA	48	NA
Valor de p (teste <i>log-rank</i> estratificado)	p < 0,0001		p < 0,0001	
Taxa de risco [95% IC] (estratificado)	0,54 [0,43; 0,69]		0,61 [0,51; 0,72]	
Tempo até o próximo tratamento antilinfoma				
Tempo mediano até o evento (meses)	NA	NA	71	NA
Valor de p (teste <i>log-rank</i> estratificado)	p = 0,0003		p < 0,0001	
Taxa de risco [95% IC] (estratificado)	0,61 [0,46; 0,80]		0,63 [0,52; 0,76]	
Tempo até o próximo tratamento de quimioterapia				
Tempo mediano até o evento (meses)	NA	NA	85	NA
Valor de p (teste <i>log-rank</i> estratificado)	p = 0,0011		p = 0,0006	
Taxa de risco [95% IC] (estratificado)	0,60 [0,44; 0,82]		0,70 [0,57; 0,86]	
Taxa de transformação na primeira progressão				
Pacientes com progressão	173	91	278	186
Pacientes com transformação	19,513 (4%)	11,505 (2%)	24,513 (5%)	16,505 (3%)

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

Valores de p e taxas de risco para os desfechos de tempo até o evento foram calculados usando o teste de *log-rank* estratificado e regressão de Cox estratificado, respectivamente. Os fatores de risco para os tratamentos de indução e observação (n = 167). O tratamento de indução. Valores de p para as taxas de resposta foram calculados usando o teste χ^2 e *odds ratio* foi calculado usando regressão logística (as análises da taxa de resposta não foram ajustadas).

A Corte clínico 14/janeiro/2009. Tempo mediano de observação: 25,5 meses.

Tempo mediano de observação: 73 meses.

C. Com base nas avaliações do investigador.

A terapia de manutenção com MabThera® proporcionou benefício consistente em todos os subgrupos avaliados: gênero (homens, mulheres), idade (< 60 anos, ≥ 60 anos), índice de prognóstico internacional para linfoma folicular (IPI) (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, prednisona, n = 231) ou com MabThera® mais CHOP (R-CHOP, n = 234). Os dois grupos de tratamento foram bem equilibrados em relação às características basais e condição da doença. Um total de 334 pacientes alcançaram resposta completa ou parcial na fase de indução 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 com MabThera® consistiu em infusões simples de MabThera® na dose de 375 mg/m² de superfície corpórea a cada três meses, até a progressão da doença, ou por período máximo de dois anos.

A análise final da eficácia incluiu todos os pacientes randomizados para ambas as fases do estudo.

Os resultados de outros estudos clínicos randomizados, usando MabThera® em combinação com outros regimes de quimioterapia, além do CVP, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), MCP (mitoxantrona, clorambucil e prednisona), CHVP (ciclofosfamida, doxorubicina, temiposio e prednisona)/alfainterferon 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 3. Fase de indução: resumo dos resultados de eficácia para CHOP versus R-CHOP (tempo mediano de observação de 31 meses)

Eficácia primária	CHOP	R-CHOP	Valor p	Redução do risco*
TRG†	74%	87%	0,0003	ND
RC‡	16%	29%	0,0005	ND
RP	58%	58%	0,9449	ND
Eficácia secundária				
SG (mediana)	NA	NA	0,0508	32%
SLE (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 (IC95% 45% - 72%). As taxas de risco de progressão em 12 meses estimadas por Kaplan-Meier foram de 78% no grupo de manutenção com MabThera® versus 57% no grupo de observação. A análise da sobrevida global confirmou benefício significativo da manutenção com MabThera® sobre a observação (p = 0,0039 teste *log-rank*). A manutenção com MabThera® reduziu o risco de morte em 56% (IC95% 22% - 75%).

