



RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ZYTUX™ 500mg/50mL (Rituximab)		
Forma farmacéutica:	Solución estéril para inyección IV		
Fortaleza:	500mg/50mL		
Presentación:	Estuche conteniendo 1 bulbo de vidrio incoloro con 50 mL.		
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ARYOGEN PHARMA, Alborz, Irán		
Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):	ARYOGEN PHARMA, Alborz, Irán Ingrediente farmacéutico activo Producto terminado		
Número de Registro Sanitario:	B-24-030-L01		
Fecha de Inscripción:	1 de julio 2024		
Composición:	Cada bulbo contiene:		
Rituximab	500mg	Fabricante	
Referencia de calidad del producto terminado:		Fabricante	
Plazo de validez:	24 meses		
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. Protéjase de la luz.		

Indicaciones terapéuticas:**Linfoma no Hodgkin (LNH)**

Rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular en estadios III-IV no tratados previamente en combinación con quimioterapia.

La monoterapia con Rituximab está indicada para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular en estadios III-IV quimiorresistentes o en segunda o ulterior recaída tras la quimioterapia.

La monoterapia con Rituximab está indicada para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular en estadios III-IV quimiorresistentes o en segunda o ulterior recaída tras la quimioterapia.

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

Rituximab en combinación con quimioterapia está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos (de edad ≥ 6 meses a < 18 años) con linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) CD20 positivo en estadio avanzado no tratado previamente, linfoma de Burkitt (BL)/leucemia de Burkitt (leucemia aguda de células B maduras) (BAL) o linfoma similar al de Burkitt (BLL).

Leucemia linfocítica crónica (LLC)

Rituximab en combinación con quimioterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC no tratada previamente y en recaída/refractaria. Sólo se dispone de datos limitados sobre la eficacia y la seguridad en pacientes tratados previamente con anticuerpos monoclonales, incluido Rituximab, o en pacientes refractarios a Rituximab previo más quimioterapia.

Artritis reumatoide

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

Se ha demostrado que el Rituximab reduce la tasa de progresión del daño articular medido con rayos X y mejora la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato.

Poliangeítis granulomatosa (GPA) y poliangeítis microscópica (MPA)

Rituximab, en combinación con glucocorticoides, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con poliangeítis granulomatosa (de Wegener) (GPA) y poliangeítis microscópica (MPA) graves y activas.

Pénfigo vulgar

Rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes con pénfigo vulgar (PV) de moderado a grave.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a las proteínas murinas, o a cualquiera de los demás excipientes.

Infecciones activas y graves

Pacientes en estado severamente inmunocomprometido.

Insuficiencia cardíaca grave (New York Heart Association Clase IV) o enfermedad cardíaca grave no controlada para uso en artritis reumatoide, poliangeítis granulomatosa, poliangeítis microscópica y pénfigo vulgar únicamente.

Precauciones: Ver advertencias especiales y precauciones de uso.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han notificado casos muy raros de LMP mortal tras el uso de Rituximab para el tratamiento de la artritis reumatoide y las enfermedades autoinmunes [incluido el lupus eritematoso sistémico (LES) y la vasculitis] y durante el uso post-comercialización de Zytux en el LNH y la LLC (donde la mayoría de los pacientes habían recibido Zytux en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas). Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier síntoma o signo neurológico nuevo o que empeore que pueda sugerir LMP. Si se sospecha de LPM, debe suspenderse la administración de más dosis hasta que se haya excluido la posibilidad de LPM. El clínico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica y, en caso afirmativo, si estos síntomas son posiblemente sugestivos de LPM. La consulta con un neurólogo debe ser considerada como clínicamente indicada.

En caso de duda, debe considerarse la posibilidad de realizar una evaluación adicional, que incluya una resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y evaluaciones neurológicas repetidas.

El médico debe estar especialmente atento a los síntomas sugestivos de LMP que el paciente pueda no percibir (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). También se debe aconsejar a los pacientes que informen a su pareja o cuidadores sobre su tratamiento, ya que pueden notar síntomas de los que el paciente no es consciente.

Si un paciente desarrolla LMP, debe suspenderse permanentemente la administración de Rituximab. Tras la reconstitución del sistema inmunitario en pacientes inmunodeprimidos con LMP, se ha observado una estabilización o una mejora de los resultados. Se desconoce si la detección precoz de la LMP y la suspensión del tratamiento con Rituximab pueden conducir a una estabilización similar o a una mejora de los resultados.

