

## RESUMO DE CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

RituxiRel® 100 mg / 500 mg concentrado para solução para perfusão

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco de RituxiRel® contém:

Composição	Forças	
	100 mg em Frasco	500 mg em Frasco
Rituximab	100 mg	500 mg
Citrato de sódio di-hidratado	73.5 mg	367.5 mg
Cloreto de Sódio	90.0 mg	450 mg
Polissorbato 80	7.0 mg	35.0 mg
Água para injeção	q.s. to 10.0 ml	q.s. to 50.0 ml

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

RituxiRel® é uma solução concentrada líquida límpida, estéril e incolor, isenta de partículas visíveis, solução sem conservantes para administração intravenosa.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Linfoma Não-Hodgkin (NHL)

**RituxiRel® é indicado para o tratamento de:**

- Pacientes não tratados anteriormente com linfoma folicular estágio III-IV em combinação com quimioterapia
- Linfoma folicular respondendo à terapia de indução
- Linfoma folicular estágio III-IV que são quimiorresistentes ou estão em seu segundo estágio ou recaída subsequente após a quimioterapia
- Pacientes com linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B CD20-positivo em combinação com CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) quimioterapia.

#### **Artrite Reumatoide (AR)**

- O tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa que apresentam uma resposta ou intolerância a uma ou mais terapias inibidoras do fator de necrose tumoral (TNF).

#### **Leucemia Linfocítica Crônica (LLC)**

➤ Rituximabe é indicado, em combinação com fludarabina e ciclofosfamida (FC), para o tratamento de pacientes com CD20 positivo não tratado e tratado anteriormente CLL.

#### **Granulomatose com poliangiíte (GPA) (granulomatose de Wegener) e microscópica Poliangiíte (MPA)**

- Rituximab, em combinação com glucocorticóides, é indicado para o tratamento de adultos

pacientes com Granulomatose com Poliangiite (GPA) (Granulomatose de Wegener) e Poliangiite microscópica (MPA).

### **Pênfigo vulgar (PV)**

- Rituximabe é indicado para o tratamento de pacientes adultos com pênfigo moderado a grave vulgaris.

## **4.2 Dosagem e administração**

### **Em geral**

RituxiRel® deve ser administrado por via i.v. infusão através de uma linha dedicada, em ambiente onde todas as facilidades de ressuscitação estão imediatamente disponíveis, e sob a supervisão próxima de um médico experiente.

Não administre as soluções de infusão preparadas como uma solução i.v. push ou bolus.

### **Administração**

Administrar apenas como uma infusão intravenosa. Não administrar como injeção intravenosa ou bolus.

### **Pré-medicação antes de cada infusão.**

Rituximab só deve ser administrado por um profissional de saúde com apoio médico para gerir reações graves à perfusão que podem ser fatais se ocorrerem

**Primeira infusão:** Iniciar a infusão a uma taxa de 50 mg/h. Na ausência de toxicidade por infusão, aumentar a taxa de infusão em incrementos de 50 mg/h a cada 30 minutos, até um máximo de 400 mg/h.

### **Infusões subsequentes:**

**Infusão padrão:** Iniciar a infusão a uma taxa de 100 mg/h. Na ausência de infusão a toxicidade, aumentar a taxa em incrementos de 100 mg/h em intervalos de 30 minutos, até um máximo de 400 mg/h.

### **Para LNH folicular não tratado anteriormente e linfoma difuso de grandes células B (DLBCL)**

**pacientes:** Se os pacientes não tiveram um evento adverso relacionado à infusão de Grau 3 ou 4 durante o Ciclo 1, uma infusão de 90 minutos pode ser administrada no Ciclo 2 com um regime quimioterápico contendo glicocorticóides.

Iniciar a uma taxa de 20% da dose total administrada nos primeiros 30 minutos e o restante 80% da dose total administrada nos próximos 60 minutos. Se a infusão de 90 minutos for tolerado no Ciclo 2, a mesma taxa pode ser usada ao administrar o restante do regime de tratamento (até o ciclo 6 ou 8).

### **Pacientes com doença cardiovascular clinicamente significativa ou com contagem de linfócitos circulantes $\geq 5000/mm^3$ antes do ciclo 2 não deve ser administrada a infusão de 90 minutos**

- Interrompa a infusão ou diminua a taxa de infusão para reações à infusão. continuar a infusão na metade da taxa anterior após a melhora dos sintomas.

### **Dose recomendada para linfoma não-Hodgkin (NHL)**

A dose recomendada é de 375 mg/m<sup>2</sup>

**Como uma infusão intravenosa de acordo com os seguintes horários:**

- Pacientes não tratados anteriormente com linfoma folicular estágio III-IV em combinação com quimioterapia administrar no dia 1 de cada ciclo de quimioterapia, até 8 doses. Em pacientes com resposta completa ou parcial, iniciar manutenção com rituximabe oito semanas após conclusão do rituximabe em combinação com a quimioterapia. Administrar rituximabe como agente único a cada 8 semanas por 12 doses
- Linfoma folicular respondendo à terapia de indução

**Tratamento de manutenção para pacientes com linfoma folicular que respondem à indução terapia:**

375 mg/m<sup>2</sup> área de superfície corporal uma vez a cada 2 meses por infusão intravenosa; começando 2 meses após a última dose da terapia de indução; tratamento até a progressão da doença ou para prazo máximo de dois anos.

- Linfoma folicular estágio III-IV que são quimiorresistentes ou estão em seu segundo ou recaída subsequente após a quimioterapia

**Administrar uma vez por semana durante 4 doses.**

- Pacientes com linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B CD20-positivo em combinação com CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) quimioterapia. Administrar no Dia 1 de cada ciclo de quimioterapia até 8 infusões.

**Dose recomendada para artrite reumatoide (AR)**

Administre rituximabe como duas infusões intravenosas de 1.000 mg separadas por 2 semanas. Glicocorticóides administrados como metilprednisolona 100 mg intravenoso ou seu equivalente 30 minutos antes de cada infusão são recomendados para reduzir a incidência e gravidade de reações à infusão. Os cursos subsequentes devem ser administrados a cada 24 semanas ou com base na avaliação clínica, mas não antes de cada 16 semanas. Rituximabe é administrado em combinação com metotrexato.

**Dose recomendada para leucemia linfocítica crônica (LLC)**

A dose recomendada é: 375 mg/m<sup>2</sup> no dia anterior ao início da quimioterapia FC, então 500 mg/m<sup>2</sup> no Dia 1 dos ciclos 2-6 (a cada 28 dias).

