

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 a 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 poliangéitís y poliangéitís 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 poliangéitís y poliangéitís 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 poliangéitis y poliangéitis 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 cardíacos		*infarto de miocardio ^{4y6} , arritmia, *fibrilación auricular, taquicardia, *trastornos	*fallo ventrículo izquierdo, *taquicardia supraventricular	Trastornos cardíacos graves ^{4y6}	Insuficiencia cardíaca ^{4y6}	

