



RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del Producto:	RITUXIMAB 100
Forma Farmacéutica:	Concentrado para solución para infusión IV
Titular, ciudad, país:	EMPRESA IMPORTADORA, EXPORTADORA FARMACUBA, La Habana, Cuba.
Fabricante, ciudad, país:	1. RELIANCE LIFE SCIENCIES PVT. LTD. Navi Mumbai, India Planta 2 Ingrediente farmacéutico activo Producto terminado Planta 7 Ingrediente farmacéutico activo 2. SOCIEDAD MERCANTIL INDUSTRIAL BIOTECNOLÓGICO CIGB MARIEL. S.A. Artemisa, Cuba. Planta E Envase

No. de Registro:	B-24-048-L01
Fecha de Inscripción:	11 de octubre de 2024
Fecha de Vencimiento del Registro:	Octubre de 2029

Composición:

(Ingrediente Farmacéutico Activo, cantidad y referencia de calidad)

Cada mL contiene:

RITUXIMAB 10 mg Fabricante

Referencia de calidad del producto terminado: Fabricante

Presentación: Estuche por 1 frasco de vidrio incoloro con 10 mL.

Condiciones de almacenamiento: Almacenar de 2 a 8 °C. Protéjase de la luz.

Plazo de validez: 36 meses

Indicaciones terapéuticas:

Linfoma No Hodgkin (NHL)

- Pacientes con Linfoma Folicular en estadio III-IV no tratados previamente en combinación con quimioterapia.
- Linfoma folicular que responde a la terapia de inducción

- Linfoma Folicular en estadio III-IV que son quimiorresistentes o que se encuentran en su segunda o posterior recaída después de la quimioterapia
- Pacientes con Linfoma No Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivo en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

Artritis Reumatoide (RA)

- El tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa que tienen una respuesta inadecuada o intolerancia a una o más terapias con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Leucemia Linfocítica Crónica (CLL)

- RITUXIMAB está indicado, en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (FC), para el tratamiento de pacientes con LLC CD20 positiva no tratada y tratada previamente.

Granulomatosis con poliangéitis (GPA) (Granulomatosis de Wegener) y Poliangéitis Microscópica (MPA)

- RITUXIMAB, en combinación con glucocorticoides, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con granulomatosis con poliangéitis (GPA) (Granulomatosis de Wegener) y Poliangéitis Microscópica (MPA).

Pénfigo Vulgar (PV)

- RITUXIMAB está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Pénfigo Vulgar de moderado a grave.

Contraindicaciones:

Linfoma No Hodgkin y leucemia linfocítica crónica

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a proteínas murinas.
- Infecciones activas y graves.
- Pacientes en estado gravemente inmunodeprimido.

Artritis Reumatoide, Granulomatosis con Poliangéitis y Poliangéitis Microscópica

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a proteínas murinas
- Infecciones activas y graves.
- Pacientes en estado gravemente inmunodeprimido
- Insuficiencia cardíaca grave (Clase IV de la New York Heart Association) o enfermedad cardíaca grave no controlada.

Precauciones:

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto administrado deben registrarse (o declararse) claramente en el expediente del paciente.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Artritis reumatoide

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Todos los pacientes tratados con RITUXIMAB para Artritis Reumatoide, Granulomatosis con Poliangéitis y Poliangéitis Microscópica deben recibir la tarjeta de alerta del paciente con cada infusión. La

tarjeta de alerta contiene información de seguridad importante para los pacientes sobre el posible aumento del riesgo de infecciones, incluida la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (PML).

Se han notificado casos muy raros de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva PML mortal tras el uso de RITUXIMAB. Los pacientes deben ser monitoreados a intervalos regulares para detectar cualquier síntoma o signo neurológico nuevo o que empeore que pueda ser sugestivo de PML Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva PML. Si se sospecha Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva PML, se debe suspender la administración adicional hasta que se haya descartado la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica y, de ser así, si estos síntomas son posiblemente sugestivos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva PML.

La consulta con un Neurólogo debe considerarse clínicamente indicada. Si existe alguna duda, se debe considerar una evaluación adicional, incluida una Resonancia Magnética MRI preferiblemente con contraste, una prueba de ADN viral JC en el LCR y evaluaciones neurológicas repetidas.

El médico debe estar particularmente atento a los síntomas sugestivos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva PML que el paciente puede no notar (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). También se debe aconsejar a los pacientes que informen a su pareja o a sus cuidadores sobre su tratamiento, ya que pueden notar síntomas de los que el paciente no es consciente.

Si un paciente desarrolla Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva PML, se debe suspender permanentemente la dosificación de RITUXIMAB. Después de la reconstitución del sistema inmunológico en pacientes inmunocomprometidos con leucoencefalopatía multifocal progresiva PML, se ha observado una estabilización o un mejor resultado. Aún se desconoce si la detección temprana de La Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva PML y la suspensión del tratamiento con RITUXIMAB pueden conducir a una estabilización similar o a un mejor resultado.

Linfoma No Hodgkin y Leucemia Linfocítica Crónica

Reacciones a la infusión

Los pacientes con una carga tumoral elevada o con un número elevado ($\geq 25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes, que pueden tener un mayor riesgo de sufrir un síndrome de liberación de citoquinas especialmente grave, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser monitoreados muy de cerca durante la primera infusión. Se debe considerar el uso de una velocidad de infusión reducida para la primera infusión en estos pacientes o una dosis dividida en dos días durante el primer ciclo y cualquier ciclo posterior si el recuento de linfocitos todavía es $>25 \times 10^9/L$.

Síndrome de Liberación Grave de Citocinas se caracteriza por disnea grave, a menudo acompañada de broncoespasmo e hipoxia, en adición de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del *Síndrome de Lisis Tumoral*, como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con insuficiencia respiratoria aguda y muerte.

A los pacientes que desarrollen un síndrome de liberación de citoquinas graves se les debe interrumpir la infusión inmediatamente y recibir un tratamiento sintomático agresivo. Dado que la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede ir seguida de un deterioro, estos pacientes deben ser monitorizados estrechamente hasta que se haya resuelto o descartado el síndrome de lisis tumoral e infiltración pulmonar.