**Dose recomendada para granulomatose com poliangiite (GPA) (dose de Wegener Granulomatose) e Poliangiite Microscópica (MPA)**

- Administrar Rituximabe na dose de 375 mg/m<sup>2</sup> infusão intravenosa uma vez por semana durante 4 semanas. Glicocorticóides administrados como metilprednisolona 1.000 mg por dia por via intravenosa por 1 a 3 dias seguidos de prednisona oral 1 mg/kg/dia (não exceder 80 mg/dia e com redução gradual por clínica). necessidade) são recomendados para tratar sintomas graves de vasculite. Este regime deve começar dentro 14 dias antes ou com o início de Rituximabe e pode continuar durante e após a 4ª semana curso do tratamento com Rituximabe.
- A segurança e a eficácia do tratamento com ciclos subsequentes de Rituximabe não foram estabelecidas.

**Dose recomendada para pênfigo vulgar (PV)**

Administre Rituximabe como duas infusões intravenosas de 1.000 mg separadas por 2 semanas em combinação com um curso gradual de glicocorticóides.

**Tratamento de manutenção**

Administrar Rituximabe como uma infusão intravenosa de 500 mg no Mês 12 e a cada 6 meses posteriormente ou com base na avaliação clínica.

**Tratamento de recaída**

Administre rituximabe como uma infusão intravenosa de 1.000 mg na recidiva e considere retomar ou aumento da dose de glicocorticóide com base na avaliação clínica.

**Dose recomendada para pré-medicação e medicamentos profiláticos**

Pré-mediar com paracetamol e um anti-histamínico antes de cada infusão de Rituximabe. Para pacientes administrados com rituximabe de acordo com a taxa de infusão de 90 minutos, o glicocorticoide componente de seu regime de quimioterapia deve ser administrado antes da infusão. Para pacientes com AR e PV, metilprednisolona 100 mg por via intravenosa ou equivalente é recomendado 30 minutos antes de cada infusão.

Para pacientes GPA e MPA, os glicocorticóides são administrados em combinação com Rituximabe. Fornecer tratamento profilático para pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) e infecções por vírus do herpes para pacientes com LLC durante o tratamento e por até 12 meses após tratamento conforme apropriado. A profilaxia PCP também é recomendada para pacientes com GPA e MPA durante o tratamento e por pelo menos 6 meses após a última infusão de Rituximabe. PCP a profilaxia deve ser considerada para pacientes com PV durante e após o tratamento com Rituximabe.

**Preparação para Administração**

Use técnica asséptica apropriada. Medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente para material particulado e descoloração antes da administração. Não use o frasco se houver partículas ou descoloração está presente.

Retire a quantidade necessária de rituximabe e dilua para uma concentração final de 1 mg/mL a 4 mg/mL em uma bolsa de infusão contendo 0,9% de cloreto de sódio, USP, ou 5% de dextrose em Água, USP. Inverta suavemente o saco para misturar a solução. Não misture ou dilua com outros medicamentos. Descarte qualquer porção não utilizada deixada no frasco.

As soluções de rituximabe para infusão podem ser armazenadas a 20C-8 0C (360F-460F) por 24 horas. Rituximabe soluções para infusão demonstraram ser estáveis por mais 24 horas em ambiente temperatura. No entanto, como as soluções de rituximabe não contêm conservantes, as soluções diluídas devem ser armazenadas refrigerado (20C-8 0C). Sem incompatibilidades entre rituximabe e cloreto de polivinila ou sacos de polietileno foram observados.

**Instruções especiais de dosagem****Crianças e adolescentes:**

A segurança e a eficácia de Rituximabe em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

**Idoso:**

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes idosos (com idade > 65 anos).

### **4.3 Contra-indicações**

#### **4.3.1. Contra-indicações para uso em linfoma não-Hodgkin e linfocítico crônico leucemia**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou às proteínas murinas.
- Infecções ativas e graves.
- Pacientes em estado gravemente imunocomprometido

#### **4.3.2. Contra-indicações para uso em artrite reumatóide, granulomatose com poliangiite e poliangiite microscópica**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou às proteínas murinas.
- Infecções ativas e graves.
- Pacientes em estado gravemente imunocomprometido
- Insuficiência cardíaca grave (Classe IV da New York Heart Association) ou grave, descontrolada doença cardíaca.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

A fim de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o lote número do produto administrado deve ser claramente registado (ou declarado) no arquivo do paciente.

## **AVISOS**

### **Artrite reumatóide**

#### **Leucoencefalopatia multifocal progressiva:**

Todos os pacientes tratados com Rituximab para artrite reumatóide, granulomatose com poliangiite e Poliangiite microscópica deve receber o cartão de alerta do paciente a cada infusão. o alerta cartão contém informações de segurança importantes para os pacientes em relação ao aumento potencial do risco de infecções, incluindo leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). Casos muito raros de LMP fatal foram relatados após o uso de Rituximabe. Os pacientes devem ser monitorados em intervalos regulares para quaisquer sintomas ou sinais neurológicos novos ou agravados que pode ser sugestivo de PML. Se houver suspeita de PML, a dosagem adicional deve ser suspensa até que a PML foi excluída. O clínico deve avaliar o paciente para determinar se os sintomas são indicativos de disfunção neurológica e, em caso afirmativo, se esses sintomas são possivelmente sugestivos de PML. A consulta com um Neurologista deve ser considerada como indicação clínica. Se houver alguma dúvida, avaliação adicional, incluindo ressonância magnética de preferência com contraste, teste de LCR para DNA viral JC e repetir avaliações neurológicas, devem ser consideradas. O médico deve estar particularmente atento aos sintomas sugestivos de PML que o paciente pode não perceber (por exemplo, sintomas cognitivos, neurológicos ou psiquiátricos). Os pacientes devem também devem ser aconselhados a informar o seu parceiro ou cuidadores sobre o seu tratamento, uma vez que podem notar sintomas que o paciente não conhece. Se um paciente desenvolver PML, a dosagem de Rituximab deve ser permanentemente descontinuada.

Após a reconstituição do sistema imunológico em pacientes imunocomprometidos com PML, estabilização ou melhor resultado foi visto. Ainda não se sabe se a detecção precoce de PML e a suspensão da terapia com Rituximab pode levar a uma estabilização semelhante ou a um melhor resultado.

