

FICHA TÉCNICA

[NOMBRE]

TRUXIMA 500 mg/50 mL

RITUXIMAB

CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR

ANTICUERPOS MONOCLONALES

[INFORMACION CLÍNICA]

1. Indicaciones terapéuticas:

Truxima está indicado en pacientes adultos para las siguientes indicaciones:

Linfoma no-Hodgkin (LNH)

Truxima está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que no hayan sido tratados previamente.

Truxima está indicado para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Truxima en monoterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia.

Truxima está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas.

Leucemia linfática crónica (LLC)

Truxima está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con LLC que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo. Hay datos limitados sobre la eficacia y el perfil de seguridad en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, incluido Truxima o en pacientes refractarios a un tratamiento previo con Truxima y quimioterapia.

Para más información ver "Propiedades farmacodinámicas".

Artritis reumatoide

Truxima, en combinación con metotrexato, está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de artritis reumatoide activa grave en pacientes que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Truxima ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-x y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato.

Granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica

Truxima, en combinación con glucocorticoides, está indicado para la inducción de la remisión en pacientes adultos con granulomatosis con poliangéitis (Wegener) (GPA) y con poliangéitis microscópica (PAM), activa y grave.

2. Dosis y forma de administración:

Vía de administración: Intravenosa.

Para uso intravenoso después de la dilución.

Truxima se debe administrar bajo la estrecha supervisión de un profesional sanitario con experiencia, y en un entorno que disponga de forma inmediata de un equipo completo de reanimación (ver "Precauciones de empleo adecuadas").

Siempre se debe administrar premedicación consistente en un antipirético y un antihistamínico, por ejemplo paracetamol y difenhidramina, antes de cada administración de Truxima.

En pacientes con Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si Truxima no se va a administrar en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides.

En pacientes con artritis reumatoide se debe administrar 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la perfusión de Truxima para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP).

En pacientes con granulomatosis con poliangéitis (Wegener) o con poliangéitis microscópica antes de la primera perfusión de Truxima, se recomienda administrar metilprednisolona por vía intravenosa de 1 a 3 días, a una dosis de 1.000 mg al día (la última dosis de metilprednisolona se puede administrar el mismo día que la primera perfusión de Truxima). Esto se debe continuar con prednisona por vía oral a una dosis de 1 mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, y reducir la dosis tan rápido como sea posible, basándose en la necesidad clínica) durante y después del tratamiento con Truxima.

Posología

Linfoma no-Hodgkin

Linfoma no-Hodgkin folicular

Terapia combinada

Para el tratamiento de inducción en pacientes con linfoma folicular en recidiva o refractario o que no hayan sido previamente tratados, la posología recomendada de Truxima en combinación con quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal por ciclo, hasta 8 ciclos.

Truxima debe ser administrado el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, después de la administración intravenosa del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si procede.

Terapia de mantenimiento

- Linfoma folicular previamente no tratado

La posología recomendada de Truxima, cuando se utiliza para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular no previamente tratados que han respondido a la terapia de

inducción es de 375 mg/m² de superficie corporal una vez cada 2 meses (empezando dos meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años.

- **Linfoma folicular en recaída o refractario**

La posología recomendada de Truxima, cuando se utiliza para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que están en recaída o son refractarios que han respondido a la terapia de inducción es de 375 mg/m² de superficie corporal una vez cada 3 meses (empezando 3 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años.

Monoterapia

- **Linfoma folicular en recaída o refractario**

La posología recomendada de Truxima en monoterapia usado como tratamiento de inducción en pacientes adultos con linfoma folicular estadio III-IV que sean quimiorresistentes o estén en su segunda o subsiguientes recidivas tras quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal administrada en forma de perfusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

La posología recomendada para repetir el tratamiento con Truxima en monoterapia en pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular en recidiva o refractario que ya habían respondido a un tratamiento previo con Truxima en monoterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal administrada en forma de perfusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas (ver "Propiedades farmacodinámicas").

Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes

Truxima debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375 mg/m² de superficie corporal el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante 8 ciclos, tras la perfusión intravenosa del componente glucocorticoide del CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Truxima con otras quimioterapias en linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes.

Ajustes de dosis durante el tratamiento

No están recomendadas las reducciones de dosis de Truxima. Cuando Truxima se administre en combinación con quimioterapia, se deben aplicar las reducciones de dosis estándar a la quimioterapia.

Leucemia linfática crónica

En pacientes con LLC se recomienda una profilaxis con una adecuada hidratación y administración de uricostáticos 48 horas antes de comenzar la terapia para disminuir el riesgo del síndrome de lisis tumoral. Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea > 25 x 10⁹/L se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la perfusión con Truxima para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la perfusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Truxima en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es 375 mg/m² de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m² de superficie corporal administrada el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la perfusión de Truxima.

Artritis reumatoide

Los pacientes tratados con Truxima deben recibir la tarjeta de información para pacientes con cada perfusión.

Cada ciclo de Truxima se compone de dos perfusiones intravenosas de 1.000 mg. La dosis recomendada de Truxima es de 1.000 mg en perfusión intravenosa, seguida, dos semanas más tarde, de una segunda perfusión intravenosa de 1.000 mg.

La necesidad de más ciclos debe evaluarse a las 24 semanas del ciclo anterior. Repetir el tratamiento si queda actividad residual de la enfermedad si no se debe retrasar el retratamiento hasta que se reactive la enfermedad.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica normalmente se alcanza entre la semana 16-24 después del ciclo de tratamiento inicial. La terapia continua debe evaluarse cuidadosamente en pacientes que no han mostrado evidencia de los beneficios terapéuticos durante este periodo de tiempo.

Granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica

Los pacientes tratados con Truxima deben recibir la tarjeta de información para pacientes con cada perfusión.

La dosis recomendada de Truxima para el tratamiento para la inducción de la remisión de granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada en forma de perfusión intravenosa una vez por semana durante 4 semanas (cuatro perfusiones en total).

Se recomienda profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con granulomatosis con poliangéitis o con poliangéitis microscópica durante y tras el tratamiento con Truxima, según sea apropiado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (> 65 años).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Truxima en niños. No se dispone de datos.

Forma de administración:

La solución preparada de Truxima se debe administrar como perfusión intravenosa empleando una vía específica. Las soluciones preparadas no se deben administrar en perfusión rápida o en bolo intravenoso.

Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas (ver "Precauciones de empleo adecuadas"). Se debe interrumpir inmediatamente la perfusión en aquellos pacientes que muestren evidencia de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia. En los pacientes con linfoma no-Hodgkin se debe evaluar posteriormente la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuadas, y la evidencia de infiltración pulmonar por radiología torácica. En ningún paciente se debe reiniciar la perfusión hasta la remisión completa de todos los síntomas, y normalización de los valores de laboratorio y de los resultados de la radiología torácica. A partir de ese momento, la perfusión se puede reiniciar inicialmente como máximo a la mitad de la velocidad de la perfusión previa. Si se presentasen por segunda vez las mismas reacciones adversas graves, se debe considerar seriamente, y caso por caso, la decisión de interrumpir el tratamiento.

Las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) de grado leve o moderado (“Reacciones adversas”) se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión se puede incrementar cuando mejoren los síntomas.

Primera perfusión

La velocidad inicial recomendada de la perfusión es de 50 mg/h, y después de los primeros 30 minutos se puede aumentar, en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Perfusiones posteriores

Todas las indicaciones

Las perfusiones posteriores de Truxima se pueden comenzar con una velocidad de 100 mg/h, y aumentar, en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Sólo en Artritis Reumatoide

Posología en perfusiones posteriores alternativas más rápida:

Si los pacientes no experimentan una reacción adversa grave a la perfusión con la primera o posteriores perfusiones de una dosis de Truxima de 1.000 mg administrada durante los tiempos estándar de perfusión, se puede administrar una perfusión más rápida en la segunda o posteriores perfusiones usando la misma concentración que en perfusiones anteriores (4 mg/mL en un volumen de 250 mL). Iniciar a una velocidad de 250 mg/hora durante los primeros 30 minutos y después 600 mg/hora durante los siguientes 90 minutos. Si se tolera la perfusión más rápida, este mismo régimen se puede utilizar cuando se administren perfusiones posteriores.

En pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, incluyendo arritmias, o reacciones graves a la perfusión previas a cualquier terapia biológica anterior o a rituximab, no se debe administrar la perfusión más rápida.

Precauciones durante la preparación y administración.

Rituximab se suministra en viales monodosis, apirógenos, estériles, sin conservantes.

Extraer bajo condiciones asépticas la cantidad necesaria de Rituximab, y diluirla dentro de una bolsa de perfusión que contenga una solución acuosa estéril y libre de pirógenos de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9 %) solución para inyección o de D-Glucosa al 5 % en solución acuosa, hasta una concentración calculada de rituximab de 1 a 4 mg/mL. Para mezclar la solución, invertir suavemente la bolsa para evitar que se forme espuma. Se debe tener precaución para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. El producto no contiene ningún conservante antimicrobiano ni agentes bacteriostáticos, por lo que se deben mantener las técnicas asépticas. Antes de la administración, los productos parenterales se deben siempre inspeccionar visualmente por si contienen partículas o presentan alteraciones del color.

Producto diluido

La solución preparada de rituximab es física y químicamente estable durante 24 horas a 2 °C – 8 °C y, posteriormente, durante 12 horas a temperatura ambiente (no superior a 30 °C).

Desde un punto de vista microbiológico, la solución preparada para perfusión debe ser empleada inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, el tiempo de almacenamiento hasta su uso y las condiciones antes de su empleo serán responsabilidad del usuario y no deberían ser superiores a 24 horas a 2 °C – 8 °C, a menos que la dilución se haya realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

3. Contraindicaciones:

Contraindicaciones para el uso en Linfoma no-Hodgkin y Leucemia linfática crónica

Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas o a alguno de los excipientes incluidos en este producto.

Infecciones graves y activas (ver "Precauciones de empleo adecuadas").

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Contraindicaciones para el uso en artritis reumatoide, granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica

Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o a alguno de los excipientes incluidos en este producto.

Infecciones graves, activas (ver "Precauciones de empleo adecuadas").

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas (ver "Precauciones de empleo adecuadas" sobre otros trastornos cardiovasculares).

4. Precauciones de empleo adecuadas

Para mejorar la trazabilidad de los productos biológicos, debe consignarse (o indicarse) claramente el nombre y número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

Todos los pacientes tratados con Truxima para la artritis reumatoide, granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica deben recibir la tarjeta de información para pacientes con cada perfusión. La tarjeta de información contiene importante información de seguridad para el paciente sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo LMP.

Se han notificado casos muy raros de muerte por LMP tras el uso de rituximab. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de rituximab hasta que se haya descartado dicha posibilidad. El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP. Se debe considerar si esta clínicamente indicada la consulta con un neurólogo.

Si existe alguna duda, además de la evaluación, deberá considerarse un estudio de imagen de resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP, que el paciente pueda no advertir (p.ej. síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Se le debe aconsejar al paciente que informe a su pareja o a la persona que le cuide, acerca de su tratamiento, ya que ellos puedan detectar síntomas de los que el paciente no es consciente.

Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con Truxima permanentemente.

En pacientes inmunodeprimidos con LMP, se ha observado la estabilización o mejora del desenlace clínico tras la reconstitución del sistema inmune. Se desconoce si la detección precoz de LMP y la suspensión del tratamiento con Truxima pueden llevar a una estabilización similar o a una mejoría del desenlace clínico.

Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica

Reacciones relacionadas con la perfusión

Truxima está asociado con reacciones relacionadas con la perfusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas puede ser clínicamente indistinguible de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

Este conjunto de reacciones descritas a continuación incluyen el síndrome de liberación de citoquinas, el síndrome lisis tumoral y reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad.

Se han notificado casos de reacciones relacionadas con la perfusión graves con resultado de muerte, durante el uso post-comercialización de la formulación de rituximab intravenoso, con un inicio entre los 30 minutos y 2 horas después del comienzo de la primera perfusión de rituximab intravenoso. Se caracterizaron por acontecimientos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral además de fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas (ver "Reacciones adversas").

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, fallo renal agudo, elevación de la Lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con fallo respiratorio agudo y muerte. El fallo respiratorio agudo puede estar acompañado de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera perfusión. Los pacientes con historial de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen síndrome de liberación de citoquinas grave (ver "Dosis") se debe interrumpir la perfusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores.

Los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25 \times 10^9/L$) como los pacientes con leucemia linfática crónica (LLC), que pueden tener un riesgo mayor de desarrollar un síndrome de liberación de citoquinas especialmente grave, solo se deben tratar extremando las precauciones. Estos pacientes se deben monitorizar muy estrechamente durante la primera perfusión. En estos pacientes se debe considerar reducir la velocidad de la primera perfusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días durante el primer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aún $> 25 \times 10^9/L$.

En el 77 % de los pacientes tratados con rituximab se han observado todo tipo de reacciones adversas relacionadas con la perfusión (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10 % de los pacientes) ver "Reacciones

adversas". Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la perfusión de rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico, y ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Para reacciones graves, ver síndrome de liberación de citoquinas.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan típicamente durante los primeros minutos de la perfusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de Truxima. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del síndrome de liberación de citoquinas (anteriormente descrito).

Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Además de las reacciones notificadas en algunos hubo casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda.

Dado que se puede producir hipotensión durante la administración de Truxima, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha perfusión.

Trastornos cardiacos

Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardiacas tales como *flutter* y fibrilación auricular, fallo cardiaco y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con rituximab. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con historial de enfermedad cardiaca y/o cardiotoxicidad asociada a la quimioterapia.

Toxicidad hematológica

Aunque Truxima en monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en 21 pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad.

Se deben realizar recuentos de sangre total de forma regular, incluyendo recuentos de neutrófilos y de plaquetas, durante el tratamiento con Truxima.

Infecciones

Durante el tratamiento con Truxima pueden producirse infecciones graves e incluso mortales (ver "Reacciones adversas"). Truxima no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas (ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas, ver "Contraindicaciones"). El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de Truxima en pacientes con historial de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones graves (ver "Reacciones adversas").

Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con rituximab que incluyeron hepatitis fulminante con fallecimiento. La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a quimioterapia citotóxica. Información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída o refractarios, sugiere que el tratamiento con rituximab puede empeorar el

resultado de una infección primaria por hepatitis B. En todos los pacientes se debe llevar a cabo la detección del virus de la Hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento con Truxima. Al menos debe incluir HBsAg y HBcAc. Esto puede ser complementado con otros marcadores apropiados de acuerdo a las guías locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con Truxima. En pacientes con serología positiva de hepatitis B (bien HBsAg o HBcAc), se debe consultar con un especialista en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser monitorizados y tratados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Se han notificado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), durante el uso post-comercialización de rituximab en LNH y LLC (ver "Reacciones adversas"). La mayoría de los pacientes habían recibido rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Inmunizaciones

En pacientes con LNH y LLC no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Truxima, por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos. Los pacientes tratados con Truxima pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta puede ser menores. En un estudio no aleatorizado de pacientes con LNH de bajo grado con recidivas, que recibieron rituximab en monoterapia cuando se comparó con el grupo control no tratado sano, el porcentaje de respuesta a la vacunación fue menor con el antígeno de recuerdo del Tétanos (16 % vs 81 %), y con neoantígeno Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4 % vs 76 % cuando se determinó un incremento > de 2 en el título de anticuerpo) En pacientes con LLC se esperan resultados similares ya que ambas enfermedades tienen muchas similitudes, aunque no se han estudiado en ensayos clínicos.

Esto implicó que los títulos de anticuerpos medios antes del tratamiento frente a antígenos como *Streptococcus pneumoniae*, gripe A, paperas, rubéola, y varicela, se mantuvieron hasta al menos 6 meses después del tratamiento con rituximab.

Reacciones de la piel

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves tales como Necrólisis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace mortal (ver "Reacciones adversas").