El tratamiento adicional de los pacientes después de la resolución completa de los signos y síntomas rara vez ha dado lugar a un síndrome de liberación de citoquinas grave y repetido.

Estos síntomas suelen ser reversibles con la interrupción de la infusión de RITUXIMAB y la administración de antipirético, un antihistamínico, y ocasionalmente, oxígeno, Solución salina intravenosa o broncodilatadores y glucocorticoides si es necesario. Consulte el síndrome de liberación de citocinas más arriba para ver reacciones graves.

Se han notificado reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración intravenosa de proteínas a pacientes. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las verdaderas reacciones de hipersensibilidad suelen ocurrir minutos después de iniciar la infusión. Los medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, deben estar disponibles para su uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de RITUXIMAB.

Trastornos cardíacos

En pacientes tratados con RITUXIMAB se han producido Angina de pecho, arritmias cardíacas con aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o quimioterapia cardiotoxicas deben ser monitoreados estrechamente.

Toxicidades hematológicas

Aunque RITUXIMAB no es mielosupresor en monoterapia, debe tenerse precaución al considerar el tratamiento de pacientes con recuentos de neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $< 75 \times 10^9/l$, ya que la experiencia clínica en esta población es limitada. Durante el tratamiento con RITUXIMAB deben realizarse periódicamente hemogramas completos, incluidos recuentos de neutrófilos y plaquetas.

Infecciones

Durante el tratamiento con RITUXIMAB pueden producirse infecciones graves, incluso mortales. RITUXIMAB no debe administrarse a pacientes con una infección activa grave. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de RITUXIMAB en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con enfermedades subyacentes que puedan predisponer aún más a los pacientes a infecciones graves.

Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B en sujetos que recibieron RITUXIMAB, incluyendo hepatitis fulminante con desenlace fatal. La mayoría de estos sujetos también estuvieron

expuestos a quimioterapia citotóxica. El cribado del virus de la hepatitis B (VHB) debe realizarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con RITUXIMAB. Como mínimo, debe incluir el estado HBsAg y el estado HBcAb. Éstos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las circunstancias directrices locales.

Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con RITUXIMAB. Los pacientes con serología positiva para la hepatitis B (ya sea HBsAg o HBcAb) deben consultar a expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser monitoreados y tratados siguiendo las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Inmunizaciones

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos tras el tratamiento con RITUXIMAB pacientes con LNH y artritis reumatoide, por lo que no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos. Los pacientes tratados con RITUXIMAB pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, con las vacunas no vivas pueden reducirse las tasas de respuesta.

Reacciones de piel

Se han notificado reacciones de piel graves como Necrólisis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de producirse, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

Artritis Reumatoide

Poblaciones con Artritis Reumatoide sin tratamiento previo con Metotrexato (MTX).

No se recomienda el uso de RITUXIMAB en pacientes sin tratamiento previo con MTX, ya que no se ha establecido una relación riesgo-beneficio favorable.

Reacciones relacionadas con la infusión

RITUXIMAB se asocia a reacciones relacionadas con la infusión (IRR), que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos. Siempre se debe administrar una premedicación que consista en fármaco analgésico /antipirético y un fármaco antihistamínico antes de cada infusión de RITUXIMAB. En la Artritis Reumatoide también se debe administrar premedicación con glucocorticoides antes de cada infusión de RITUXIMAB para reducir la frecuencia y gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

Se han notificado reacciones graves relacionadas con la infusión con desenlace mortal en pacientes con Artritis Reumatoide en el periodo posterior a la comercialización. En la artritis reumatoide, la mayoría de los eventos relacionados con la infusión notificados en los ensayos clínicos fueron de gravedad leve a moderada. Los síntomas más frecuentes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de garganta, enrojecimiento, erupción cutánea, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentaron alguna reacción a la infusión fue mayor tras la primera infusión que tras la segunda infusión de cualquier ciclo de tratamiento. La incidencia de IRR disminuyó con los ciclos subsiguientes. Las reacciones notificadas fueron generalmente reversibles con una reducción de la velocidad o interrupción de la infusión de RITUXIMAB

y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores y glucocorticoides si es requerido.

Vigilar estrechamente a los pacientes con afecciones cardíacas preexistentes y a los que hayan experimentado reacciones adversas cardiopulmonares previas. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la infusión y de las intervenciones requeridas, suspender temporal o permanentemente RITUXIMAB. En caso de reacción alérgica durante la administración de RITUXIMAB, debe disponerse inmediatamente de medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, como epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides.

No existen datos sobre la seguridad de RITUXIMAB en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (clase III de la NYHA) o enfermedad cardiovascular grave no controlada. En pacientes tratados con RITUXIMAB, se ha observado la aparición de afecciones cardíacas isquémicas preexistentes que se vuelven sintomáticas, como angina de pecho, así como fibrilación y aleteo auricular. Por lo tanto, en pacientes con antecedentes cardíacos conocidos, y en aquellos que hayan experimentado reacciones adversas cardiopulmonares previas, debe considerarse el riesgo de complicaciones cardiovasculares derivadas de reacciones a la infusión antes del tratamiento con RITUXIMAB y debe vigilarse estrechamente a los pacientes durante la administración. Dado que puede producirse hipotensión durante la infusión de RITUXIMAB, debe considerarse la posibilidad de suspender la medicación antihipertensiva 12 horas antes de la infusión de RITUXIMAB.

Trastornos cardíacos

En pacientes tratados con RITUXIMAB se han producido angina de pecho, arritmias cardíacas como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca deben ser vigilados estrechamente.

Infecciones

Basándose en el mecanismo de acción de RITUXIMAB y en el conocimiento de que las células B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria normal, los pacientes tienen un mayor riesgo de infección tras el tratamiento con RITUXIMAB. Durante el tratamiento con RITUXIMAB pueden producirse infecciones graves, incluidas muertes. RITUXIMAB no debe administrarse a pacientes con una infección activa grave (por ejemplo, tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas) ni a pacientes gravemente inmunodeprimidos (por ejemplo, cuando los niveles de CD4 o CD8 son muy bajos).