## **Linfoma não-Hodgkin e leucemia linfocítica crônica**

### **Reações à infusão**

Pacientes com alta carga tumoral ou com número alto ( $\geq 25 \times 10^9 /L$ ) de maligno circulante células, que podem estar em maior risco de síndrome de liberação de citocinas especialmente grave, só devem ser tratados com extrema cautela. Esses pacientes devem ser monitorados de perto durante toda a primeira infusão. Deve-se considerar o uso de uma taxa de infusão reduzida para o primeiro infusão nesses pacientes ou uma dose dividida em dois dias durante o primeiro ciclo e quaisquer ciclos subsequentes se a contagem de linfócitos ainda for  $>25 \times 10^9 /EU$ .

A síndrome grave de liberação de citocinas é caracterizada por dispnéia grave, muitas vezes acompanhada de broncoespasmo e hipóxia, além de febre, calafrios, calafrios, urticária e angioedema. A síndrome pode estar associada a algumas características da síndrome de lise tumoral, como hiperuricemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiência renal aguda, elevação da lactato desidrogenase (LDH) e pode estar associada a insuficiência respiratória aguda e morte. Pacientes que desenvolverem síndrome grave de liberação de citocinas devem ter a infusão interrompida imediatamente e deve receber tratamento sintomático agressivo. Desde a melhora inicial de sintomas clínicos podem ser seguidos de deterioração, esses pacientes devem ser monitorados de perto até que a síndrome de lise tumoral e a infiltração pulmonar tenham sido resolvidas ou descartadas. O tratamento adicional de pacientes após a resolução completa dos sinais e sintomas raramente resultou na síndrome de liberação grave repetida de citocinas.

Esses sintomas geralmente são reversíveis com a interrupção da infusão de Rituximabe e administração de um antipirético, um anti-histamínico e, ocasionalmente, oxigênio, solução salina intravenosa ou broncodilatadores e glicocorticóides, se necessário. Consulte a liberação de citocinas síndrome acima para reações graves.

Reações anafiláticas e outras reações de hipersensibilidade foram relatadas após a administração intravenosa administração de proteínas aos pacientes. Em contraste com a síndrome de liberação de citocinas, a verdadeira as reações de hipersensibilidade ocorrem tipicamente minutos após o início da infusão. Mediciniais produtos para o tratamento de reações de hipersensibilidade, por exemplo, epinefrina (adrenalina), anti-histamínicos e glicocorticóides, devem estar disponíveis para uso imediato em caso de reação alérgica durante a administração de Rituximabe.

### **Distúrbios cardíacos**

Angina pectoris, arritmias cardíacas como flutter e fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e/ou infarto do miocárdio ocorreu em pacientes tratados com Rituximabe. Portanto, pacientes com histórico de doença cardíaca e/ou quimioterapia cardiotoxicidade deve ser monitorado de perto.

### **Toxicidades hematológicas**

Embora o rituximabe não seja mielossupressor em monoterapia, deve-se ter cuidado ao considerando o tratamento de pacientes com neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9 /l$  e/ou contagens de plaquetas  $< 75 \times 10^9 /eu$  visto que a experiência clínica nesta população é limitada. Hemogramas completos regulares, incluindo contagens de neutrófilos e plaquetas, devem ser realizadas durante a terapia com Rituximabe.

### **Infecções**

Infecções graves, incluindo fatalidades, podem ocorrer durante a terapia com Rituximabe. Rituximabe não deve ser administrado a pacientes com infecção grave ativa. Os médicos devem

tenha cuidado ao considerar o uso de Rituximabe em pacientes com história de infecções crônicas ou com condições subjacentes que podem predispor ainda mais os pacientes a graves infecção. Casos de reativação de hepatite B foram relatados em indivíduos recebendo Rituximabe, incluindo hepatite fulminante com desfecho fatal. A maioria desses indivíduos também foi exposta a quimioterapia citotóxica. A triagem do vírus da hepatite B (HBV) deve ser realizada em todos os pacientes antes do início do tratamento com Rituximabe. No mínimo, isso deve incluir o status HBsAg e HBcAb-status. Estes podem ser complementados com outros marcadores apropriados de acordo com o local diretrizes. Pacientes com hepatite B ativa não devem ser tratados com Rituximabe. Pacientes com sorologia positiva para hepatite B (seja HBsAg ou HBcAb) devem consultar especialistas em doenças hepáticas antes do início do tratamento e devem ser monitorados e gerenciados após padrões médicos locais para prevenir a reativação da hepatite B. imunizações

A segurança da imunização com vacinas virais vivas após a terapia RituxiRel® não foi estudado para pacientes com NHL e artrite reumatóide e a vacinação com vacinas de vírus vivos não é recomendado. Os pacientes tratados com Rituximabe podem receber vacinas não vivas. No entanto com as taxas de resposta de vacinas não vivas podem ser reduzidas.

### **Reações cutâneas:**

Reações cutâneas graves, como Necrólise Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) e Stevens Síndrome de Johnson, algumas com resultado fatal, foram relatadas. No caso de tal evento, o tratamento deve ser permanentemente descontinuado.

### **Artrite reumatóide**

#### **Populações virgens de metotrexato (MTX) com artrite reumatoide**

O uso de Rituximabe não é recomendado em pacientes virgens de tratamento com MTX, uma vez que o risco benefício é favorável relação não foi estabelecida.

### **Reações relacionadas à infusão**

O rituximabe está associado a reações relacionadas à infusão (IRR), que podem estar relacionadas à liberação de citocinas e/ou outros mediadores químicos. Pré-medicação que consiste em um analgésico/antipirético fármaco e um anti-histamínico, devem sempre ser administrados antes de cada infusão de Rituximabe. Na artrite reumatóide, a pré-medicação com glicocorticóides também deve ser administrado antes de cada infusão de Rituximabe para reduzir a frequência e a gravidade reações relacionadas à infusão. Reações graves relacionadas à infusão com resultado fatal foram relatadas na artrite reumatoide pacientes no cenário pós-comercialização. Na artrite reumatoide, a maioria dos eventos relacionados à infusão relatados em ensaios clínicos foram de gravidade leve a moderada. Os sintomas mais comuns foram reações alérgicas como dor de cabeça, prurido, irritação na garganta, rubor, erupção cutânea, urticária, hipertensão e pirexia. Em geral, a proporção de pacientes que experimentam algum tipo de infusão reação foi maior após a primeira infusão do que após a segunda infusão de qualquer curso de tratamento. A incidência de IRR diminuiu com os cursos subsequentes as reações relatadas foram geralmente reversíveis com uma redução na taxa ou interrupção da infusão de rituximabe e administração de antitérmico, anti-histamínico e, ocasionalmente, oxigênio, solução salina ou broncodilatadores e glicocorticóides, se necessário.