En caso de que aparezcan tales reacciones con una sospecha de relación con Truxima, el tratamiento debe suspenderse permanentemente.

Artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica

Población con artritis reumatoide Metotrexato (MTX) naïve

El uso de Truxima no está recomendado en pacientes que no han sido tratados previamente con MTX ya que no se ha establecido una relación beneficio-riesgo favorable.

Reacciones relacionadas con la perfusión

El uso de Truxima se asocia con reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) que pueden estar mediadas por la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos. Siempre antes de cada perfusión de Truxima se debe administrar premedicación consistente en un medicamento analgésico/antipirético y un medicamento antihistamínico. En artritis reumatoide, también se debe administrar premedicación con glucocorticoides antes de cada perfusión de Truxima para reducir la frecuencia y gravedad de las RRP (ver "Dosis" y "Reacciones adversas").

Se han notificado durante la comercialización de rituximab RRP graves con resultado de muerte en pacientes con artritis reumatoide. La mayoría de los eventos relacionados con la perfusión notificados en los ensayos clínicos fueron de leves a moderados en cuanto a gravedad, en pacientes con artritis reumatoide. Los síntomas más frecuentes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de garganta, enrojecimiento, erupciones, urticaria, hipertensión y fiebre. En general, el porcentaje de pacientes que experimenta alguna reacción a la perfusión es más alto después de la primera perfusión que tras la segunda en cualquier ciclo de tratamiento. La incidencia de RRP disminuye con las sucesivas perfusiones (ver "Reacciones adversas"). Las reacciones notificadas revirtieron, por lo general, tras disminuir la velocidad de perfusión de rituximab o suspender la perfusión y administrar un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, una solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Los pacientes con afecciones cardíacas pre-existentes o que han tenido una reacción cardiopulmonar adversa previa se deben vigilar estrechamente. Dependiendo de la gravedad de la RRP y de las intervenciones necesarias se suspenderá el tratamiento con Truxima de forma temporal o permanente. En la mayoría de los casos, la perfusión se pudo reanudar al 50 % de la velocidad anterior (p. ej., de 100 mg/h a 50 mg/h), una vez resueltos completamente todos los síntomas.

Deben estar disponibles para su uso inmediato los medicamentos para tratar las reacciones de hipersensibilidad, como la adrenalina, los antihistamínicos y los glucocorticoides, por si ocurre una reacción alérgica durante la administración de Truxima.

No existen datos sobre la seguridad de Truxima en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (clase III de la NYHA) o enfermedad cardiovascular grave no controlada. En pacientes con isquemia miocárdica preexistente se ha notificado con rituximab su exacerbación sintomática, resultando en angina de pecho, así como fibrilación auricular y *flutter*. Por lo tanto, si el paciente refiere antecedentes de cardiopatía, y en los que han experimentado previamente reacciones adversas cardiopulmonares, se sopesará el riesgo de complicaciones cardiovasculares derivadas de las reacciones a la perfusión antes de administrar Truxima y se monitorizará rigurosamente a los pacientes durante el tratamiento. Dado que se puede producir hipotensión durante la perfusión de rituximab, se evaluará la necesidad de interrumpir temporalmente cualquier medicamento antihipertensivo 12 horas antes de la perfusión de Truxima.

Las RRP en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica fueron similares a las observadas en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide (ver "Reacciones adversas").

Trastornos cardiacos

En pacientes tratados con rituximab han ocurrido casos de angina de pecho, arritmias cardíacas, así como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio. Por tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca deben ser estrechamente vigilados (ver más arriba reacciones relacionadas con la perfusión).

Infecciones

Basado en el mecanismo de acción de Truxima y en el conocimiento de que las células B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmune, los pacientes tratados con Truxima pueden tener un mayor riesgo de infección (ver "Propiedades farmacodinámicas"). Se han producido infecciones graves, incluyendo casos mortales (ver "Reacciones adversas"), durante el tratamiento con Truxima. No debe administrarse Truxima a pacientes con una infección activa grave (es decir tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas,

ver "Contraindicaciones") ni a aquéllos con inmunodeficiencia grave (p. ej., a los que tengan niveles de CD4 o CD8 muy bajos).

Los médicos extremarán la prudencia antes de administrar Truxima a pacientes que refieran antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con patologías subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves p.ej., hipogammaglobulinemia (ver "Reacciones adversas"). Se recomienda que los niveles de inmunoglobulina se determinen antes de iniciar el tratamiento con Truxima.

Se evaluará de inmediato y se tratará convenientemente a todo paciente que manifieste signos y síntomas de infección después del tratamiento con Truxima. Antes de administrar los ciclos siguientes del tratamiento con Truxima, en estos pacientes debe ser re-evaluado el riesgo potencial de infecciones.

Se han notificado casos muy poco frecuentes de muerte por leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) tras el uso de rituximab para el tratamiento de artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis.

Infecciones Hepatitis B

En pacientes en tratamiento con rituximab para artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, con resultado mortal.

En todos los pacientes se debe llevar a cabo la detección del virus de la Hepatitis B (VHB) antes de comenzar el tratamiento con Truxima. Al menos debe incluir HBsAg y HBcAc. Esto puede ser complementado con otros marcadores apropiados de acuerdo a las guías locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con Truxima. En pacientes con serología positiva de hepatitis B (bien HBsAg o HBcAc), se debe consultar con un especialista en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser monitorizados y tratados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Neutropenia tardía

Se deben medir los neutrófilos en sangre antes de cada ciclo con Truxima y regularmente hasta 6 meses tras la finalización del tratamiento, y si hay signos o síntomas de infección (ver "Reacciones adversas").

Reacciones de la piel

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves tales como Necrólisis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace mortal (ver "Reacciones adversas"). En caso de que aparezcan tales reacciones, con una sospecha de relación con Truxima el tratamiento debe suspenderse permanentemente.

Inmunizaciones

Los médicos deben examinar el estado de vacunación de los pacientes y seguir las guías actuales de vacunación antes del tratamiento con Truxima. La vacunación debe haberse completado al menos cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento con Truxima.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Truxima. Por lo tanto no está recomendada la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Truxima o mientras haya depleción de células B periféricas.

Los pacientes tratados con Truxima pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas el porcentaje de respuesta puede ser menor. En un estudio aleatorizado de

pacientes con artritis reumatoide, que se trataron con rituximab y metotrexato frente a metotrexato solo, los porcentajes de respuesta fueron comparables con el antígeno de recuerdo del tétanos (39 % vs 42 %), se redujeron en la vacuna antineumocócica polisacárida (43 % vs 82 % hasta al menos dos serotipos de anticuerpos neumocócicos) y en el neoantígeno KLH (47 % vs 93) cuando se dieron seis meses después del tratamiento con rituximab. Si se requiriese vacunación con virus inactivados durante el tratamiento con Truxima, esta vacunación debe haberse completado como mínimo cuatro semanas antes de comenzar el siguiente ciclo de tratamiento con Truxima.

En la experiencia global del tratamiento repetido con rituximab en artritis reumatoide durante un año, los porcentajes de pacientes con títulos de anticuerpos positivos frente *S. pneumoniae*, gripe, paperas, rubéola, varicela y toxoide tetánico fueron generalmente similares a los porcentajes en el estado basal.

Uso concomitante/secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) en artritis reumatoide

No está recomendado el uso concomitante de Truxima y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de artritis reumatoide.

Existen datos limitados en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMEs (incluidos los inhibidores del TNF y otros biológicos tras la terapia con Truxima (ver "Interacciones medicamentosas y otras interacciones") Los datos disponibles indican que la incidencia de infección clínicamente relevante no cambia cuando estas terapias se utilizan en pacientes previamente tratados con rituximab, sin embargo los pacientes deben de ser estrechamente monitorizados para ver signos de infección si se utilizan agentes biológicos o FAMEs después del tratamiento con Truxima.

Neoplasias malignas

Los productos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. En base a la limitada experiencia con rituximab en pacientes con artritis reumatoide (ver "Reacciones adversas") los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento.