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de RITUXIMAB en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con enfermedades subyacentes que puedan predisponer aún más a los pacientes a infecciones graves, por ejemplo, hipogammaglobulinemia. Se recomienda determinar los niveles de inmunoglobulina antes de iniciar el tratamiento con RITUXIMAB. Los pacientes que presenten signos y síntomas de infección tras el tratamiento con RITUXIMAB deben ser evaluados rápidamente y tratados adecuadamente. Antes de administrar un nuevo tratamiento con RITUXIMAB, los pacientes deben ser reevaluados para detectar cualquier riesgo potencial de infección.

Infecciones por hepatitis B

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluso con desenlace mortal, en pacientes con Artritis Reumatoide, Granulomatosis con Poliangeítis y Poliangeítis Microscópica que reciben RITUXIMAB.

El cribado del virus de la hepatitis B (VHB) debe realizarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con RITUXIMAB. Como mínimo, debe incluir el estado HBsAg y el estado HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con RITUXIMAB. Los pacientes con serología positiva para la hepatitis B (ya sea HBsAg o HBcAb) deben consultar a expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser controlados y tratados según las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Neutropenia tardía

Medir los neutrófilos en sangre antes de cada ciclo de RITUXIMAB, y regularmente hasta 6 meses después de la interrupción del tratamiento, y en caso de signos o síntomas de infección.

Reacciones de piel

Se han notificado reacciones de piel graves como la Necrólisis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace fatal, han sido notificados. En caso de producirse, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

Inmunización

Los médicos deben revisar el estado de vacunación del paciente y seguir las directrices de vacunación vigentes antes del tratamiento con RITUXIMAB. La vacunación debe completarse al menos 4 semanas antes de la primera administración de RITUXIMAB.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos tras el tratamiento con RITUXIMAB. Por lo tanto, no se recomienda la vacunación con vacunas víricas vivas mientras se esté recibiendo RITUXIMAB o mientras se estén agotando las células B periféricas.

Los pacientes tratados con RITUXIMAB pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, las tasas de respuesta a las vacunas no vivas pueden verse reducidas. Si se requieren vacunas no vivas mientras se recibe tratamiento con RITUXIMAB, éstas deben completarse al menos 4 semanas antes de comenzar el siguiente ciclo de RITUXIMAB.

En la experiencia general de repetir el tratamiento con RITUXIMAB durante un año en la Artritis Reumatoide, las proporciones de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, gripe, parotiditis, rubéola, varicela y toxoide tetánico fueron en general similares a las proporciones al inicio del tratamiento.

Uso concomitante/secuencial de otros DMARD en la artritis reumatoide

No se recomienda el uso concomitante de RITUXIMAB y terapias antirreumáticas distintas de las especificadas en la indicación y posología de artritis reumatoide.

Existen datos limitados de ensayos clínicos para evaluar completamente la seguridad del uso secuencial de otros DMARDs (incluyendo inhibidores del TNF y otros biológicos) después de RITUXIMAB. Los datos disponibles indican que la tasa de infección clínicamente relevante no cambia

cuando se utilizan estas terapias en pacientes tratados previamente con RITUXIMAB; sin embargo, debe observarse atentamente a los pacientes para detectar signos de infección si se utilizan agentes biológicos y/o FAMEs después del tratamiento con RITUXIMAB.

Malignidad

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidad. Sobre la base de experiencia limitada con RITUXIMAB en pacientes con Artritis Reumatoide, los datos actuales no parecen sugerir un aumento del riesgo de malignidad. Sin embargo, el posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos no puede excluirse en este momento.

Efectos indeseables:

Los efectos secundarios generales incluyen fiebre, escalofríos, astenia, cefalea y dolor abdominal. En general, los efectos secundarios graves del RITUXIMAB pueden ser más probables en pacientes con recuentos de glóbulos blancos circulantes más elevados o una mayor carga tumoral. Los eventos adversos de grado 3 y 4 incluyeron neutropenia, escalofríos, leucopenia, trombocitopenia, hipotensión, anemia, broncoespasmo, urticaria, cefalea, dolor abdominal y arritmia. También se ha notificado un caso mortal de septicemia.

También se ha notificado un síndrome de liberación de citocinas consistente principalmente en fiebre, escalofríos y rigidez durante la primera infusión cuando el fármaco se ha administrado por vía sistémica.

En raras ocasiones se ha notificado la muerte como parte de un complejo relacionado con la infusión que incluía hipoxia, infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, infarto de miocardio, fibrilación ventricular o shock cardiogénico. También se ha notificado un caso de enfermedad del suero. Los efectos secundarios inmunológicos han incluido el agotamiento de las células B. Se ha notificado un aumento de infecciones mortales en pacientes con linfoma relacionado con el VIH cuando se utilizó RITUXIMAB en combinación con quimioterapia CHOP en comparación con CHOP solo. Se ha notificado un caso mortal de reactivación de un citomegalovirus.

Se han identificado infecciones víricas graves, ya sean nuevas, reactivadas o exacerbadas. La mayoría de los pacientes recibieron RITUXIMAB en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Se ha notificado una mayor incidencia de infecciones de grado 3 y 4 en pacientes con linfoma tratado previamente sin infección por VIH conocida. Los signos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) incluyen confusión, mareos o pérdida del equilibrio, dificultad para hablar o caminar y problemas de visión. La reactivación o exacerbación de infecciones víricas, incluido el virus JC, que conducen a la LMP, puede producirse cuando los pacientes reciben RITUXIMAB por cualquier motivo.

La mayoría de los pacientes recibieron RITUXIMAB en combinación con quimioterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de hepatitis fue de aproximadamente cuatro meses después del inicio del RITUXIMAB y de aproximadamente un mes después de la última dosis. Los pacientes con alto riesgo de infección por el virus de la hepatitis B deben someterse a un cribado antes de iniciar el tratamiento con RITUXIMAB. No hay datos suficientes sobre la seguridad de reanudar el tratamiento con RITUXIMAB en pacientes que desarrollan hepatitis tras la reactivación del virus

de la hepatitis B.