Monitore de perto pacientes com problemas cardíacos pré-existentes e aqueles que experimentaram reações adversas cardiopulmonares. Dependendo da gravidade da reação relacionada à infusão e as intervenções necessárias, descontinuar temporariamente ou permanentemente o Rituximabe. Medicamentos para o tratamento de reações de hipersensibilidade, por ex. epinefrina (adrenalina), anti-histamínicos e glicocorticóides, devem estar disponíveis para uso imediato em caso de reação alérgica durante a administração de Rituximabe. Não há dados sobre a segurança de Rituximabe em pacientes com insuficiência cardíaca moderada (NYHA classe III) ou doença cardiovascular grave e descontrolada. Em pacientes tratados com Rituximabe, a ocorrência de condições cardíacas isquêmicas pré-existentes tornando-se sintomáticas, como angina pectoris, bem como fibrilação e flutter atrial. Portanto, em pacientes com história cardíaca conhecida, e aqueles que experimentaram reações adversas cardiopulmonares anteriores, o risco de complicações cardiovasculares resultantes de reações à infusão deve ser considerado antes do tratamento com Rituximabe e pacientes monitorados de perto durante a administração. Desde a hipotensão pode ocorrer durante a infusão de Rituximabe, deve-se considerar a suspensão medicamentos anti-hipertensivos 12 horas antes da infusão de Rituximabe.

### **Distúrbios cardíacos**

Angina pectoris, arritmias cardíacas como flutter e fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e/ou infarto do miocárdio ocorreu em pacientes tratados com Rituximabe. Portanto, pacientes com histórico de doença cardíaca deve ser monitorado de perto.

### **Infecções**

Com base no mecanismo de ação do Rituximabe e no conhecimento de que as células B desempenham um papel importante na manutenção da resposta imune normal, os pacientes têm um risco aumentado de infecção após terapia com Rituximabe. Infecções graves, incluindo fatalidades, podem ocorrer durante a terapia com Rituximabe. Rituximabe não deve ser administrado a pacientes com infecção ativa e grave (por exemplo, tuberculose, sepse e infecções oportunistas) ou gravemente pacientes imunocomprometidos (por exemplo, onde os níveis de CD4 ou CD8 são muito baixos). Os médicos devem ter cautela ao considerar o uso de Rituximabe em pacientes com história de infecções recorrentes ou crônicas ou com condições subjacentes que podem aumentar ainda mais predispõem os pacientes a infecções graves, por ex. hipogamaglobulinemia. É recomendado que os níveis de imunoglobulina são determinados antes de iniciar o tratamento com Rituximabe. Pacientes relatar sinais e sintomas de infecção após a terapia com Rituximabe deve ser prontamente avaliado e tratado adequadamente. Antes de dar um curso subsequente de tratamento com Rituximabe, os pacientes devem ser reavaliados quanto a qualquer risco potencial de infecções.

### **Infecções por Hepatite B**

Casos de reativação de hepatite B, incluindo casos fatais, foram relatados em Pacientes com artrite reumatóide, granulomatose com poliangiite e poliangiite microscópica recebendo Rituximabe. A triagem do vírus da hepatite B (HBV) deve ser realizada em todos os pacientes antes do início do tratamento com Rituximabe. No mínimo, isso deve incluir o status HBsAg e o status HBcAb. Estes podem ser complementados com outros marcadores apropriados de acordo com as diretrizes locais. Pacientes com hepatite B ativa não deve ser tratada com Rituximabe. Pacientes com hepatite B positiva sorologia (seja HBsAg ou HBcAb) deve consultar especialistas em doenças hepáticas

antes do início do tratamento e deve ser monitorado e administrado de acordo com os padrões médicos locais para prevenir a hepatite B reativação.

### **Neutropenia tardia**

Meça os neutrófilos no sangue antes de cada curso de Rituximabe e regularmente até 6 meses após cessação do tratamento e em caso de sinais ou sintomas de infecção.

### **Reações cutâneas**

Reações cutâneas graves, como Necrólise Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) e Síndrome de Stevens-Johnson, algumas com resultado fatal, foram relatadas. No caso de tal caso, o tratamento deve ser descontinuado permanentemente.

### **Imunização**

Os médicos devem revisar o estado de vacinação do paciente e seguir a imunização atual diretrizes antes da terapia com Rituximabe. A vacinação deve ser concluída pelo menos 4 semanas antes da primeira administração de Rituximabe.

A segurança da imunização com vacinas virais vivas após a terapia com Rituximabe não foi estudou. Portanto, a vacinação com vacinas de vírus vivos não é recomendada durante o tratamento com Rituximabe ou enquanto células B periféricamente esgotadas.

Os pacientes tratados com Rituximabe podem receber vacinas não vivas. No entanto, as taxas de resposta a vacinas não vivas podem ser reduzidas. Devem ser necessárias vacinas não vivas enquanto estiver recebendo

A terapia com rituximabe deve ser concluída pelo menos 4 semanas antes do início da próxima curso de Rituximabe.

Na experiência geral do tratamento repetido com rituximabe durante um ano na artrite reumatoide, as proporções de pacientes com títulos de anticorpos positivos contra *S. pneumoniae*, influenza, caxumba, rubéola, varicela e toxóide tetânico foram geralmente semelhantes às proporções em linha de base.

### **Uso concomitante/sequencial de outros DMARDs na artrite reumatoide**

O uso concomitante de Rituximabe e terapias anti-reumáticas diferentes das especificadas em a indicação e a posologia da artrite reumatóide não são recomendadas. Existem dados limitados de ensaios clínicos para avaliar completamente a segurança do uso sequencial de outros DMARDs (incluindo inibidores de TNF e outros biológicos) após Rituximabe. o disponíveis dados indicam que a taxa de infecção clinicamente relevante permanece inalterada quando tais terapias são usado em pacientes previamente tratados com Rituximabe, porém os pacientes devem ser cuidadosamente observados para sinais de infecção se agentes biológicos e/ou DMARDs forem usados após a terapia com Rituximabe.

### **Malignidade**

Drogas imunomoduladoras podem aumentar o risco de malignidade. Com base em experiência limitada com Rituximabe em pacientes com artrite reumatóide os dados atuais não parecem para sugerir qualquer risco aumentado de malignidade. No entanto, os possíveis riscos para o desenvolvimento de tumores sólidos não podem ser excluídos neste momento.