5. Advertencias especiales:

Venta con receta médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

5.1 Niños, fertilidad, mujeres embarazadas, lactancia, ancianos y deportistas:

Fertilidad: Anticoncepción en hombres y mujeres

Debido al largo tiempo de permanencia de rituximab en el organismo en pacientes con depleción de células B, las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 12 meses después del tratamiento con Rituximab.

Embarazo:

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria.

No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a Rituximab en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas, sin embargo se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a rituximab durante el embarazo. Se han observado efectos similares en los estudios realizados en animales. Por estos motivos Rituximab no debe administrarse a una mujer embarazada a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

Lactancia:

Se desconoce si rituximab se excreta en la leche materna. Sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG materna se excreta en la leche y que se ha detectado rituximab en la leche de monas en periodo de lactancia, las mujeres no deben dar el pecho a sus hijos durante el tratamiento con Rituximab ni durante los 12 meses siguientes.

Pediátrico: Ver "Dosis" y "Reacciones adversas"

Ancianos: Ver "Dosis" y "Reacciones adversas"

Deportistas: No se ha descrito.

5.2 Posibles efectos sobre la capacidad para conducir un vehículo o manipular determinadas máquinas:

No se han realizado estudios de los efectos de Truxima sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha sugieren que la influencia de rituximab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sería nula o insignificante.

5.3 Advertencia sobre excipientes: No se ha descrito.

6. Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción:

Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Truxima.

En pacientes con LLC la administración concomitante de rituximab y fludarabina o ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de éstos. Además, no hay un efecto aparente de la fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética del rituximab.

La coadministración con metotrexato no modifica la farmacocinética de rituximab en los pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos anti-murinos o anti-quiméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de rituximab. Durante el tratamiento con rituximab, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6,01 por cien pacientes año, comparado con 4,97 por cien pacientes año tras el tratamiento con el FAME biológico.

7. Descripción de las reacciones adversas y medidas que deben adoptarse:**Resumen del perfil de seguridad (linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica)**

El perfil de seguridad global de rituximab en linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios post comercialización. Estos pacientes fueron tratados con rituximab en monoterapia (como tratamiento de inducción o como tratamiento de mantenimiento tras el tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia.

En pacientes que recibieron rituximab, las reacciones adversas al fármaco (RAFs) observadas con mayor frecuencia fueron las RRP y en la mayoría de los pacientes ocurrieron durante la primera perfusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la perfusión disminuyó sustancialmente con las posteriores perfusiones y fue menor del 1 % después de ocho dosis de rituximab.

Durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH aproximadamente el 30-55 % de los pacientes experimentaron reacciones infecciosas (en su mayoría bacterianas y virales) y en los estudios de CLL del 30-50 % de los pacientes.

Las reacciones adversas graves al fármaco, notificadas u observadas con mayor frecuencia fueron:

- RRP (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral), ver “Precauciones de empleo adecuadas”.
- Infecciones, ver “Precauciones de empleo adecuadas”
- Acontecimientos cardiovasculares, ver “Precauciones de empleo adecuadas”.

Otras RAFs graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP (ver “Precauciones de empleo adecuadas”).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 están incluidas las frecuencias de las RAFs notificadas con rituximab tanto sólo como en combinación con quimioterapia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Y no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las RAFs identificadas solo durante los estudios de post comercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como “frecuencia no conocida”.

Tabla 1 Resumen de las RAFs notificadas en pacientes con LNH y CLL tratados con rituximab en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de post comercialización

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas , infecciones virales, *bronquitis	sepsis, *neumonía, *infección febril, *herpes zoster, *infección del tracto respiratorio , infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, *bronquitis aguda, *sinusitis , hepatitis B ¹		Infecciones virales graves ² <i>Pneumocystis jiroveci</i>	LMP	

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	neutropenia, leucopenia, *neutropenia febril, trombocitopenia	anemia, *pancitopenia, granulocitopenia	Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		aumento transitorio en los niveles séricos de IgM ³	Neutropenia tardía ³ ,
Trastornos del sistema inmunológico	reacciones relacionadas con la perfusión, angioedema	hipersensibilidad		anafilaxis	Síndrome de lisis tumoral ⁴ , síndrome de liberación de citoquinas ⁴ , enfermedad del suero	trombocitopenia grave reversible relacionada con la perfusión ⁴
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
Trastornos psiquiátricos			depresión, nerviosismo,			
Trastornos del sistema nervioso		parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigos, ansiedad	disgeusia (alteración del gusto)		neuropatía periférica con parálisis del nervio facial ⁵	neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos ⁵
Trastornos oculares		trastornos del lagrimeo, conjuntivitis			pérdida grave de visión ⁵	
Trastornos del oído y del laberinto		tinnitus, dolor de oído				pérdida de audición ⁵
Trastornos cardiacos		*infarto de miocardio ^{4y6} , arritmia, *fibrilación auricular, taquicardia, *trastornos	*fallo ventrículo izquierdo, *taquicardia supraventricular	Trastornos cardiacos graves ^{4y6}	Insuficiencia cardiaca ^{4y6}	

		cardíacos	, *taquicardia ventricular, *angina, *isquemia miocárdica, bradicardia			
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			vasculitis (mayoritariamente cutáneas), vasculitis leucocitoclástica	
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos		broncoespasmo ⁴ , enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis	asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia	afección pulmonar intersticial ⁷	Insuficiencia respiratoria ⁴	infiltración pulmonar,
Trastornos gastrointestinales	nausea	vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	aumento abdominal		perforación gastrointestinal ⁷	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito, erupción, *alopecia	urticaria, sudación, sudores nocturnos, *trastornos de la piel			reacciones graves de la piel bullosa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) ⁷	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor				

Trastornos renales y urinarios					insuficiencia renal ⁴	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, escalofrío, astenia, cefalea	Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, *fatiga, *temblores, *insuficiencia multiorgánica ⁴	dolor en el lugar de perfusión			
Exploraciones complementarias	niveles de IgG bajos					

Para el cálculo de la frecuencia de cada reacción se tuvo en cuenta todos los grados de la reacción (de leve a grave), exceptuando las reacciones marcadas con "+" donde el cálculo de la frecuencia se realizó teniendo en cuenta sólo las reacciones graves (\geq del grado 3 de NCI criterios comunes de toxicidad). Solo se notifica la frecuencia más alta observada en los ensayos clínicos.

¹ incluye reactivación e infecciones primarias, la frecuencia está basada en régimen R-FC en LLC en recidiva o refractaria

² ver también más abajo la sección infección

³ ver también más abajo la sección reacciones adversas hematológicas

⁴ ver también más abajo la sección reacciones relacionadas con la perfusión. Raramente se han notificado casos mortales

⁵ Signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurridas en diferentes tiempos hasta varios meses tras la finalización de la terapia con rituximab

⁶ Observados principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente y/o cardiotoxicidad asociada a quimioterapia. La mayoría de ellas fueron asociadas con reacciones relacionadas con la perfusión

⁷ Incluye casos mortales

Los siguientes acontecimientos han sido notificados como acontecimientos adversos durante los ensayos clínicos, sin embargo, fueron notificados con una incidencia menor o similar en el brazo de rituximab comparado con el brazo control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección en el tracto urinario, trastorno sensorial, fiebre.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los signos y síntomas indican que más del 50 % de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la perfusión, que en su mayoría se observaron durante la primera perfusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la perfusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12 % de los casos. Además en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible. Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia desconocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de

pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria. La incidencia de síntomas relacionados con la perfusión disminuye considerablemente en las perfusiones siguientes y es menor al 1 % de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento de rituximab.

Infecciones

Rituximab indujo la depleción de células B en el 70-80 % de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes.