En algunos pacientes con neoplasias hematológicas tratados con Rituximab se han notificado efectos secundarios hepáticos, como reactivación del virus de la hepatitis B con hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte. Los efectos secundarios cardiovasculares han incluido infarto de miocardio, fibrilación ventricular y shock cardiogénico (como parte de una reacción relacionada con la infusión). También se ha notificado hipotensión. Los efectos secundarios respiratorios han incluido rinitis, broncoespasmo, irritación de garganta, hipoxia, infiltrados pulmonares, bronquiolitis obliterante mortal, neumonitis (incluyendo neumonitis intersticial), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (como partes de una reacción relacionada con la infusión) y neumonía por pneumocistis. Los efectos secundarios gastrointestinales han incluido náuseas y vómitos. Los efectos secundarios hematológicos han incluido leucopenia, trombocitopenia y neutropenia. Las citopenias graves incluyen neutropenia, trombocitopenia, anemia e hipogammaglobulinemia. Se han recibido informes post-comercialización de neutropenia prolongada o de aparición tardía de grado 3 a 4. Los efectos secundarios metabólicos han incluido angioedema. Los efectos secundarios musculoesqueléticos han incluido mialgia. Los efectos secundarios del sistema nervioso han incluido mareos. Los efectos secundarios dermatológicos han incluido prurito, erupción cutánea y urticaria. Se han notificado varios casos de psoriasis. Se ha notificado un síndrome cutáneo de liberación de citocinas cuando el fármaco se administró localmente para el linfoma cutáneo de células B. Los efectos secundarios renales han incluido el síndrome de lisis tumoral (TLS) en las primeras 12 a 24 horas tras la primera infusión de Rituximab. Los efectos secundarios oncológicos han incluido la progresión de la enfermedad de sarcoma de Kaposi. También se ha notificado un caso de siringometaplasia escamosa ecrina. Se han notificado efectos secundarios oculares, incluido un caso de conjuntivitis bilateral. Se han notificado efectos secundarios genitourinarios, incluido un caso de pielonefritis.

En el estudio clínico comparativo, los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs) notificados con más frecuencia estaban relacionados con trastornos de la sangre y del sistema linfático (52.94%), seguidos de trastornos gastrointestinales (50.59%), trastornos generales y afecciones en el lugar de administración (40.00%). Hubo 74 (87.06%) sujetos en el brazo de RITUXIMAB que tuvieron al menos un evento adverso en el estudio. Se notificaron un total de 82 SAEs en el estudio. Se notificaron 66 SAEs en 37 sujetos del brazo de RITUXIMAB. Se notificaron cuatro muertes relacionadas con el estudio en el grupo RITUXIMAB del estudio clínico y tres en el grupo de comparación. Hubo 2 (2.35%) sujetos del brazo de RITUXIMAB que interrumpieron el estudio debido a un evento adverso.

Considerando el perfil de toxicidad de R-CHOP, la población en estudio, el tipo de tumor, el estadio de la enfermedad y otras complicaciones asociadas a la edad, los casos graves y mortales observados comunicados en este estudio fueron comparables en ambos grupos y coherentes con el perfil de seguridad conocido observado con el tratamiento con R-CHOP.

No se notificó ningún problema de seguridad o eficacia aparentemente mediado inmunológicamente en estos sujetos. No se observaron diferencias importantes en la seguridad en ambos grupos de tratamiento. La frecuencia y gravedad de los eventos adversos fueron comparables tanto en RITUXIMAB como en el brazo de comparador [Sujetos con al menos un TEAE, 87.06% sujetos en el brazo RITUXIMAB y 90.00% en el comparador]. Los eventos adversos graves notificados tanto en el brazo de RITUXIMAB como en el del comparador fueron similares [43.53%) sujetos en el brazo de RITUXIMAB y 40.00% en el comparador]. No se identificaron nuevos problemas de seguridad durante este estudio en ninguno de los brazos de tratamiento.

Posología y modo de administración:

General

Debe administrarse por infusión por vía I.V. a través de una línea dedicada, en un entorno donde haya disponibilidad inmediata de instalaciones de reanimación completas y bajo la estrecha supervisión de un médico experimentado.

No administre las soluciones de infusión preparadas como Inyección Intravenosa o en bolo.

Administración

Administrar únicamente como Infusión Intravenosa. No administrar en forma de empuje o bolo intravenoso. Premedicar antes de cada infusión.

RITUXIMAB solo debe ser administrado por un profesional de la salud con el apoyo médico adecuado para controlar reacciones graves a la infusión que pueden ser fatales si ocurren.

- **Primera Infusión:** Inicie la infusión a una velocidad de 50 mg/h. En ausencia de toxicidad por infusión, aumente la velocidad de infusión en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.
- **Infusiones Subsecuentes:**
Infusión estándar: Inicie la infusión a una velocidad de 100 mg/h. En ausencia de toxicidad por infusión, aumente la velocidad en incrementos de 100 mg/h a intervalos de 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Para pacientes con NHL Folicular y Linfoma Difuso de Células B grandes (DLBCL) que no han sido tratados previamente: Si los pacientes no experimentaron un evento adverso relacionado con la infusión de Grado 3 o 4 durante el Ciclo 1, se puede administrar una infusión de 90 minutos en el Ciclo 2 con un régimen de quimioterapia que contenga glucocorticoides.

Inicie a un ritmo del 20% de la dosis total administrada en los primeros 30 minutos y el 80% restante de la dosis total administrada durante los siguientes 60 minutos. Si se tolera la infusión de 90 minutos en el ciclo 2, se puede utilizar la misma velocidad al administrar el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 u 8).

A los pacientes que tienen una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o que tienen un recuento de linfocitos circulantes $\geq 5000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2 no se les debe administrar la infusión de 90 minutos.