#### **4.5 Interação com outros medicamentos e outras formas de interação**

Atualmente, existem dados limitados sobre possíveis interações medicamentosas com Rituximabe. Em pacientes com LLC, a coadministração com rituximabe não pareceu ter efeito sobre a farmacocinética da fludarabina ou ciclofosfamida. Além disso, não houve efeito aparente Fludarabina e Ciclofosfamida na Farmacocinética do Rituximabe. A coadministração com metotrexato não teve efeito na farmacocinética de Rituximabe em pacientes com artrite reumatoide. Pacientes com anticorpo anti-camundongo humano ou anticorpo anti-quimérico humano (HAMA/HACA) títulos podem ter reações alérgicas ou de hipersensibilidade quando tratados com outros diagnósticos ou anticorpos monoclonais terapêuticos. Em pacientes com artrite reumatoide, 283 pacientes receberam terapia subsequente com um agente biológico DMARD após Rituximabe. Nesses pacientes, a taxa de infecção clinicamente relevante durante o tratamento Rituximab do inovador foi de 6,01 por 100 pacientes-ano em comparação com 4,97 por 100 pacientes-ano após o tratamento com o DMARD biológico.

#### **4.6 Gravidez e lactação**

##### **Gravidez**

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

Níveis de células B em neonatos humanos após exposição materna ao Rituximabe não foram estudados em ensaios clínicos. Não há dados adequados e bem controlados de estudos em mulheres grávidas, entretanto, depleção transitória de células B e linfocitopenia foram relatadas em alguns bebês nascidos para mães expostas ao Rituximab durante a gravidez. Por esses motivos, o rituximabe não deve ser administrado a mulheres grávidas, a menos que o possível benefício supere o risco potencial. Estudos de toxicidade de desenvolvimento realizados em macacos cynomolgus não revelaram evidência de embriotoxicidade in utero. Filhos recém-nascidos de mães animais expostos, observou-se que o rituximabe depletou as populações de células B durante a fase pós-natal.

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

Devido ao longo tempo de retenção de rituximabe em pacientes com depleção de células B, mulheres em idade fértil potencial deve usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por 12 meses após a terapia com Rituximabe.

##### **Amamentação**

Não se sabe se o rituximabe é excretado no leite humano. No entanto, como a IgG materna é excretado no leite humano, e o rituximabe foi detectado no leite de macacos lactantes, mulheres não deve amamentar durante o tratamento com Rituximabe e por 12 meses após o Rituximabe tratamento.

##### **Fertilidade**

Não há dados atualmente disponíveis sobre os efeitos de Rituximabe na fertilidade.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

Nenhum estudo sobre os efeitos de Rituximabe na capacidade de dirigir e operar máquinas foi realizado, embora a atividade farmacológica e os eventos adversos relatados até o momento não indicam que tal efeito é provável.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Os efeitos colaterais gerais incluíram febre, calafrios, astenia, dor de cabeça e dor abdominal. No efeitos colaterais gerais e graves do rituximabe podem ser mais prováveis em pacientes com maior contagem de brancos ou uma carga tumoral maior. Os eventos adversos de Grau 3 e 4 incluíram neutropenia, calafrios, leucopenia, trombocitopenia, hipotensão, anemia, broncoespasmo, urticária, dor de cabeça, dor abdominal e arritmia. Um caso fatal de septicemia também foi relatado. Síndrome de liberação de citocinas que consiste principalmente em febre, calafrios e rigidez durante a primeira infusão também foi relatada quando o fármaco foi administrado sistemicamente. A morte é relatada raramente como parte de um complexo relacionado à infusão que incluiu hipóxia, infiltrados pulmonares, síndrome do desconforto respiratório do adulto, infarto do miocárdio, fibrilação ou choque cardiogênico. Um caso de doença do soro também foi relatado. Os efeitos colaterais imunológicos incluíram a depleção de células B. Um aumento na infecção fatal em pacientes com linfoma relacionado ao HIV foi relatado quando o rituximabe foi usado em combinação com Quimioterapia CHOP em comparação com CHOP sozinho. Um caso fatal de reativação de um citomegalovírus foi relatado.

Infecções virais graves, novas, reativadas ou exacerbadas, foram identificadas. A maioria dos pacientes recebeu rituximabe em combinação com quimioterapia ou como parte de um transplante de células-tronco hematopoiéticas. Um aumento da incidência de infecções de grau 3 e 4 foi relatado em pacientes com linfoma previamente tratado sem infecção conhecida pelo HIV. Os sinais de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) incluem confusão, tontura ou perda de equilíbrio, dificuldade para falar ou andar e problemas de visão. Reativação ou exacerbção de vírus infecções, incluindo o vírus JC levando à PML, podem ocorrer quando os pacientes recebem rituximabe para qualquer razão.

A maioria dos pacientes recebeu rituximabe em combinação com quimioterapia. tempo mediano ao diagnóstico de hepatite ocorreu aproximadamente quatro meses após o início do rituximabe e aproximadamente um mês após a última dose. Pacientes com alto risco de infecção pelo vírus da hepatite B devem ser rastreados antes do início do rituximabe. Não há dados suficientes sobre a segurança de retomar a terapia com rituximabe em pacientes que desenvolvem hepatite subsequente ao vírus da hepatite B reativação.

Efeitos colaterais hepáticos, incluindo reativação do vírus da hepatite B com hepatite fulminante, falha e morte foram relatadas em alguns pacientes com malignidades hematológicas tratados com rituximabe. Os efeitos colaterais cardiovasculares incluem infarto do miocárdio, fibrilação e choque cardiogênico (como parte de uma reação relacionada à infusão). A hipotensão também sido relatado. Os efeitos colaterais respiratórios incluem rinite, broncoespasmo, irritação da garganta, hipóxia, infiltrados pulmonares, bronquiolite obliterante fatal, pneumonite (incluindo pneumonite intersticial), síndrome do desconforto respiratório do adulto (como parte de uma reação) e pneumonia por pneumocystis. Os efeitos colaterais gastrointestinais incluem náuseas e vômito. Os efeitos colaterais hematológicos incluem leucopenia, trombocitopenia e neutropenia. As citopenias graves incluem neutropenia, trombocitopenia, anemia e hipogamaglobulinemia. Relatos pós-comercialização de grau 3 a 4 de início prolongado ou tardio neutropenia foram recebidos. Os efeitos colaterais metabólicos incluíram angioedema. Os efeitos colaterais musculoesqueléticos incluíram mialgia. Os efeitos colaterais do sistema nervoso incluíram tontura. Os efeitos colaterais dermatológicos incluem prurido, erupção cutânea e urticária. Vários casos de psoríase foram relatados. Uma síndrome cutânea de liberação de citocinas foi relatada quando a droga foi administrada localmente para linfoma cutâneo de células B. Os efeitos colaterais renais têm incluiu síndrome de lise tumoral (TLS) nas primeiras 12 a 24 horas após o primeiro rituximabe infusão.