En los ensayos aleatorizados en el brazo de rituximab se notificó una mayor incidencia en las infecciones localizadas de *Candida* así como de Herpes zoster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4 % de los pacientes tratados con rituximab en monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con rituximab de hasta dos años de duración con el brazo de observación, se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 ó 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del periodo de mantenimiento. Además en los pacientes tratados con rituximab, se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)) y el virus de la hepatitis C. Se han notificado en ensayos clínicos, casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica. En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación e infección primaria) grado 3/4 fue 2 % en R-FC frente 0 % FC. Se ha observado una progresión del sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a rituximab con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones adversas de tipo hematológico

En los ensayos clínicos con rituximab en monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2 %, anemias en un 1,1 % y trombocitopenias en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con rituximab de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5% vs 2 %) y neutropenia grado 3/4, (10 % vs 4 %) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (< 1, grado 3/4) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con rituximab en combinación con quimioterapia se notificó normalmente con un aumento en las frecuencias de leucopenia (grado 3/4 R-CHOP 88 % vs CHOP 79 %, R-FC 23 % vs FC 12 %), neutropenia (R-CVP 24 % vs CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs CHOP 88 %, R-FC 30 % vs FC 19 % en LLC no tratada previamente) y pancitopenia (R-FC 3 % vs FC 1 % en LLC no tratada previamente) en comparación con los ensayos con quimioterapia sola. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Estudios en pacientes con LLC no tratados previamente que están en recaída o refractarios, han mostrado que hasta en el 25 % de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo

de $1 \times 10^9/L$ entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/L$ tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de rituximab y FC. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridas tras más de 4 semanas después de la última perfusión de rituximab. En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de R-FC experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de FC (R-FC 83 % vs FC 71 %). En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11 % de pacientes en grupo R-FC comparado con el 9 % de los pacientes en el grupo FC.

En ensayos de rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström se han observado aumentos transitorios de los niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento que pueden estar asociados con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta al menos el nivel basal en un periodo de 4 meses.

Reacciones adversas cardiovasculares

Durante los ensayos clínicos con rituximab en monoterapia, se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8 % de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la perfusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardiacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados con rituximab y el brazo de observación. Los acontecimientos cardiacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, fallo del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3 % de los pacientes tratados con rituximab en comparación con < 1 % de los pacientes del brazo de observación. En los ensayos que evalúan rituximab en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardiacas de grado 3 y 4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de R-CHOP (14 pacientes, 6,9 %) comparado con el grupo de CHOP (3 pacientes, 1,5 %). Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la perfusión de rituximab o asociadas a condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad pre-existente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otras reacciones cardiacas de grado 3 y 4 incluido insuficiencia cardiaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias. En la leucemia linfática crónica, la incidencia global de los trastornos cardiacos de grado 3 o 4 fue menor tanto en los estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC vs 3 % FC) como para los estudios en recidiva o refractarios (4 % R-FC, vs 4 % FC).

Sistema respiratorio

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con resultado de muerte.

Trastornos Neurológicos

Durante el periodo de tratamiento (fase de tratamiento de inducción que consta de R-CHOP para un máximo de 8 ciclos) cuatro pacientes (2 %) tratados con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento. En contraste, tres pacientes (1,5 %) tuvieron acontecimientos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el periodo de seguimiento. En la leucemia linfática crónica, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3 o 4 fue menor tanto en estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC vs 4 % FC) como en estudios en recidiva o refractarios (3 % R-FC, 3 % FC).

Han sido notificados casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)/Síndrome Leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES/RPLS debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral. En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para PRES/RPLS, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos Gastrointestinales

En pacientes tratados con rituximab para el linfoma no-Hodgkin, se han observado casos de perforación gastrointestinal, que en algunos casos causaron la muerte. En la mayoría de estos casos se administró rituximab en combinación con quimioterapia.

Niveles de IgG

En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con rituximab en pacientes con linfoma folicular en recaída o refractario, después del tratamiento de inducción, la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad (LLN) (< 7 g/L) en ambos grupos, tanto en el de observación como en el de rituximab. En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente por encima de LLN, pero se mantuvo constante en el grupo de rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo de LLN fue aproximadamente del 60 % en el grupo de rituximab durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36 % después de 2 años).

En pacientes pediátricos tratados con rituximab, se han observado un número pequeño de casos, espontáneos y en la bibliografía, de hipogammaglobulinemia, en algunos casos grave y que requiere terapia prolongada de reemplazo de inmunoglobulinas. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en pacientes pediátricos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado muy raramente casos de Necrólisis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

Subpoblaciones de pacientes- rituximab en monoterapia

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

La incidencia de RAFs de todos los grados y las RAFs grado 3/4 fueron similares en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes (<65 años).

Enfermedad voluminosa o Bulky

Existe una mayor incidencia en las RAFs de grado 3/4 en pacientes con enfermedad de *Bulky* que en pacientes sin enfermedad de *Bulky* (25,6% vs 15,4 %). La incidencia de RAFs de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento

El porcentaje de pacientes que notificaron RAFs en el retratamiento con ciclos posteriores de rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que notificaron RAFs de cualquier grado y RAFs de grado 3/4 para el tratamiento inicial.

Subpoblaciones de pacientes- rituximab como terapia de combinación

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En los pacientes con LLC no tratados previamente o en recidiva o refractarios, la incidencia de eventos adversos sanguíneos y linfáticos de grado 3/4 fue más elevada en pacientes de edad avanzada comparados con pacientes más jóvenes (< 65 años).

Resumen del perfil de seguridad (artritis reumatoide)

El perfil de seguridad global de rituximab en artritis reumatoide se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios post comercialización.

El perfil de seguridad de rituximab en pacientes con artritis reumatoide (AR) grave se resume en las siguientes secciones. En los ensayos clínicos más de 3.100 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento, con un periodo de seguimiento de 6 meses hasta más de 5 años; aproximadamente 2.400 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento de los que más de 1.000 recibieron 5 o más ciclos. La información de seguridad recogida durante la experiencia post-comercialización refleja el perfil esperado de reacciones adversas de los ensayos clínicos de rituximab (ver "Precauciones de empleo adecuadas")

Los pacientes recibieron 2 dosis de 1.000 mg de rituximab, separadas por un intervalo de 2 semanas, además de metotrexato (10-25 mg/semana). Las perfusiones de rituximab se administraron después de la perfusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes recibieron también tratamiento con prednisona oral durante 15 días.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas están enumeradas en la Tabla 2. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($> 1/1000$ a $\leq 1/100$), y muy raras ($\leq 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

La reacción adversa más frecuente y que se consideraron atribuibles a la administración de rituximab consistieron en RRP. El total de las incidencias de RRP en los ensayos clínicos fue del 23 % en la primera perfusión y disminuyó en las sucesivas perfusiones. Las RRP graves fueron poco frecuentes (0,5 % de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se ha notificado, durante la comercialización de rituximab, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (ver "Precauciones de empleo adecuadas") y reacciones tipo enfermedad del suero.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas al producto observadas en pacientes con artritis reumatoide que habían recibido rituximab en ensayos clínicos o durante los estudios de post comercialización

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	Muy rara
Infecciones e infestaciones	infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario	bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tiña del pie			LMP, reactivación de la Hepatitis B
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		neutropenia ¹		neutropenia tardía ²	reacciones tipo enfermedad del suero
Trastornos del sistema inmunológico	³ reacciones relacionadas con la perfusión		³ reacciones relacionadas con la perfusión		
Trastornos generales y	(hipertensión,		(edema		

alteraciones en el lugar de administración	nauseas, erupción, fiebre, prurito , urticaria, irritación de garganta, con sensación de sofoco , hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)		generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hipercolesterolemia			
Trastornos psiquiátricos		depresión, ansiedad			
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	parestesia, migraña, mareos, ciática			
Trastornos cardiacos				angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio	aleteo auricular
Trastornos gastrointestinales		dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen			
Trastorno de la piel y el tejido subcutáneo		alopecia			necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome Lyell), Síndrome de Stevens-Johnson ⁵
Trastornos musculoesqueléticos		artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis			

Exploraciones complementarias	disminución de los niveles de IgM ⁴	disminución de los niveles de IgG ⁴			
--------------------------------------	--	--	--	--	--

¹ Categoría de frecuencia derivada de los valores de laboratorio recopilados de la monitorización rutinaria de laboratorio en los ensayos clínicos.