Trastornos cardíacos

En pacientes tratados con Rituximab se han producido angina de pecho, arritmias cardíacas como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o quimioterapia cardiopática deben ser vigilados estrechamente (ver Reacciones relacionadas con la perfusión, más adelante).

Infecciones

Basándose en el mecanismo de acción de Zytux y en el conocimiento de que las células B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria normal, los pacientes tienen un mayor riesgo de infección tras el tratamiento con Zytux. Durante el tratamiento con Zytux pueden producirse infecciones graves, incluso mortales. Zytux no debe administrarse a pacientes con una infección activa grave (por ejemplo, tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas) o a pacientes gravemente inmunodeprimidos (por ejemplo, cuando los niveles de CD4 o CD8 son muy bajos). Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Zytux en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con enfermedades subyacentes que puedan predisponer aún más a los pacientes a infecciones graves, por ejemplo, hipogammaglobulinemia. Se recomienda determinar los niveles de inmunoglobulina antes de iniciar el tratamiento con Zytux.

Los pacientes que presenten signos y síntomas de infección tras el tratamiento con Zytux deben ser evaluados con prontitud y tratados adecuadamente. Antes de administrar un ciclo posterior de tratamiento con Zytux, se debe volver a evaluar a los pacientes para detectar cualquier riesgo potencial de infecciones.

Para obtener información sobre la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), consulte la sección LMP anterior.

Se han notificado casos de meningoencefalitis enteroviral, incluso mortales, tras el uso de Rituximab.

Infecciones de Hepatitis B

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluso con desenlace mortal, en pacientes que recibían Rituximab. La mayoría de estos pacientes también estaban expuestos a quimioterapia citotóxica.

La información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída/refractaria sugiere que el tratamiento con Rituximab también puede empeorar el resultado de las infecciones primarias por hepatitis B.

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

Falsos negativos en las pruebas serológicas de infecciones

Debido al riesgo de falsos negativos en las pruebas serológicas de infecciones, deben considerarse herramientas diagnósticas alternativas en el caso de pacientes que presenten síntomas indicativos de enfermedades infecciosas raras, por ejemplo, el virus del Nilo Occidental y la neuroborreliosis.

Reacciones cutáneas

Se han notificado reacciones cutáneas graves como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de que se produzca un acontecimiento de este tipo con sospecha de relación con Zytux, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

Linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la infusión

Rituximab está asociado con reacciones relacionadas con la infusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citocinas y/o otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citocina puede ser clínicamente indistinguible de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

Este conjunto de reacciones que incluye el síndrome de liberación de citocina, el Síndrome de lisis tumoral y las reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad se describen a continuación.

Durante el uso post-comercialización de la formulación intravenosa de Rituximab se han notificado reacciones graves relacionadas con la infusión con desenlace mortal, con un inicio que oscila entre 30 minutos y 2 horas después de iniciar la primera infusión intravenosa de Rituximab. Se caracterizaron por eventos 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.

El síndrome de liberación grave de citoquinas se caracteriza por disnea grave, a menudo acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigores, urticaria y angioedema. Este síndrome puede asociarse con algunas características del síndrome de lisis tumoral como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, elevación de lactato deshidrogenasa (LDH) y puede asociarse con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede ir acompañada de manifestaciones como infiltración intersticial pulmonar o edema, visibles en una radiografía de tórax. Con frecuencia, el síndrome se manifiesta en el plazo de una o dos horas tras el inicio de la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o aquellos con infiltración tumoral pulmonar pueden presentar un mayor riesgo de mala evolución y deben tratarse con mayor precaución.

En los pacientes que desarrollen un síndrome grave de liberación de citoquinas se debe interrumpir inmediatamente la perfusión y deben recibir un tratamiento sintomático agresivo. Dado que la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede ir seguida de un deterioro, estos pacientes deben ser monitorizados estrechamente hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o descartado. El tratamiento adicional de los pacientes tras la resolución completa de los signos y síntomas rara vez ha dado lugar a la repetición del síndrome de liberación grave de citoquinas.

Los pacientes con una carga tumoral elevada o con un número elevado ($\geq 25 \times 10^9/L$) de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC, que pueden presentar un mayor riesgo de síndrome de liberación de citoquinas especialmente grave, deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser monitorizados muy estrechamente durante la primera

infusión. Debe considerarse el uso de una velocidad de infusión reducida para la primera infusión en estos pacientes o una dosificación dividida en dos días durante el primer ciclo y cualquier ciclo posterior si el recuento de linfocitos sigue siendo $>25 \times 10^9/L$.