Os efeitos colaterais oncológicos incluíram a progressão da doença do sarcoma de Kaposi. Um caso de siringometaplasia escamosa écrina também foi relatada. Efeitos colaterais oculares, incluindo casos de conjuntivite bilateral foram relatados. Efeitos colaterais geniturinários, incluindo um caso de pielonefrite foram relatados. No estudo clínico comparativo, os eventos adversos emergentes do tratamento mais comumente relatados (TEAEs) foram relacionados a distúrbios do sangue e do sistema linfático (52,94%) seguidos por distúrbios gastrointestinais (50,59%), distúrbios gerais e alterações no local de administração (40,00%). Havia 74 (87,06%) indivíduos no braço RituxiRel® que tiveram pelo menos um efeito adverso evento no estudo. Houve um total de 82 SAEs relatados no estudo. Sessenta e seis SAEs foram relatados em 37 indivíduos no braço RituxiRel®. Quatro mortes relacionadas ao estudo foram relatadas no braço RituxiRel® do estudo clínico e três no braço comparador. Foram 2 (2,35%) indivíduos do braço RituxiRel® que descontinuaram o estudo devido a um evento adverso. Considerando o perfil de toxicidade do R-CHOP, população em estudo, tipo de tumor, estágio da doença, outras complicações associadas à idade, os casos graves e fatais observados relatados neste estudo foram comparáveis em ambos os grupos e consistentes com o conhecido perfil de segurança observado com terapia R-CHOP. Nenhuma preocupação de segurança ou eficácia mediada imunologicamente confirmada aparente foi relatada com esses assuntos. Não foram observadas grandes diferenças na segurança em ambos os braços de tratamento. a frequência e a gravidade dos eventos adversos foram comparáveis tanto para o RituxiRel® quanto para o comparador braço. [Indivíduos com pelo menos um TEAE, 87,06% indivíduos no braço RituxiRel® e 90,00% no comparador]. Os eventos adversos graves relatados tanto no RituxiRel® quanto no Comparador os braços eram semelhantes [43,53%) indivíduos no braço RituxiRel® e 40,00% no comparador]. Nada novas preocupações de segurança foram identificadas durante este estudo em qualquer braço de tratamento.

#### **4.9 Superdosagem**

Não houve experiência de superdosagem em ensaios clínicos em humanos. No entanto, doses únicas superiores, superiores a 1000 mg não foram testados em ensaios clínicos controlados em doentes com doença autoimune doença. A dose mais elevada testada até à data é de 5 g em doentes com leucemia linfocítica crónica. Não sinais de segurança adicionais foram identificados. No cenário pós-comercialização, cinco casos de overdose de Rituximabe do inovador foram relatados. Três casos não tiveram nenhum evento adverso relatado. Os dois eventos adversos relatados foram sintomas semelhantes aos da gripe, com uma dose de 1,8 g de rituximabe e insuficiência respiratória fatal, com uma dose de 2 g de rituximabe.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

**Grupo farmacoterapêutico:** anticorpos monoclonais, **código ATC:** L01X C02

O rituximab liga-se especificamente ao antígeno transmembranar, CD20, um gene não glicosilado fosfoproteína, localizada nos linfócitos pré-B e B maduros. O antígeno é expresso em >95% de todos os linfomas não Hodgkin de células B. O CD20 é encontrado em células B normais e malignas, mas não em células-tronco hematopoiéticas, células pró-B, células plasmáticas normais ou outros tecidos normais. Este antígeno não se internaliza após ligação do anticorpo e não se desprende da superfície celular. O CD20 não circula no plasma como um antígeno livre e, portanto, não compete pela ligação do anticorpo. O domínio Fab do rituximabe se liga ao antígeno CD20 nos linfócitos B e o domínio Fc pode recrutar funções efetoras imunes para mediar a lise de células

B. Possíveis mecanismos de lise celular mediada por efetores incluem citotoxicidade dependente de complemento (CDC) resultante de C1q ligação e citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) mediada por um ou mais dos Receptores Fcγ na superfície de granulócitos, macrófagos e células NK. Rituximabe a ligação ao antígeno CD 20 em linfócitos B também demonstrou induzir a morte celular via apoptose. Um grupo prospectivo, multicêntrico, aberto, de dois braços, paralelo, controle ativo, randomizado, estudo clínico comparativo foi desenhado para avaliar a eficácia e segurança de RituxiRel® / inovador em pacientes com Linfoma Não-Hodgkin. Após a randomização (4:1), 86 indivíduos foram inscritos no braço RituxiRel® e 22 indivíduos no braço comparador. Um total de 66 indivíduos do braço RituxiRel® e 15 indivíduos do braço Comparador completaram a fase de avaliação de 24 semanas do estudo.

Ambos os produtos foram administrados na dose de 375 mg/m<sup>2</sup> como infusão intravenosa no dia 1 de cada ciclo (21 dias) em combinação com quimioterapia (CHOP), para doenças não-Hodgkin Linfoma durante a fase de indução. Um total de seis ciclos foram administrados durante a fase de indução. a dose de manutenção foi administrada a critério do investigador.

O endpoint primário de eficácia foi a Taxa de Resposta Objetiva (Resposta Completa e Parcial Resposta) avaliada pelos critérios RECIST 1.1 na semana 24. Desfechos secundários de eficácia incluídos proporção de pacientes com Taxa de Resposta Objetiva {Resposta Completa e Resposta Parcial} avaliados pelos critérios RECIST 1.1 em 10 semanas, 24 semanas, 1 ano, 1,5 ano e 2 anos, e proporção de pacientes com Doença Estável (SD) e Doença Progressiva (DP) na semana 24. Além destes, sobrevida livre de progressão (PFS) desde o momento da randomização até a progressão, recaída ou morte por qualquer causa em 2 anos e taxa de sobrevida global (OS) em 5 anos foram os planejados parâmetros de eficácia neste estudo.