² Categoría de frecuencia derivada de datos post-comercialización.

³ Reacciones ocurridas durante la perfusión o en las 24 horas siguientes. Ver más abajo RRP, estas reacciones pueden ser causadas por hipersensibilidad y/o por el mecanismo de acción.

⁴ Incluye las observaciones recogidas como parte de la monitorización rutinaria de laboratorio.

⁵ Incluye casos de muerte

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Ciclos múltiples

Ciclos múltiples de tratamiento muestran un perfil de RAF similar al observado tras la primera exposición. La incidencia de todas las RAF tras la primera exposición a rituximab fue más alta durante los 6 primeros meses y disminuyó posteriormente. Esto se explica porque las reacciones relacionadas con la perfusión (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento), la exacerbación de RA y las infecciones, fueron más frecuentes en los primeros seis meses de tratamiento.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En los ensayos clínicos, tras la administración de rituximab, las RAF más frecuentes fueron las RRP (ver Tabla 2). Entre los 3.189 pacientes tratados con rituximab, 1.135 (36 %) experimentaron al menos una RRP y 733/3.189 (23 %) de los pacientes experimentaron una RRP después de la primera perfusión de rituximab. La incidencia de RRP disminuye en las sucesivas perfusiones. En los ensayos clínicos menos del 1 % (17/3189) de los pacientes experimentaron una RRP grave. No hubo CTC Grado 4 de RRP ni muertes debido a RRP en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC Grado 3, y de RRP que condujeron a retirar el fármaco, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las RRP (ver "Dosis" y "Precauciones de empleo adecuadas") Durante la comercialización han sido notificadas RRP graves con resultado de muerte.

En un ensayo diseñado para evaluar la seguridad de una perfusión más rápida de rituximab en pacientes con artritis reumatoide, a los pacientes con AR activa de moderada a grave que no experimentaron una RRP grave durante o dentro de las 24 horas tras la primera perfusión estudiada, se les permitió recibir una perfusión intravenosa de dos horas de rituximab. Los pacientes con antecedentes de reacción grave a la perfusión a una terapia biológica para AR fueron excluidos para entrar en el ensayo. La incidencia, tipos y gravedad de RRP fueron consistentes con las observadas históricamente. No se observaron RRP graves.

Infecciones

La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 paciente-años en los pacientes tratados con rituximab. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueron graves o requirieron antibióticos i.v, fueron del 4 por 100 paciente-años. La incidencia de infecciones graves no mostró un incremento significativo tras múltiples ciclos con rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía) han sido notificadas con la misma incidencia en el brazo de rituximab comparando con el brazo control.

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva que produjeron la muerte tras el uso de rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Estas enfermedades

incluyen artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes para las que rituximab no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis.

En pacientes con linfomas no-Hodgkin que recibieron rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B (ver Linfoma no-Hodgkin).

La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificado de forma muy rara en pacientes con AR que recibían rituximab (ver "Precauciones de empleo adecuadas").

Reacciones adversas cardiovasculares

Se notificaron acontecimientos cardíacos graves con una incidencia del 1,3 por 100 paciente años de los pacientes tratados con rituximab comparado con el 1,3 por 100 paciente años de los pacientes tratados con placebo. La proporción de los pacientes que experimentaron reacciones cardíacas (todos o graves) no aumentó en los ciclos múltiples.

Acontecimientos neurológicos

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyeron alteraciones visuales, cefalea, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR requiere confirmación mediante escáner cerebral. Los casos notificados de SEPR/SLPR tenían factores de riesgo reconocidos, incluyendo las enfermedades subyacentes del paciente, hipertensión, terapia de inmunosupresión y/o quimioterapia.

Neutropenia

Se han observado acontecimientos de neutropenia al tratamiento con rituximab, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de una gravedad leve o moderada. Neutropenia puede ocurrir varios meses después de la administración de rituximab (ver "Precauciones de empleo adecuadas").

En los ensayos clínicos en las fases controladas con placebo, el 0,94 % (13/1382) de los pacientes tratados con rituximab el 0,27 % (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave.

Durante la comercialización, han sido notificados en raras ocasiones acontecimientos de neutropenia incluidos graves de comienzo tardío y neutropenias persistentes, algunos de los cuales se asociaron con infecciones mortales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Se han notificado muy raramente casos de Necrólisis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

Valores de laboratorio fuera de los parámetros normales

En pacientes con AR que han sido tratados con rituximab se ha observado hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior normal). No ha aumentado la tasa de infecciones global o de infecciones graves después de desarrollar un descenso en IgG o IgM (ver "Precauciones de empleo adecuadas").

En pacientes pediátricos tratados con rituximab, se han observado un número pequeño de casos, espontáneos y en la bibliografía, de hipogammaglobulinemia, en algunos casos grave y que requiere terapia prolongada de reemplazo de inmunoglobulinas. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en pacientes pediátricos.

Resumen del perfil de seguridad (granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica)

En el ensayo clínico en granulomatosis con poliangeítis y en poliangeítis microscópica, 99 pacientes fueron tratados con rituximab (375 mg/m², una vez a la semana durante 4 semanas) y glucocorticoides (ver "Propiedades farmacodinámicas")

Tabla de reacciones adversas

Las RAMs enumeradas en la Tabla 3 fueron todas las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia $\geq 5\%$ en el grupo tratado con rituximab.

Tabla 3. Reacciones Adversas al producto que ocurren en $\geq 5\%$ de los pacientes que habían recibido rituximab, y con mayor frecuencia que con el grupo comparador, en el ensayo clínico pivotal a 6 meses

Sistemas Reacciones adversas	Rituximab (n = 99)
Infecciones e infestaciones	
Infección del tracto urinario	7 %
Bronquitis	5 %
Herpes zoster	5 %
Nasofaringitis	5 %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Trombocitopenia	7 %
Trastornos del sistema inmunológico	
Síndrome de liberación de citoquinas	5 %
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Hiperpotasemia	5 %
Trastornos psiquiátricos	
Insomnio	14 %
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos	10 %
Temblor	10 %
Trastornos vasculares	
Hipertensión	12 %
Enrojecimiento	5 %
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	12 %
Disnea	11 %
Epistaxis	11 %
Congestión nasal	6 %
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	18 %
Dispepsia	6 %
Estreñimiento	5 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Acné	7 %
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Espasmos musculares	18 %
Artralgia	15 %
Dolor de espalda	10 %
Debilidad muscular	5 %
Dolor musculoesquelético	5 %

Dolor en extremidades	5 %
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Edema periférico	16 %
Exploraciones complementarias	
Disminución de la hemoglobina	6 %

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la perfusión

Las RRP en el ensayo clínico de GPA y PAM se definieron como cualquier evento adverso que ocurra dentro de las 24 horas tras la perfusión y que los investigadores las considerasen relacionadas con la perfusión en la población de seguridad. Se trataron noventa y nueve pacientes con rituximab y el 12 % experimentaron al menos una RRP. Todas las RRP fueron Grado 1 ó 2. Las RRP más frecuentes incluyeron el síndrome de liberación de citoquinas, enrojecimiento, irritación de garganta y temblor.

Rituximab se administró en combinación con glucocorticoides por vía intravenosa los cuales reducen la incidencia y gravedad de estos eventos.

Infecciones:

En los 99 pacientes de rituximab, la tasa global de infección fue aproximadamente de 237 por 100 pacientes-años (IC del 95 %: 197-285) a los 6 meses en los que se evaluó la variable principal. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior, herpes zoster y al tracto urinario.

La incidencia de infecciones graves fue aproximadamente del 25 por 100 pacientes-años. La infección grave notificada más frecuentemente en el grupo de rituximab fue neumonía con una frecuencia del 4 %.

Tumores

La incidencia de tumores en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica tratados con rituximab en el estudio clínico fue 2,00 por 100 pacientes-años en la fecha de cierre común del estudio (cuando el último paciente ha terminado el periodo de seguimiento). Basándose en las tasas de incidencia estandarizadas, la incidencia de tumores parece ser similar a la que ya se ha notificado en pacientes con vasculitis asociada a ANCA.