- Interrumpa la infusión o reduzca la velocidad de la misma en caso de reacciones a la misma. Continuar la infusión a la mitad del ritmo anterior una vez que mejoren los síntomas.

Dosis Recomendada para Linfoma No Hodgkin (NHL)

La dosis recomendada es de 375 mg/m^2 en Infusión intravenosa según los siguientes esquemas:

- **Pacientes con Linfoma Folicular en estadio III-IV no tratados previamente en combinación con quimioterapia**

Administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, hasta 8 dosis. En pacientes con respuesta completa o parcial, inicie el mantenimiento con RITUXIMAB ocho semanas después de finalizar el tratamiento con RITUXIMAB en combinación con quimioterapia. Administrar RITUXIMAB como agente único cada 8 semanas durante 12 dosis.

- **Linfoma folicular que responde a la terapia de inducción.**

Tratamiento de mantenimiento para pacientes con Linfoma Folicular que responden a la terapia de inducción:

375 mg/m² de superficie corporal una vez cada 2 meses mediante Infusión intravenosa; comenzando 2 meses después de la última dosis de terapia de inducción; tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años.

- **Linfoma folicular en estadio III-IV que son resistentes a la quimioterapia o que se encuentran en su segunda o posterior recaída después de la quimioterapia.**

Administrar una vez por semana durante 4 dosis.

- **Pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivo en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).**

Administrar el Día 1 de cada ciclo de quimioterapia hasta por 8 infusiones.

Dosis recomendada para la Artritis Reumatoide (RA)

Administre RITUXIMAB en dos infusiones intravenosas de 1000 mg separadas por 2 semanas.

Se recomiendan glucocorticoides administrados como 100 mg de metilprednisolona por vía intravenosa o su equivalente 30 minutos antes de cada infusión para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones a la infusión.

Los ciclos posteriores deben administrarse cada 24 semanas o según la evaluación clínica, pero no antes de cada 16 semanas. RITUXIMAB se administra en combinación con Metotrexato.

Dosis recomendada para la Leucemia Linfocítica Crónica (CLL)

- La dosis recomendada es: 375 mg/m² el día anterior al inicio de la quimioterapia FC, luego 500 mg/m² el Día 1 de los ciclos 2-6 (cada 28 días).

Dosis recomendada para Granulomatosis con Poliangéitis (GPA) (Granulomatosis de Wegener) y Poliangéitis Microscópica (MPA)

- Administrar RITUXIMAB en infusión intravenosa de 375 mg/m² una vez a la semana durante 4 semanas.

Para tratar los síntomas de vasculitis grave se recomiendan glucocorticoides administrados como 1000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa por día durante 1 a 3 días, seguidos de 1 mg/kg/día de prednisona oral (sin exceder los 80 mg/día y disminuyendo según la necesidad clínica). Este régimen debe comenzar dentro de los 14 días anteriores o con el inicio de RITUXIMAB y puede continuar durante y después del tratamiento de 4 semanas con RITUXIMAB.

- No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con ciclos posteriores de

RITUXIMAB.

Dosis recomendada para el Pénfigo Vulgar (PV)

Administrar RITUXIMAB en dos infusiones intravenosas de 1000 mg separadas por 2 semanas en combinación con un ciclo gradual de glucocorticoides.

Tratamiento de Mantenimiento

Administre RITUXIMAB como una infusión intravenosa de 500 mg en el mes 12 y cada 6 meses a partir de entonces o según la evaluación clínica.

Tratamiento de la Recaída

Administre RITUXIMAB como una infusión intravenosa de 1000 mg en caso de recaída y considere reanudar o aumentar la dosis de glucocorticoides según la evaluación clínica.

Dosis recomendada para premedicación y medicamentos profilácticos

Premedicar con acetaminofén y un antihistamínico antes de cada infusión de RITUXIMAB. Para los pacientes a los que se les administró RITUXIMAB según la velocidad de infusión de 90 minutos, el componente glucocorticoide de su régimen de quimioterapia debe administrarse antes de la infusión.

Para pacientes con AR y PV, se recomienda 100 mg de metilprednisolona por vía intravenosa o su equivalente 30 minutos antes de cada infusión.

Para pacientes con GPA y MPA, los glucocorticoides se administran en combinación con RITUXIMAB. Proporcionar tratamiento profiláctico para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) y las infecciones por el virus del herpes a pacientes con LLC durante el tratamiento y hasta 12 meses después del mismo, según corresponda. También se recomienda la profilaxis de la PCP para pacientes con GPA y MPA durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de la última infusión de RITUXIMAB. Se debe considerar la profilaxis de la PCP en pacientes con PV durante y después del tratamiento con RITUXIMAB.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Actualmente, se dispone de datos limitados sobre las posibles interacciones farmacológicas con RITUXIMAB.

En pacientes con CLL, la coadministración con RITUXIMAB no pareció tener efecto sobre la farmacocinética de fludarabina o ciclofosfamida. Además, no hubo ningún efecto aparente de fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética de RITUXIMAB.

La co-administración con metotrexato no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de RITUXIMAB en pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos anti-ratón o anticuerpos humanos anti-quiméricos (HAMA/HACA) pueden presentar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando son tratados con otros anticuerpos monoclonales diagnósticos o terapéuticos.

En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron tratamiento posterior con un FAME biológico después de RITUXIMAB. En estos pacientes, la tasa de infección clínicamente relevante durante el tratamiento con RITUXIMAB innovador fue de 6,01 por 100 años-paciente, frente a 4,97 por 100 años-paciente tras el tratamiento con el FAME biológico.

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria.

No se han estudiado en ensayos clínicos los niveles de células B en neonatos humanos tras la exposición materna a RITUXIMAB. No existen datos adecuados y bien controlados de estudios en mujeres embarazadas, sin embargo, se ha notificado depleción transitoria de células B y linfopenia en algunos recién nacidos de madres expuestas a RITUXIMAB durante el embarazo. Por estas razones, RITUXIMAB no debe administrarse a mujeres embarazadas a menos que el posible

beneficio supere el riesgo potencial.