A avaliação dos parâmetros farmacodinâmicos (contagem absoluta de células B no sangue periférico) foi planejado em 42 pacientes na proporção de 1:1 {21 indivíduos em cada braço: os primeiros 21 indivíduos do RituxiRel® braço e todos os 21 indivíduos do braço comparador}. A avaliação farmacodinâmica foi baseada em alteração na contagem absoluta de células B no sangue periférico após RituxiRel®/medicamento comparadora administração após o primeiro ciclo, em 24 semanas e 2 anos em comparação com a linha de base. Acompanhamento por motivos de segurança e para avaliação de outros parâmetros de endpoint secundário em 1 ano, 2 anos e 5 anos está em curso. Total de 81 indivíduos completaram a fase de avaliação de 24 semanas do estudo. Em termos de primário endpoint, a taxa de resposta objetiva foi de 87,87% no braço RituxiRel®. 45,45% dos indivíduos apresentaram resposta completa e 42,42% dos indivíduos apresentaram resposta parcial no braço RituxiRel®. a taxa de resposta objetiva foi de 86,66% no braço comparador. 33,33% dos indivíduos apresentaram resposta e 53,33% dos indivíduos apresentaram resposta parcial no braço do comparador. análise do endpoint primário de eficácia, ou seja, ORR na semana 24 mostra resposta comparável para ambos RituxiRel® e braços comparadores (87,87% vs. 86,66%, P= 0,89656). As proporções de assuntos mostrando ORR em cada braço foram comparados para significância estatística e a diferença foi encontrado não significativo. (P= 0,89656)

A avaliação farmacodinâmica foi baseada na alteração na contagem absoluta de células B no sangue periférico após a administração de RituxiRel® / Comparador após o primeiro ciclo, às 24 semanas e 2 anos em comparação com a linha de base. A última amostra é planejada na visita de acompanhamento de 2 anos. A linha de base contagem média de células B observada para RituxiRel® foi de 520,4, que apresentou declínio após o início do tratamento com RituxiRel®. Houve uma mudança marcante nas contagens de células B desde a linha de base no ponto final da semana 24. Na semana 24, a contagem média de células B foi reduzida para 3,4 com alteração

média de -129,1 da contagem de células B da linha de base. A variação percentual dos valores basais foi de 88,5% e 98,5% em semana 4 e semana 24, respectivamente no braço RituxiRel®. A contagem média de células B na linha de base observada para o braço do comparador foi de 760,1, que mostrou um declínio após o início do tratamento com o comparador. Houve uma mudança marcante nos dados de contagem de células B em cada ponto de amostragem definido a partir de linha de base até a semana 24 com braço de comparação também. Na semana 24, a contagem média de células B foi reduzida para 52,5 com alteração média de -983,6 da contagem de células B da linha de base. A % de alteração dos valores da linha de base foi de 53,0% e 97,9% na semana 4 e semana 24, respectivamente no braço do comparador. A diferença entre dois tratamentos para % de redução na semana 24 não foi significativo (p 0,560). Os resultados de eficácia observados neste estudo para RituxiRel® foram comparáveis para eficácia primária endpoint (ORR na semana 24) com comparador de produto inovador. A diferença para as proporções de indivíduos apresentando ORR nos braços RituxiRel® e Comparador foi considerado não significativo (87,87% vs. 86,66%, P= 0,89656). Isso é ainda mais apoiado com farmacodinâmica marcada efeito observado com RituxiRel® e braço comparador. Assim, concluímos que tanto os braços de tratamento são comparáveis em termos de eficácia.

No estudo, todos os 105 indivíduos que receberam doses foram considerados para a população de segurança. No RituxiRel®, os TEAEs (eventos adversos emergentes do tratamento) mais comumente relatados foram relacionados a distúrbios do sangue e do sistema linfático (52,94%) seguidos de distúrbios gastrointestinais (50,59%), distúrbios gerais e alterações no local de administração (40,00%). No Braço comparador, os TEAEs mais comumente relatados foram relacionados a sangue e linfático distúrbios do sistema (70,00%) seguidos por distúrbios gerais e alterações no local de administração (65,00%) e distúrbios gastrointestinais (60,00%).

Houve um total de 82 SAEs relatados no estudo. Sessenta e seis SAEs foram relatados em 37 indivíduos no braço RituxiRel® e 16 SAEs foram relatados em 8 indivíduos no braço Comparador. Lá quatro foram considerados como relacionados ao medicamento do estudo RituxiRel® pelos investigadores. Lá foram 2 (2,35%) indivíduos do braço RituxiRel® e 2 (10,00%) indivíduos do braço Comparador que interromperam o estudo devido a um evento adverso.

Considerando o perfil de toxicidade do R-CHOP (Rituximabe mais CHOP), população em estudo, tipo de tumor, estágio da doença, outras complicações associadas à idade, gravidade observada os casos de eventos adversos relatados neste estudo foram comparáveis em ambos os grupos. Um total de 65 indivíduos recebendo RituxiRel® ou Comparador foram incluídos para titulação de anticorpos análise. Durante a análise, três amostras foram consideradas positivas para a ligação do RituxiRel® anticorpos (de 52 amostras). Nenhuma preocupação de segurança ou eficácia mediada imunologicamente confirmada aparente foi relatada com esses assuntos. Não foram observadas grandes diferenças na segurança em ambos os braços de tratamento. Os eventos adversos mais comumente relatados foram de SOCs semelhantes (sistema de classificação) em ambos os braços de tratamento. A frequência e a gravidade dos eventos adversos foram comparáveis para ambos RituxiRel® e braço comparador. [Indivíduos com pelo menos um TEAE, 74 (87,06%) indivíduos no braço RituxiRel® e 18 (90,00%) no comparador]. Os eventos adversos graves relatados em ambos os braços RituxiRel® e Comparador foram semelhantes [37 (43,53%) indivíduos no braço RituxiRel® e 8 (40,00%) no comparador]. Nenhuma nova preocupação de segurança foi identificada durante este estudo em braço de tratamento.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A ampla gama de meias-vidas reflete a carga tumoral variável e as alterações nas populações de células B CD19 positivas. A meia-vida do rituximabe nas indicações varia de 18 a 32 dias. A C<sub>max</sub> aumenta com cada infusão sucessiva. O rituximab liga-se às células linfóides em timo, polpa branca do baço e a maioria dos linfócitos B no sangue periférico e na linfa nós. Nenhum estudo farmacocinético formal foi conduzido na função renal e hepática imparidade. A idade não tem efeito na farmacocinética do rituximabe. A farmacocinética de rituximabe não foram estudados em crianças e adolescentes.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Dois estudos de toxicidade aguda, dois de dose repetida e um de sensibilização cutânea foram conduzidos para avaliar a toxicidade do RituxiRel®. Os resumos dos estudos estão listados abaixo *Estudos toxicológicos de dose única em ratos e camundongos por via intravenosa:*

No estudo realizado em ratos uma dose limite de 200 mg/Kg e no estudo realizado em camundongos uma dose limite de 400 mg/Kg foi testada. Nenhuma mortalidade, morbidade ou sinais clínicos anormais foram observados durante todo o período de estudo. Portanto, concluiu-se que o RituxiRel® não apresentou toxicidade aguda em ratos e camundongos até uma dose de 200 mg/Kg e 400 mg/Kg, respectivamente.