O tempo mediano para novo tratamento contra o linfoma foi significativamente mais longo no grupo que recebeu tratamento de manutenção com MabThera®, em comparação com a observação (38,8 meses versus 20,1 meses, p < 0,0001 teste *log-rank*). A probabilidade de iniciar novo tratamento foi reduzida em 50% (IC95% 30% - 64%). Em pacientes que atingiram RC/RCu (resposta completa/resposta completa não confirmada) como a melhor resposta durante o tratamento de indução, o tratamento de manutenção com MabThera® prolongou significativamente a mediana de sobrevida livre de doença (SLD), em comparação com o grupo de observação (53,7 versus 16,5 meses, p = 0,0003 teste *log-rank*) (Tabela 4). O risco de recidivar em pacientes com respostas completas foi reduzido em 67% (IC95% 39% - 82%).

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

Parâmetros de eficácia	Estimativa Kaplan-Meier da mediana de tempo até o evento (meses)		Redução do risco
	Observação risco (N = 167)	MabThera® (N = 167)	
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*	16,5	53,7	0,0003 67%
Análises de subgrupo			
SLP			
CHOP	11,6	37,5	< 0,0001 71%
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071 46%
RC	14,3	52,8	0,0008 64%
RP	14,3	37,8	< 0,0001 54%
SG			
CHOP	NA	NA	0,0348 55%
R-CHOP	NA	NA	0,0482 56%

NA: não atingido; a somente aplicável aos pacientes que obtiveram RC.

O benefício do tratamento de manutenção com MabThera® foi confirmado em todos os subgrupos analisados, independentemente do regime de indução (CHOP ou R-CHOP) ou da qualidade da resposta para o tratamento de indução (RC ou RP) (Tabela 4). Prolongou também significativamente a mediana da SLP em pacientes respondedores à terapia de indução com CHOP (SLP mediana 37,5 meses versus 11,6 meses, p < 0,0001), bem como em pacientes que responderam à indução com R-CHOP (mediana da SLP 51,9 meses versus 21,1 meses, p = 0,0071).

O tratamento de manutenção com MabThera® promoveu benefícios clinicamente significativos em sobrevida global para ambos os pacientes que responderam à terapia CHOP e R-CHOP na fase de indução do estudo. O tratamento de manutenção com MabThera® promoveu benefícios consistentes em todos os subgrupos testados: gênero (masculino, feminino), idade (< 60 anos, ≥ 60 anos), estágio (III, IV), condição de desempenho da Organização Mundial de Saúde (OMS) (0 versus > 0), sintomas B (ausentes, presentes), infiltração da medula óssea (não versus sim), IPI (0 - 2 versus 3 - 5), escore FLIPI (0 - 1, versus 2 versus 3 - 5), número de sítios extranodais (0 - 1 versus > 1), número de sítios nodais (< 5 versus > 5), número de regimes prévios (1 versus 2), melhor resposta à terapia prévia (RC/RP versus NC/DP), hemoglobina (< 12 g/dL versus > 12 g/dL), IgD, IgM, microglobulina (< 3 mg/L versus ≥ 3 mg/L), LDH (elevado, não elevado), exceto para um pequeno grupo de pacientes com doença volumosa.

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

Em um estudo randomizado, aberto, 399 pacientes idosos (idade de 60 a 80 anos) com LNH difuso de grandes células, sem tratamento prévio, receberam a quimioterapia padrão CHOP (ciclofosfamida 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², vincristina 1,4 mg/m² até o máximo de 2 mg no dia 1 e prednisona 40 mg/m²/dia, nos dias 1 a 5), a cada três semanas, por oito ciclos, ou MabThera® 375 mg/m² + CHOP (R-CHOP). MabThera® foi administrado no primeiro dia de cada ciclo. Em um estudo randomizado, aberto, 399 pacientes idosos (idade de 60 a 80 anos) com LNH difuso de grandes células, sem tratamento prévio, receberam a quimioterapia padrão CHOP (ciclofosfamida 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², vincristina 1,4 mg/m² até o máximo de 2 mg no dia 1 e prednisona 40 mg/m²/dia, nos dias 1 a 5), a cada três semanas, por oito ciclos, ou MabThera® 375 mg/m² + CHOP (R-CHOP). MabThera® foi administrado no primeiro dia de cada ciclo. O tempo mediano de observação foi de 20,7 meses, a sobrevida livre de progressão (desfecho primário) mediana foi de 40 meses no grupo de R-FC (p < 0,0002, teste *log-rank*) (Tabela 5). As análises da sobrevida global mostraram melhoria 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).