Los estudios de toxicidad para el desarrollo realizados en monos cynomolgus no revelaron indicios de embriotoxicidad en el útero. Se observó que las crías recién nacidas de animales maternos expuestos a RITUXIMAB tenían poblaciones de células B reducidas durante la fase postnatal.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Debido al largo tiempo de retención de RITUXIMAB en pacientes con depleción de células B, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 12 meses siguientes a la terapia con RITUXIMAB.

Lactancia

Se desconoce si el RITUXIMAB se excreta en la leche humana. Sin embargo, dado que la IgG materna se excreta en la leche humana, y que RITUXIMAB fue detectable en la leche de monos lactantes, las mujeres no deben amamantar mientras estén tratadas con RITUXIMAB y durante los 12 meses siguientes al tratamiento con RITUXIMAB.

Fertilidad

Actualmente no se dispone de datos sobre los efectos de RITUXIMAB en la fertilidad.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

No se han realizado estudios sobre los efectos de Rituximab en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, aunque la actividad farmacológica y los eventos adversos notificados hasta la fecha no indican que tal efecto sea probable.

Sobredosis:

No ha habido experiencia de sobredosis en ensayos clínicos en humanos. Sin embargo, no se han probado dosis únicas superiores a 1000 mg en ensayos clínicos controlados en pacientes con enfermedades autoinmunes. La dosis más alta probada hasta la fecha es de 5 g en pacientes con leucemia linfocítica crónica. No se identificaron señales de seguridad adicionales.

En el ámbito post-comercialización se han notificado cinco casos de sobredosis de Rituximab del innovador. En tres casos no se notificó ningún evento adverso. Los dos eventos adversos notificados fueron síntomas gripales, con una dosis de 1.8 g de Rituximab, e insuficiencia respiratoria mortal, con una dosis de 2 g de Rituximab.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01FA01

Grupo farmacoterapéutico: L agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01 agentes antineoplásicos, L01F anticuerpos monoclonales y conjugados de fármacos anticuerpos, L01FA inhibidores de CD20 (grupos de diferenciación 20)

RITUXIMAB se une específicamente al antígeno transmembrana CD20, una fosfoproteína no glicosilada, localizada en los linfocitos B pre-B y maduros. El antígeno se expresa en >95% de todos los linfomas No Hodgkin de células B.

CD20 se encuentra tanto en linfocitos B normales como malignos, pero no en células madre hematopoyéticas, células pro-B, células plasmáticas normales u otros tejidos normales. Este antígeno no se internaliza al unirse al anticuerpo y no se desprende de la superficie celular. CD20 no circula en el plasma como antígeno libre y, por tanto, no compite por la unión del anticuerpo.

El dominio Fab del RITUXIMAB se une al antígeno CD20 en los linfocitos B y el dominio Fc puede reclutar funciones efectoras inmunitarias para mediar en la lisis de las células B. Los posibles mecanismos de la lisis celular mediada por efectores incluyen la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) resultante de la unión de C1q, y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) mediada por uno o más de los mecanismos siguientes Receptores Fcγ en la superficie de granulocitos, macrófagos y células NK. También se ha demostrado que Rituximab se une al antígeno CD 20 de los linfocitos B e induce la muerte celular por apoptosis.

Se diseñó un estudio clínico prospectivo, multicéntrico, abierto, de dos brazos, de grupos paralelos, de control activo, aleatorizado y comparativo para evaluar la eficacia y la seguridad de RITUXIMAB / innovador en pacientes con linfoma No-Hodgkin. Tras la aleatorización (4:1), se incluyeron 86 sujetos en el brazo de RITUXIMAB y 22 sujetos en el brazo del comparador. Un total de 66 sujetos del brazo RITUXIMAB y 15 sujetos del brazo comparador completaron la fase de evaluación de 24 semanas del estudio.

Ambos productos se administraron a una dosis de 375 mg/m² en infusión intravenosa el Día 1 de cada ciclo (21 días) en combinación con quimioterapia (CHOP), para el linfoma No-Hodgkin durante la fase de inducción. Se administró un total de seis ciclos durante la fase de inducción. La dosis de mantenimiento se administró a discreción del investigador.

El criterio de valoración primario de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (respuesta completa y respuesta parcial) evaluada según los criterios RECIST 1.1 en la semana 24. Los criterios secundarios de valoración de la eficacia incluyeron la proporción de pacientes con una Tasa de Respuesta Objetiva {Respuesta Completa y Respuesta Parcial} evaluada según los criterios RECIST 1.1 a las 10 semanas, 24 semanas, 1 año, 1,5 años y 2 años, y la proporción de pacientes con Enfermedad Estable (EV) y Enfermedad Progresiva (EP) en la semana 24. Además, la supervivencia libre de progresión se evaluó según los criterios RECIST 1.1. Además, se evaluó la supervivencia libre de progresión (SLP) desde el momento.

La evaluación del parámetro farmacodinámico (Recuento absoluto de linfocitos B en sangre periférica) se planificó en 42 pacientes en proporción 1:1 {21 sujetos en cada brazo: los primeros 21 sujetos del brazo de RITUXIMAB y los 21 sujetos del brazo del comparador}. La evaluación farmacodinámica se basó en el cambio en el recuento absoluto de linfocitos B en sangre periférica tras la administración de RITUXIMAB/fármaco comparador después del primer ciclo, a las 24 semanas y a los 2 años en comparación con el valor basal.

El seguimiento por razones de seguridad y para la evaluación de otros parámetros secundarios a 1 año, 2 años y 5 años está en curso.

Un total de 81 sujetos completaron la fase de evaluación de 24 semanas del estudio. En cuanto al criterio de valoración primario, la tasa de respuesta objetiva fue del 87.87% en el brazo de RITUXIMAB. El 45.45% de los sujetos mostraron una respuesta completa y el 42.42% una respuesta parcial en el brazo de RITUXIMAB. La tasa de respuesta objetiva fue del 86.66% en el brazo Comparador. El 33.33% de los sujetos mostraron una respuesta completa y el 53.33% de los sujetos mostraron una respuesta parcial en el brazo comparador. El análisis de la variable principal de eficacia, es decir, la ORR en la semana 24, muestra una respuesta comparable tanto en el brazo de RITUXIMAB como en el de Comparador (87.87% frente a 86.66%, $P = 0.89656$). Las proporciones de sujetos que mostraron ORR en cada brazo se compararon para la significación estadística y se encontró que la diferencia no era significativa. ($P = 0.89656$).