### **Toxicidade de Dose Repetida em Ratos e Coelhos**

Toxicologia de dose repetida de 28 dias foi conduzida em ratos e coelhos com a dose administrada uma vez em 3 dias. As dosagens testadas em ratos foram 62, 124 e 186 mg/Kg e as testadas em coelhos foram 31, 46,5 e 77,5. No estudo realizado em ratos, um grupo comparador foi administrado uma dose de 62 mg/Kg de marca inovadora para avaliar a toxicidade comparativa de SPI produziu o Rituximabe com o do produto de mercado. Grupos de alta dose de recuperação também foram tratado com o nível de dose mais alto por 28 dias (uma vez em 3 dias de dose de admiração) e depois observado por um período de 14 dias sem qualquer tratamento para avaliar qualquer toxicidade tardia ou reversão de alterações tóxicas no período de tratamento. Os resultados de ambos os estudos mostraram que o RituxiRel® não causou nenhuma toxicidade adversa até a dose mais alta testada. Nenhuma toxicidade tardia foi observada nos grupos de recuperação. Daí o não O nível de efeito observado de RituxiRel® em ratos e coelhos é de 186 mg/Kg e 77,5 mg/Kg respectivamente.

O RituxiRel® produzido pela RLS e o produto Comparador do inovador obtêm o mesmo nível de resposta em espécies de ratos no nível de exposição de dose baixa. Devido à presença de sequências murinas em RituxiRel®, efeito de fundo significativo foi observado no ELISA. Um pouco mais altas concentrações de anticorpos foram observadas nas doses mais altas, mas essa resposta não foi considerada estatisticamente significativa. Em espécies de coelhos, anticorpos mínimos reativos ao RituxiRel® foram detectado em comparação com as amostras de soro expostas ao placebo. No entanto, nenhuma dose foi observada proporcionalidade em relação à geração de anticorpos. Em conclusão, o anticorpo a resposta ao RituxiRel® é mínima e estatisticamente não significativa.

### **Sensibilização da pele**

Este estudo foi conduzido para avaliar o potencial de sensibilização da pele do RituxiRel® na Guiné porcos. Este estudo foi modelado de acordo com os padrões estabelecidos na OECD No

406, "Skin Sensibilização". Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) Diretrizes para o teste de produtos químicos, adotadas em 17 de julho de 1992.

Quinze cobaias da estirpe Hartley foram divididas em 2 grupos. O grupo de controle com 5 machos e grupo de tratamento com 10 mulheres. A formulação não diluída de RituxiRel® foi injetada por via intradérmica durante a exposição de indução no Dia 0 e um volume de dose de 0,2 ml topicamente durante indução (no dia 6) e exposição de desafio (no dia 21). Observação visual da pele seguindo a exposição ao desafio não revelou nenhuma resposta positiva da pele 24 e 48h após a remoção do adesivo em as cobaias pertencentes ao grupo de tratamento. RituxiRel® é "Não considerado positivo" com base no sistema de classificação da Série OCDE sobre Teste e Avaliação, Número 33, "Sistema Harmonizado de Classificação Integrada para Perigos para a saúde e meio ambiente de substâncias e misturas químicas" ENV/JM/MONO (2001)6. Os relatórios de estudos toxicológicos realizados com o RituxiRel®, produto da Reliance Life Sciences, não revela quaisquer efeitos tóxicos na dose mais elevada testada. RituxiRel® não causou nenhum efeito adverso agudo toxicidade em ratos Wistar em um nível de dose de 200 mg/kg de peso corporal e em camundongos suíços albinos em 400 mg/kg. Essas doses são iguais a 20X e 40X da dose humana, respectivamente. Nos estudos de dose repetida conduzidos em ratos e coelhos, a dose mais alta administrada (186 mg/Kg para ratos e 77,50 mg/kg para coelhos) foi o NOAEL. Os resultados do estudo de sensibilização da pele mostraram RituxiRel® é "Não considerado positivo".

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista de excipientes

Excipientes	Quantidade
Citrato de Sódio Dihidratado	7.35mg/mL
Cloreto de Sódio	9.0 mg/mL
Polissorbato-80	0.7 mg/mL
Água para Injeção	q.s. to 1mL
pH	6.30 - 6.70

Este medicamento contém 52,62 mg de sódio por frasco de 10 ml e 263,14 mg de sódio por 50 frasco ml. Para ser levado em consideração por pacientes em uma dieta controlada de sódio'

### 6.2 Incompatibilidades

Nenhuma incompatibilidade entre rituximabe e bolsas de cloreto de polivinila ou polietileno foi observado. Nenhum outro estudo feito.

### 6.3 Prazo de validade

36 meses

### 6.4 Precauções especiais de armazenamento

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Manter o recipiente dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de vidro tipo 1 incolor com rolha de borracha butílica com selo de alumínio e flip-off de plástico selo contendo 100mg/10mL ou 500mg/50mL de rituximabe. Cada caixa contém um frasco de rituximabe

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

RituxiRel® é fornecido em frascos de uso único estéreis, sem conservantes e apirogênicos.

Os seguintes pontos devem ser rigorosamente observados em relação ao uso e descarte de seringas e outro medicamento Sustenidos:

- Agulhas e seringas nunca devem ser reutilizadas
- Coloque todas as agulhas e seringas usadas em um recipiente para objetos cortantes

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as normas locais requisitos.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **Reliance Life Sciences Pvt. Ltd.**

DALC, Plant 2, R-282, TTC Area of MIDC, Thane-Belapur Road, Rabale, Navi Mumbai - 400 701, INDIA.

## **8. Importado por:**

### **Afri Farmacia Lda.**

Av. Das FPLM, Nr. 1277, R/c

Tel. 21462248/9

Maputo – Moçambique

**Nr. De Reg. Em Moz.:**

## **9. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

MF-17/2015

## **10. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO**

12 de fevereiro de 2015

## **11. DATA DA REVISÃO E NÚMERO DA VERSÃO**

Outubro de 2021; Versão 3 Referências:

1. Food and Drug Administration Silver Spring, MD 20993; 26 de março de 2009
2. Protocolo PRIMA; Versão 4.0 . 16 de agosto de 2006
3. Discussão científica; Mabthera; EMEA, 2005
4. Guia de Medicação RITUXAN® (Rituximabe). Revisado em 06/2018
5. MABTHERA® (Rituximab) SPC, EMEA; 2021