Reacciones adversas cardiovasculares

Los eventos cardíacos ocurrieron con una incidencia de aproximadamente el 273 pacientes-años (IC del 95 %: 149-470) a los 6 meses en los que se evaluó la variable principal. La tasa de eventos cardíacos graves fue 2,1 por 100 pacientes-años (IC del 95 %: 3-15). Los eventos notificados más frecuentemente fueron taquicardia (4 %) y la fibrilación auricular (3 %) (Ver "Precauciones de empleo adecuadas").

Acontecimientos neurológicos

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyeron alteraciones visuales, cefalea, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR requiere confirmación mediante escáner cerebral. Los casos notificados de SEPR/SLPR tenían factores de riesgo reconocidos, incluyendo las enfermedades subyacentes del paciente, hipertensión, terapia de inmunosupresión y/o quimioterapia.

Reactivación de hepatitis B

Se ha notificado un pequeño número de casos de reactivación de hepatitis B, algunos con resultado de muerte, en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica que habían recibido rituximab en la experiencia post-comercialización.

Hipogammaglobulinemia

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior normal) en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica tratados con rituximab. A los 6 meses, en el ensayo de no inferioridad, con comparador activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico controlado con placebo, en el grupo de rituximab el 27 %, 58 % y 51 % de los pacientes con niveles de inmunoglobulinas normales al inicio del ensayo, tuvieron bajos niveles de IgA, IgG e IgM respectivamente en comparación con el 25 %, 50 % y 46 % en el grupo de ciclofosfamida. No hubo un incremento en la incidencia de las infecciones generales o infecciones graves en pacientes con bajos niveles de IgA, IgG e IgM.

Neutropenia

En el ensayo de rituximab de no inferioridad, con comparador activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico controlado con placebo, en granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica, el 24 % de los pacientes en el grupo de rituximab (ciclo único) y el 23 % de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron neutropenia de grado 3 o superior. La neutropenia no se asoció a un incremento observado en la infección grave en los pacientes tratados con rituximab. El efecto de múltiples ciclos de rituximab en el desarrollo de neutropenia en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica no se ha estudiado en ensayos clínicos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado muy raramente casos de Necrólisis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

8. Medidas en casos de sobredosis:

Existe una experiencia limitada, disponible en ensayos clínicos en humanos, con dosis mayores a la aprobada para la formulación de rituximab intravenoso. La dosis intravenosa más alta de rituximab evaluada hasta la fecha en humanos es 5.000 mg (2.250 mg/m²), probada en un estudio de escalado de dosis en leucemia linfática crónica. No se identificaron señales adicionales de seguridad.

En los pacientes que experimenten sobredosis se debe interrumpir inmediatamente la perfusión y se deben monitorizar estrechamente.

Tras la comercialización, se notificaron cinco casos de sobredosis de rituximab. En tres de los casos no se notificaron reacciones adversas. En los otros dos que se notificaron efectos adversos 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 FARMACOLÓGICAS]

1. Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC02.

Truxima es un producto biosimilar.

Rituximab se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína transmembrana no-glucosilada, expresada en los linfocitos pre-B y B maduros. El antígeno se expresa en más del 95% de todos los linfomas no-Hodgkin de células B.

CD20 se expresa tanto en células B normales como en tumorales, pero no en células madre hematopoyéticas, células pro-B, células plasmáticas normales ni en otros tejidos normales. Este antígeno no se internaliza tras la unión del anticuerpo ni se elimina de la superficie celular. CD20 no circula en plasma como antígeno libre, y, por esta razón, no compite por la unión con los anticuerpos.

El dominio Fab de rituximab se une al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B, mientras que el dominio Fc puede reclutar efectores de la respuesta inmune para mediar la lisis de las células B. Los mecanismos posibles de la lisis celular mediada por efector incluyen citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) como resultado de la unión de C1q, y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) mediada por uno o más receptores Fcγ de la superficie de los granulocitos, macrófagos y células NK (*natural killer*). También se ha demostrado que la unión del rituximab al antígeno CD20 de los linfocitos B induce la muerte celular por apoptosis.

Tras completarse la administración de la primera dosis de rituximab, los recuentos de células B periféricas disminuyeron por debajo de lo normal. En los pacientes tratados de neoplasias hematológicas, la recuperación de células B comenzó a los 6 meses de tratamiento y en general se recuperaron los niveles normales en 12 meses después de finalizado el tratamiento aunque en algunos pacientes puede tardar más (hasta un tiempo medio de recuperación de 23 meses después de la terapia de inducción). En pacientes con artritis reumatoide se observa una depleción inmediata de células B en sangre periférica después de las dos perfusiones de 1.000 mg de rituximab separadas por un intervalo de 14 días. El recuento de células B en sangre periférica empieza a aumentar desde la semana 24 y la evidencia de repoblación se observa, en la mayoría de los pacientes, en la semana 40, independientemente de que rituximab se administre en monoterapia o en combinación con metotrexato. En una pequeña proporción de pacientes la depleción de células B periféricas se ha prolongado durante 2 años o más tras la última dosis con rituximab. En pacientes con granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica el número de células B en sangre periférica disminuyó a < 10 células/ μL después de 2 perfusiones semanales de rituximab 375 mg/m^2 , y ese nivel se mantuvo en muchos pacientes a los 6 meses. La mayoría de los pacientes (81 %) mostraron signos de recuperación de células B, con recuentos de > 10 células/ μL a los 12 meses, aumentando al 87% de los pacientes a los 18 meses.

2. Propiedades farmacocinéticas:

Linfoma no-Hodgkin

Sobre un análisis farmacocinético poblacional en 298 pacientes con LNH que recibieron perfusiones únicas o múltiples de rituximab bien solo bien en combinación con terapia CHOP (el intervalo de dosis administradas de rituximab fue de 100 a 500 mg/m^2), los parámetros poblacionales típicos de aclaramiento no específico (CL_1), aclaramiento específico (CL_2) a los que probablemente contribuyeron las células B o la carga tumoral, y el volumen de distribución en el compartimento central (V_1) se estimaron en 0,14 L/día, 0,59 L/día y 2,7 L, respectivamente. La mediana de la semivida de eliminación terminal estimada de rituximab fue 22 días (intervalo 6,1 a 52 días). Los recuentos basales de células CD19-positivas y el tamaño de las lesiones

tumorales medibles contribuyeron a cierta variabilidad en el CL_2 de rituximab en los datos de 161 pacientes que recibieron 375 mg/m^2 en forma de una perfusión intravenosa semanal durante 4 semanas. Los pacientes con mayores recuentos de células CD-19 positivas o lesiones tumorales tuvieron un CL_2 más alto. Sin embargo, seguía existiendo una gran variabilidad interindividual para el CL_2 después de corregirlo según los recuentos de células CD19-positivas y el tamaño de la lesión tumoral. El V_1 varió en función del área de la superficie corporal (ASC) y la terapia CHOP. Esta variabilidad en el V_1 (27,1% y 19,0 %) a la que contribuyeron el rango de la variable superficie corporal ($1,53$ a $2,32 \text{ m}^2$) y la terapia CHOP concomitante, respectivamente, fue relativamente pequeña. Edad, sexo y estado funcional de la OMS no tuvieron efecto alguno sobre la farmacocinética de rituximab. Este análisis indica que no es de esperar que el ajuste de la dosis de rituximab en función de cualquiera de las covariables estudiadas conduzca a una reducción significativa en su variabilidad farmacocinética.

La administración mediante perfusión intravenosa de 4 dosis de 375 mg/m^2 cada una de rituximab a intervalos semanales, a 203 pacientes con LNH que recibían por primera vez rituximab dio lugar a una C_{max} media tras la cuarta perfusión de $486 \text{ } \mu\text{g/mL}$ (intervalo $77,5$ a $996,6 \text{ } \mu\text{g/mL}$). Se detectó rituximab en el plasma de los pacientes a los 3-6 meses de finalizar el último tratamiento.