La evaluación farmacodinámica se basó en el cambio en el recuento absoluto de linfocitos B en la sangre periférica tras la administración de RITUXIMAB / Comparador después del primer ciclo, a las 24 semanas y a los 2 años en comparación con el valor basal. La última muestra está prevista en la visita de seguimiento a los 2 años. El recuento medio basal de linfocitos B observado en el brazo de RITUXIMAB fue de 520.4, que mostró un descenso tras el inicio del tratamiento con RITUXIMAB. Hubo un cambio marcado en los recuentos de linfocitos B con respecto al valor basal en el punto final de la semana 24. En la semana 24, el recuento medio de linfocitos B se redujo a 3.4, con un cambio medio de -129.1 con respecto al recuento basal. El porcentaje de cambio con respecto a los valores basales fue del 88.5% y del 98.5% en la semana 4 y en la semana 24, respectivamente, en el brazo de RITUXIMAB. El recuento medio basal de linfocitos B observado en el brazo del comparador fue de 760.1, que mostró un descenso tras el inicio del tratamiento con el comparador. Hubo un cambio marcado en los datos del recuento de linfocitos B en cada punto de muestreo definido desde el inicio hasta la semana 24 también en el brazo del comparador. En la semana 24, el recuento medio de linfocitos B se redujo a 52.5 con un cambio medio de -983.6 respecto al recuento basal de células B. El % de cambio con respecto a los valores basales fue del 53.0% y del 97.9% en la semana

4 y en la semana 24, respectivamente, en el brazo comparador. La diferencia entre los dos tratamientos en cuanto al % de reducción en la semana 24 no fue significativa. (p 0.560).

Los resultados de eficacia observados en este estudio para RITUXIMAB fueron comparables para el criterio de valoración de eficacia primario (ORR en la semana 24) con el producto innovador comparador. La diferencia en la proporción de sujetos que mostraron ORR en los brazos de RITUXIMAB y del comparador no fue significativa (87.87% frente a 86.66%, p= 0.89656). Esto se ve respaldado por el marcado efecto farmacodinámico observado tanto con RITUXIMAB como con el brazo Comparador. Por lo tanto, concluimos que ambos brazos de tratamiento son comparables en términos de eficacia.

En el estudio, los 105 sujetos a los que se administró la dosis se consideraron para la población de seguridad. En la rama de RITUXIMAB, los efectos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs) notificados con más frecuencia estaban relacionados con trastornos de la sangre y del sistema linfático (52.94%), seguidos de trastornos gastrointestinales (50.59%), trastornos generales y afecciones en el lugar de administración (40.00%). En el brazo de comparación, los TEAE relacionados con mayor frecuencia fueron los trastornos sanguíneos y linfáticos (70.00%), seguidos de trastornos generales y afecciones en el lugar de administración (65.00%) y trastornos gastrointestinales (60.00%). En el estudio se notificaron un total de 82 SAEs. Se notificaron 66 SAEs en 37 sujetos del grupo de RITUXIMAB y 16 SAEs en 8 sujetos del grupo de comparación. Los investigadores consideraron que cuatro de ellos estaban relacionados con el fármaco del estudio, RITUXIMAB. Hubo 2 (2.35%) sujetos del brazo RITUXIMAB y 2 (10.00%) sujetos del brazo Comparador que interrumpieron el estudio debido a un evento adverso.

Considerando el perfil de toxicidad de R-CHOP (rituximab más CHOP), la población en estudio, el tipo de tumor, el estadio de la enfermedad y otras complicaciones asociadas a la edad, los eventos adversos graves observados notificados en este estudio fueron comparables en ambos grupos.

Se incluyó un total de 65 sujetos que recibieron RITUXIMAB o Comparador para el análisis del título de anticuerpos. Durante el análisis, se encontraron tres muestras positivas para anticuerpos de unión

a RITUXIMAB (de 52 muestras).

En estos sujetos no se notificó ningún problema aparente de seguridad o eficacia mediado inmunológicamente. No se observaron diferencias importantes en la seguridad en ambos grupos de tratamiento. Los eventos adversos notificados con mayor frecuencia fueron de SOC (sistema de clasificación) similares en ambos brazos de tratamiento. La frecuencia y gravedad de los acontecimientos adversos fueron comparables tanto en el brazo de RITUXIMAB como en el del comparador. [Los sujetos con al menos un acontecimiento adverso grave fueron 74 (87.06%) en el brazo de RITUXIMAB y 18 (90.00%) en el comparador.] Los acontecimientos adversos graves notificados en los brazos de RITUXIMAB y del comparador fueron similares [37 (43,53%) sujetos en el brazo de RITUXIMAB y 8 (40.00%) en el comparador]. No se identificaron nuevos problemas de seguridad durante este estudio en ninguno de los brazos de tratamiento.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La amplia gama de semividas refleja la carga tumoral variable y los cambios en las poblaciones de células B CD19 positivas. La semivida de Rituximab en todas las indicaciones oscila entre 18 y 32 días. La C_{max} aumenta con cada infusión sucesiva. RITUXIMAB se une a las células linfoides del timo, la pulpa blanca del bazo y la mayoría de los linfocitos B de la sangre periférica y los ganglios linfáticos. No se han realizado estudios farmacocinéticos formales en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

La edad no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética del Rituximab. No se ha estudiado la farmacocinética de RITUXIMAB en niños y adolescentes.

Datos preclínicos de Seguridad

Se realizaron dos estudios de toxicidad aguda, dos de toxicidad a dosis repetidas y uno de sensibilización cutánea para evaluar la toxicidad de RITUXIMAB. Los resúmenes de los estudios se enumeran a continuación.