3.

Mabthera® na dose de 375 mg/m² foi administrado como infusão IV, uma vez por semana, até o total de oito doses, a 37 pacientes com LNH. A média de Cmxá 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/m² associado a seis ciclos de quimioterapia de CHOP, foi similar àquêle observado com Mabthera® em monoterapia.

Leucemia linfóide crônica (LLC)

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

Farmacocinética em populações especiais

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

Características farmacológicas do Vivaxixia®

Vivaxixia® foi desenvolvido como um medicamento biossimilar a MabThera® (rituximab). O **Vivaxixia®** é um anticorpo monoclonal murino-humano quimérico de subtipo IgG1kappa que tem como alvo o antigêno CD20 humano. **Vivaxixia®** é produzido por células de ovário de hamster chinês (CHO) modificadas geneticamente. Os resultados das extensas caracterizações físico-químicas, estruturais e biológicas e dos estudos pré-clínicos comparativos indicam um alto grau de similaridade entre **Vivaxixia®** e MabThera®. Além disso, a biosimilaridade também foi demonstrada através de testes funcionais *in vitro* e estudos em animais *in vivo*.

Os resultados do estudo RTX83-AC-01-11 indicaram equivalência farmacocinética e farmacodinâmica entre os produtos **Vivaxixia®** e MabThera®.²

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

O estudo farmacocinético do **Vivaxixia®** 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. Uma modesta recuperação da contagem das células B ocorreu em torno de 6^o mês após a última administração do produto com rituximabe, com 60% dos pacientes com recuperação significativa de células B no 9^o 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.

Referências bibliográficas

- Brochura do Investigador. MabXience S.A. Janeiro 2016
- Castelnuova M, Gonzalez D, Fernandez G, Gomez FJ, et al. Comparative assessment of pharmacokinetics, and pharmacodynamics between RTX83M31A, 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
- Bula MabThera® profissional da saúde aprovada pela ANVISA em 15 de abril de 2019.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Vivaxixia® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao rituximabe ou a proteínas murinas ou a qualquer um dos seus componentes.

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.
Contraindicações: **Vivaxixia®** 100 mg/10 mL contém 2,3 mmol (44 mg) de sódio em cada frasco de 10 mL.
Vivaxixia® 500 mg/50 mL contém 11,5 mmol (263,2 mg) de sódio em cada frasco de 50 mL.
Isto deve ser levado em consideração para pacientes em dieta de controle de sódio.

Linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica

Reações relacionadas à infusão

Vivaxixia® 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.

Fiebre conjunta de reações, que incluem a síndrome de liberação de citocinas, a síndrome de fse tumoral e reações anafiláticas e de hipersensibilidade, é descrito a seguir. Elas não estão relacionadas especificamente à via de administração de **Vivaxixia®** 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 **Vivaxixia®**, com manifestação variando de 30 minutos a 2 horas após o início da primeira infusão intravenosa de **Vivaxixia®**. Elas se caracterizam por eventos pulmonares e incluem, em alguns casos, rigidez fse tumoral e características da síndrome de fse tumoral, além de fse, 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 fse tumoral, como hipertermia, 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 depois da primeira infusão. Pacientes com histórico de insuficiência pulmonar ou aqueles com infiltração pulmonar tumoral podem apresentar um risco maior de resultados insatisfatórios e devem ser tratados com maior cautela.

Os pacientes que desenvolvem 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 monitorizados atentamente até que a síndrome de liberação de citocinas seja resolvida ou descartada. Raramente o tratamento subsequente dos pacientes após a resolução dos sinais e sintomas resulta na recorrência da síndrome de liberação de citocinas grave.