Al administrar 8 dosis de 375 mg/m^2 cada una de rituximab en perfusión intravenosa a intervalos semanales a 37 pacientes con LNH, la media de la C_{max} aumentó con cada perfusión sucesiva, comprendiendo desde una media de $243 \text{ } \mu\text{g/mL}$ (intervalo 16 - $582 \text{ } \mu\text{g/mL}$) tras la primera perfusión hasta $550 \text{ } \mu\text{g/mL}$ (intervalo 171 - $1177 \text{ } \mu\text{g/mL}$) tras la octava perfusión.

El perfil farmacocinético de rituximab administrado en forma de 6 perfusiones de 375 mg/m^2 en combinación con 6 ciclos de quimioterapia CHOP fue similar al observado con rituximab solo.

Leucemia linfática crónica

Rituximab se administró como perfusión intravenosa en el primer ciclo con una dosis de 375 mg/m^2 aumentando hasta 500 mg/m^2 cada ciclo, durante 5 ciclos en combinación con fludarabina y ciclofosfamida en pacientes con LLC. El resultado de C_{max} ($N = 15$) fue $408 \text{ } \mu\text{g/mL}$ (rango, 97 - $764 \text{ } \mu\text{g/mL}$) después de la quinta perfusión de 500 mg/m^2 . y el resultado de semivida fue 32 días (rango, 14 - 62 días).

Artritis reumatoide

Después de administrar dos dosis de 1.000 mg de rituximab como perfusión intravenosa con un intervalo de dos semanas, la media de la semivida de eliminación terminal fue de 20,8 días (rango $8,58$ a $35,9$ días); el aclaramiento sistémico medio $0,23 \text{ L/día}$ (rango $0,091$ a $0,67 \text{ L/día}$); y el volumen de distribución medio en el estado estacionario $4,6 \text{ L}$ (rango: $1,7$ a $7,51 \text{ L}$). El análisis farmacocinético poblacional de esos mismos datos dio valores parecidos del aclaramiento sistémico y la semivida ($0,26 \text{ L/día}$ y $20,4$ días, respectivamente). El análisis farmacocinético poblacional reveló que la superficie corporal y el género eran las covariables más importantes que justificaban la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos. Después de ajustar por la superficie corporal, los varones mostraron un volumen de distribución mayor y un aclaramiento más rápido que las mujeres. Las diferencias de género en la farmacocinética no se consideran clínicamente relevantes y no exigen ningún ajuste posológico. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

La farmacocinética de rituximab fue evaluada en 4 ensayos, tras dos dosis intravenosas (IV) de 500 mg y 1.000 mg en los días 1 y 15. En todos estos ensayos, la farmacocinética del rituximab fue dosis dependiente dentro del limitado rango de dosis estudiado. La media de C_{max} en suero del rituximab después de la primera perfusión osciló de 157 a $171 \text{ } \mu\text{g/mL}$ para la dosis de 2×500

mg y de 298 a 341 $\mu\text{g/mL}$ para la dosis de 2 x 1.000 mg. Después de la segunda perfusión, la media de C_{max} osciló de 183 a 198 $\mu\text{g/mL}$ para la dosis de 2 x 500 mg y entre 355 a 404 $\mu\text{g/mL}$ para la dosis de 2 x 1.000 mg. La semivida de eliminación terminal promedio osciló de 15 a 16 días para el grupo de dosis de 2 x 500 mg y de 17 a 21 días para el grupo de dosis de 2 x 1.000 mg. La media de la C_{max} fue del 16 al 19 % mayor después de la segunda perfusión comparándolo con la primera perfusión para ambas dosis.

La farmacocinética de rituximab fue evaluada después de dos dosis i.v. de 500 mg y 1.000 mg en el segundo ciclo de re-tratamiento. La media de C_{max} en suero del rituximab después de la primera perfusión fue de 170 a 175 $\mu\text{g/mL}$ para la dosis de 2 x 500 mg y de 317 a 370 $\mu\text{g/mL}$ para la dosis de 2 x 1.000 mg. Después de la segunda perfusión la C_{max} fue de 207 $\mu\text{g/mL}$ para la dosis de 2 x 500 mg y de 377 a 386 $\mu\text{g/mL}$ para la dosis de 2 x 1.000 mg. La semivida de eliminación media terminal después de la segunda perfusión, tras el segundo ciclo fue de 19 días para el grupo de dosis de 2 x 500 mg y de 21 a 22 días para el grupo de dosis de 2 x 1.000 mg. Los parámetros farmacocinéticos del rituximab fueron comparables entre los dos ciclos de tratamiento.

Los parámetros farmacocinéticos (PK) en la población con una respuesta inadecuada a los inhibidores de TNF, que recibió la misma posología (2 x 1.000 mg, IV, con un intervalo de 2 semanas), se asemejaron: media de la C_{max} plasmática 369 $\mu\text{g/mL}$ y de la semivida de eliminación terminal de 19,2 días.

Granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica

En base al análisis farmacocinético poblacional de los datos en los 97 pacientes con granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica que recibieron 375 mg/m^2 de rituximab una vez a la semana durante cuatro semanas, la mediana de la semivida de eliminación terminal fue de 23 días (intervalo, 9 a 49 días). El aclaramiento medio y el volumen de distribución de rituximab fueron 0,313 L/día (intervalo, 0,116 a 0,726 L/día) y 4,50 L (intervalo 2,25 a 7,39 L) respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos de rituximab en estos pacientes parecen similares a los observados en pacientes con artritis reumatoide.

3. Datos preclínicos sobre seguridad:

Se ha demostrado que rituximab posee una alta especificidad para el antígeno CD20 de las células B. Durante los ensayos de toxicidad en monos cinomolgos no se observó ningún otro efecto además de la depleción de células B en la sangre periférica y en el tejido linfático, previsible por el mecanismo farmacológico.

Se han realizado estudios de toxicidad en el desarrollo en monos cinomolgos que recibieron dosis de hasta 100 mg/kg (tratamiento durante los días 20-50 de la gestación); no se apreciaron evidencias de toxicidad fetal debidos a rituximab. No obstante, se observó, de forma dosis-dependiente y mediada por el mecanismo farmacológico, una depleción de células B en los órganos linfáticos de los fetos, que persistió después del nacimiento; la depleción se acompañó de una disminución de los niveles de IgG de los animales recién nacidos afectados. El recuento de células B de estos animales se normalizó en los 6 primeros meses de vida y no afectó negativamente a la reacción a la vacunación.

No se han llevado a cabo pruebas estándar para investigar la mutagenicidad, ya que esas pruebas no son relevantes para esta molécula. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para establecer el potencial carcinogénico de rituximab.

No se han realizado estudios específicos para determinar los efectos de rituximab en la fertilidad. En general, en ensayos de toxicidad en monos cinomolgos no se observó efecto dañino en los órganos reproductores en hombres o mujeres.

[DATOS FARMACÉUTICOS]

"NO USAR ESTE PRODUCTO DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO SEÑALADA EN SU ENVASE"

1. IFA (cualitativo y cuantitativo), + excipientes (cualitativo), según DCI:

COMPOSICIÓN:

Cada vial contiene.

Rituximab 500 mg

Excipientes: Cloruro de sodio, Citrato trisódico dihidrato, Polisorbato 80, Agua para inyección.

2. Incompatibilidades:

No se ha descrito.

3. Precauciones especiales de conservación, si hubiera, condiciones de almacenamiento después de su dilución, reconstitución, o después de abrir el envase.

Almacenar entre 2 °C y 8 °C

Proteger de la luz

Conservar el producto en la caja.

4. Precauciones para el desecho del producto no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, según corresponda.

Ninguna especial.

La eliminación del producto no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

[NOMBRE DEL FABRICANTE Y/O LOGO DEL TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO]

Fecha de revisión de la Ficha Técnica: 27 de diciembre de 2018.

11261398A



14 ENE. 2019



DR. LEONIDAS UNZUETA ROZAS
DIRECTOR MÉDICO