Estudios toxicológicos de dosis única en ratas y ratones por vía intravenosa:

En el estudio realizado en ratas se probó una dosis límite de 200 mg/Kg y en el estudio realizado en

ratones una dosis límite de 400 mg/Kg. No se observó mortalidad, morbilidad ni signos clínicos anormales durante todo el periodo de estudio. Por lo tanto, se concluyó que RITUXIMAB no mostró toxicidad aguda en ratas y ratones hasta una dosis de 200 mg/Kg y 400 mg/Kg respectivamente.

Toxicidad por dosis repetidas en ratas y conejos

Se realizaron pruebas toxicológicas de dosis repetidas durante 28 días en ratas y conejos administrando la dosis una vez cada 3 días. Las dosis ensayadas en ratas fueron de 62, 124 y 186 mg/Kg y en conejos de 31, 46,5 y 77,5. En el estudio realizado en ratas, se administró a un grupo de comparación una dosis de 62 mg/Kg de la marca innovadora para evaluar la toxicidad comparativa del Rituximab producido por RLS con la del producto comercializado. Los grupos de dosis altas de recuperación también fueron tratados con el nivel de dosis más alto durante 28 días (una vez cada 3 días administración de dosis) y luego observados durante un periodo de 14 días sin ningún tratamiento para evaluar cualquier toxicidad retardada o reversión de los cambios tóxicos en el periodo de tratamiento.

Los resultados de ambos estudios mostraron que RITUXIMAB no causó ninguna toxicidad adversa hasta la dosis más alta probada. No se observó toxicidad retardada en los grupos de recuperación. Por lo tanto, el nivel sin efecto observado de RITUXIMAB en rata y conejo es de 186 mg/Kg y 77.5 mg/Kg respectivamente.

RITUXIMAB producido por RLS y el producto Comparador del innovador, provocan el mismo nivel de respuesta en especies de ratas al nivel de exposición de dosis baja. Debido a la presencia de secuencias murinas en RITUXIMAB, se observó un efecto de fondo significativo en el ELISA. Se observaron concentraciones de anticuerpos ligeramente superiores a las dosis más altas, pero esta respuesta no se consideró estadísticamente significativa. En la especie de conejo, se detectaron anticuerpos mínimos reactivos a RITUXIMAB en comparación con las muestras de suero expuestas a placebo. Sin embargo, no se observó proporcionalidad de dosis con respecto a la generación de anticuerpos. En conclusión, la respuesta de anticuerpos a RITUXIMAB es mínima y estadísticamente no significativa.

Sensibilización de la piel

Este estudio se realizó para evaluar el potencial de sensibilización cutánea de RITUXIMAB en cobayas. Este estudio se ha elaborado siguiendo las normas establecidas en el No. 406 de la OCDE, «Sensibilización cutánea». Directrices de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) para el ensayo de productos químicos, adoptadas el 17 de julio de 1992.

Quince cobayas de la cepa Hartley se dividieron en 2 grupos. El grupo de control con 5 machos y el grupo de tratamiento con 10 hembras. Se inyectó la formulación RITUXIMAB sin diluir por vía intradérmica durante la exposición de inducción el día 0 y un volumen de dosis de 0.2 ml por vía tópica durante la inducción (el día 6) y la exposición de provocación (el día 21). La observación visual de la piel tras la exposición al desafío no reveló ninguna respuesta cutánea positiva a las 24 y 48 horas de la retirada del parche en las cobayas pertenecientes al grupo de tratamiento.

RITUXIMAB es «No considerado como positivo» en base al sistema de clasificación de la Serie de Ensayos y Evaluación de la OCDE, Número 33, «Sistema Integrado Armonizado de Clasificación de Riesgos para la Salud Humana y el Medio Ambiente de Sustancias y Mezclas Químicas» ENV/JM/MONO(2001).

Los informes de los estudios toxicológicos realizados sobre RITUXIMAB, producto de Reliance Life Sciences, no revelaron ningún efecto tóxico a la dosis más alta probada. RITUXIMAB no causó ninguna toxicidad aguda adversa en Ratas Wistar a un nivel de dosis de 200 mg/kg de peso corporal y en Ratones Albinos Suizos a 400 mg/kg. Estas dosis equivalen a 20X y 40X de la dosis humana respectivamente. En estudios de dosis repetidas realizados en ratas y conejos, la dosis más alta administrada (186 mg/Kg para ratas y 77.50 mg/kg para conejos) fue el NOAEL. Los resultados del estudio de sensibilización cutánea mostraron que RITUXIMAB «No se considera positivo».

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Preparación para la Administración

Utilice una técnica aséptica adecuada. Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración. No utilice el vial si hay partículas o decoloración.

Retire la cantidad necesaria de RITUXIMAB y diluya hasta una concentración final de 1 mg/ml a 4 mg/ml en una bolsa de infusión que contenga Cloruro de Sodio al 0.9 %, USP, o Dextrosa en Agua al 5 %, USP.

Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución. No mezclar ni diluir con otros medicamentos. Deseche cualquier porción no utilizada que quede en el vial.

Las soluciones de RITUXIMAB para infusión se pueden almacenar a una temperatura de 2°C a 8 °C (36°F a 46°F) durante 24 horas. Se ha demostrado que las soluciones para Infusión de Rituximab son estables durante 24 horas más a temperatura ambiente.

Sin embargo, dado que las soluciones de RITUXIMAB no contienen conservantes, las soluciones diluidas deben almacenarse refrigeradas (entre 2°C y 8°C). No se han observado incompatibilidades entre RITUXIMAB y policloruro de vinilo o bolsas de polietileno.

RITUXIMAB se suministra en viales estériles, sin conservantes, no pirogénicos y de un solo uso. Deben respetarse estrictamente los siguientes puntos relativos al uso y eliminación de jeringuillas y otros medicamentos.

Punzantes:

- Las agujas y jeringuillas no deben reutilizarse nunca
- Deposite todas las agujas y jeringuillas usadas en un contenedor para objetos punzantes.

Todo medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las disposiciones locales.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2026-07-07.