Os pacientes com uma carga tumoral alta ou com um número alto (≥ 25 x 10⁹/L) de células malignas circulantes, como pacientes com LLC, que apresentaram 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 x 10⁹/L.

Foram observadas reações graves relacionadas à infusão de todos os tipos em 77% dos pacientes tratados com **Vivaxixia®** (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 **Vivaxixia®** e a administração de um antitérmico, 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 **Vivaxixia®**. 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 adversas relacionadas a alguns casos foram de infarto do miocárdio, fibrilação atrial, edema pulmonar e tromboцитopenia aguda reversível.

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

Distúrbios cardíacos

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

Toxicidades hematológicas

Embora **Vivaxixia®** em monoterapia não seja mielossupressor, deve-se ter cautela ao se considerar o tratamento de pacientes com contagens de neutrófilos < 1,5 x 10⁹/L e/ou de plaquetas < 75 x 10⁹/L, uma vez que a exposição a **Vivaxixia®** é limitada. **Vivaxixia®** 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 **Vivaxixia®**.

Infecções

Podem ocorrer infecções sérias, inclusive fatais, durante a terapia com **Vivaxixia®** (vide item "Reações Adversas"). **Vivaxixia®** não deve ser administrado a pacientes com infecções ativas e graves (p. ex., tuberculose, sepsis e infecções oportunistas, vide item "Contraindicações"). Médicos deverão ter cautela ao considerar a utilização de **Vivaxixia®** em pacientes com históricos de infecções recorrentes ou crônicas ou com condições subjacentes que podem predispor ainda mais a pacientes a infecções sérias (vide item "Reações Adversas").

Foram relatados casos de reativação de hepatite B em pacientes que receberam **Vivaxixia®**, 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 **Vivaxixia®** 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 **Vivaxixia®**. Eles devem incluir, no mínimo, o status de HBsAg e de HBeAb. 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 **Vivaxixia®**. Os pacientes com serologia positiva para hepatite B (HBsAg ou HBeAb) 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® em LNH e LLC (vide item "Reações Adversas"). A maior parte dos pacientes havia recebido MabThera® em combinação com quimioterapia ou como parte de um transplante de células-tronco hematopoéticas.

Imunizações

A segurança da imunização com vacinas vivas vivas após a terapia com **Vivaxixia®** não foi estudada em pacientes com LNH e LLC e não se recomenda a utilização com vacinas com vírus vivos. Os pacientes tratados com **Vivaxixia®** 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® em monoterapia comparados com controles saudáveis não tratados apresentaram uma taxa menor de resposta à vacinação com memória do antigêno de tetanus (16% versus 81%) e neovaxim Keyhole Limpet Haemocyanin (KH) (4% versus 76% quando avaliada para aumento de mais de 2 vezes no título do antígeno). 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 anticógenos (*Streptococcus pneumoniae*, Influenza A, caxumba, rubéola, catapora) foram mantidos por pelo menos 6 meses após o tratamento com MabThera®.

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 **Vivaxixia®**, 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 **Vivaxixia®** 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 mulheres em idade fértil/placentária. Os níveis de células B recem em humanos após a exposição materna a **Vivaxixia®** 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, **Vivaxixia®** 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 mães lactantes, as mulheres não deverão amamentar durante o tratamento com **Vivaxixia®** e por 12 meses após o término do tratamento.

Fertilidade

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

- Pacientes idosos

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de **Vivaxixia®** na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas, porém, a atividade normal é afetada pelo uso de medicamentos, 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.

- Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de **Vivaxixia®** em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas. Embora **Vivaxixia®** 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 **Vivaxixia®** na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas, porém, a atividade normal é afetada pelo uso de medicamentos, 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.

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os dados sobre possíveis interações medicamentosas com **Vivaxixia®** 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.

Vivaxixia® não interfere com alimentos. Pacientes que desenvolvem anticorpos humanos anticardumongos (HAMA) ou anticorpos humanos antiquímicos (HACA) poderão desenvolver reações alérgicas ou de hipersensibilidade quando utilizarem outros anticorpos monoclonais.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Vivaxixia® 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°C 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.

Vivaxixia® é um líquido límpido e incolor fornecido em frascos estéreis, sem conservantes, de dose única, não pirrogênicos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Descarte de medicamentos não utilizados e 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.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Vivaxixia® 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 em bolus (IV rápido) (vide item "Instruções para manuseio").

Instruções gerais

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

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

Vivaxixia® é um líquido límpido e incolor fornecido em frascos estéreis, sem conservantes, de dose única, não pirrogênicos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Descarte de medicamentos não utilizados e 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.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Vivaxixia® 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 em bolus (IV rápido) (vide item "Instruções para manuseio").

Instruções gerais

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

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

Vivaxixia® é um líquido límpido e incolor fornecido em frascos estéreis, sem conservantes, de dose única, não pirrogênicos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Descarte de medicamentos não utilizados e 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.

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

Instruções para manuseio

Retirar a quantidade necessária de **Vivaxixia®** sob condições de assepsia e diluir para uma concentração calculada de **Vivaxixia®** de 1-4 mg/mL em bolsa de infusão para solução estéril não pirrogênica de soro fisiológico a 0,9% ou de soro glicosado a 5%. Para misturar a solução, agitar suavemente a bolsa de infusão, para evitar a formação de espuma. Não utilizar a solução se houver espuma visível. Medicções parciais devem ser inspeccionadas visualmente quanto à existência de partículas em suspensão ou alteração do cor antes da administração.

A solução de **Vivaxixia®** 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 **Vivaxixia®** e as bolsas ou equipos de cloreto de polívilma ou polietileno utilizados para infusão.

Linfoma não Hodgkin foliular ou de grau baixo

Tratamento inicial

- Monoterapia

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

- Terapia combinada

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

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

- Oito ciclos de R-IV com MCP (28 dias/ciclo);

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

- Seis ciclos de R-IV com CHVP - interferona (21 dias/ciclo).

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

Retratamento após recidiva

Pacientes que tenham respondido inicialmente a **Vivaxixia®** poderão ser tratados novamente com **Vivaxixia®** na dose de 375 mg/m² de superfície corpórea, administrado por infusão intravenosa, uma vez por semana, por quatro semanas (vide item "Resultados de eficácia, Retratamento, semanal, por quatro doses").

Tratamento de manutenção

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

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

Resumo do perfil de segurança de grandes células B

Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B

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

Leucemia linfóide crônica

Tratamento com hidrocortisona 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 fse tumoral. Para pacientes com LLC cuja contagem de linfócitos < 25 x10⁹/L, é recomendado administrar prednisona/prednisonola 100 mg IV dentro de 30 minutos antes de cada infusão de **Vivaxixia®** para diminuir a velocidade e a gravidade das reações agudas de infusão e/ou síndrome de liberação de citocinas.

As reações adversas ao medicamento (RAM) observadas em combinação com quimioterapia a pacientes com LLC recidiva/refratária e previamente não tratados é 375 mg/m² por área de superfície corporal administrada no primeiro dia de cada ciclo subsequente por seis ciclos ao total (vide item "Resultados de eficácia"). A quimioterapia deve ser dada após infusão de **Vivaxixia®** (vide item "Velocidade de infusão").

Instruções de doses especiais

Crianças e adolescentes

A segurança e a eficácia de **Vivaxixia®** em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Idosos

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

Pacientes obesos

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

REAÇÕES ADVERSAS

Experiência com linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica

O perfil de segurança global de MabThera® 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® em monoterapia (como tratamento de indução ou tratamento de manutenção após tratamento de indução) ou em combinação com quimioterapia.

As reações adversas ao medicamento (RAM) observadas em maior frequência em pacientes recebendo MabThera® foram RRI, que ocorreram na maioria dos pacientes durante a primeira infusão. A incidência de sintomas relacionados à infusão se reduziu substancialmente com as infusões subsequentes e é de menos de 1% após oito doses de MabThera®.

Ocorreram eventos infecciosos (predominantemente bacterianas 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