Se han observado reacciones adversas de todo tipo relacionadas con la perfusión en el 77% de los pacientes tratados con Rituximab (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10% de los pacientes). Estos síntomas suelen ser reversibles con la interrupción de la perfusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente oxígeno, suero salino intravenoso o broncodilatadores y glucocorticoides si fuera necesario. Véase más arriba el síndrome de liberación de citoquinas para las reacciones graves.

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

Las manifestaciones clínicas de la anafilaxia pueden parecer similares a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (descrito anteriormente). Las reacciones atribuidas a hipersensibilidad se han notificado con menor frecuencia que las atribuidas a liberación de citocinas.

En algunos casos se informaron reacciones adicionales como infarto de miocardio, fibrilación atrial, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda.

Dado que puede ocurrir hipotensión durante la administración de Rituximab, debe considerarse la posibilidad de abstenerse de tomar medicamentos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Rituximab.

Toxicidades hematológicas

Aunque el Rituximab no es mielosupresor en monoterapia, debe tenerse precaución al considerar el tratamiento de pacientes con neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ y/o recuentos de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, ya 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 presumible reducción de la función de la médula ósea sin inducir mielotoxicidad.

Durante el tratamiento con Rituximab debe realizarse un análisis regular de la cantidad total de sangre, incluidos los neutrófilos y los trombocitos.

Vacunas

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos tras el tratamiento con Rituximab en pacientes con LNH y LLC, por lo que no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, con las vacunas no vivas pueden reducirse las tasas de respuesta. En un estudio no aleatorizado, los pacientes con LNH de bajo grado en recaída que recibieron la monoterapia con Rituximab, en comparación con los controles sanos no tratados, tuvo una menor tasa de respuesta a la vacunación con el antígeno recordatorio del tétanos (16% frente a 81%) y el neoantígeno Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4% frente a 76% cuando se evaluó el aumento >2 veces en el título de anticuerpos). En el caso de los pacientes con LLC, cabe suponer resultados similares, teniendo en cuenta las similitudes entre ambas enfermedades, pero esto no se ha investigado en ensayos clínicos.

Los títulos medios de anticuerpos preterapéuticos frente a un panel de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, gripe A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvieron durante al menos 6 meses tras el tratamiento con Rituximab.

Sólo se dispone de datos limitados para pacientes menores de 3 años de edad.

Artritis reumatoide, poliangéitis granulomatosa (GPA) y poliangéitis microscópica (MPA), y pénfigo vulgar

Poblaciones naïve de metotrexato (MTX) con artritis reumatoide

El uso de Rituximab no se recomienda en pacientes MTX-naïve, ya que no se ha establecido una relación favorable entre el beneficio y el riesgo.

Reacciones relacionadas con la infusión

Rituximab está asociado con reacciones relacionadas con la infusión (IRR), que pueden estar relacionadas con la liberación de citocinas y/o otros mediadores químicos.

Se han notificado IRR graves con resultado fatal en pacientes con artritis reumatoide en el contexto posterior a la comercialización. En la artritis reumatoide, la mayoría de los eventos relacionados con la infusión, reportados en ensayos clínicos fueron de gravedad leve a moderada. Los síntomas más comunes fueron reacciones alérgicas como dolor de cabeza, prurito, irritación de la garganta, rinitis, erupción cutánea, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentaron alguna reacción a la infusión fue mayor

después de la primera infusión que después de una segunda infusión de cualquier curso de tratamiento. La incidencia de IRR disminuyó con los cursos posteriores (ver sección 4.8). Las reacciones reportadas eran por lo general reversibles con una reducción en la tasa, o interrupción, de la infusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico, y, ocasionalmente, oxígeno, salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides si es necesario. Vigilar de cerca a los pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes y a los que han experimentado reacciones adversas cardiopulmonares previas. Dependiendo de la gravedad de la IRR y las intervenciones necesarias, interrumpir temporalmente o permanentemente Rituximab. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse con una reducción del 50% en la tasa (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/hora) cuando los síntomas se hayan resuelto completamente.

Los medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, deben estar disponibles para su uso inmediato en caso de reacción alérgica durante la administración de Rituximab.

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

Las IRRs en pacientes con poliangéitis granulomatosa, poliangéitis microscópica y pénfigo vulgar fueron consistentes con las observadas en pacientes con artritis reumatoide en ensayos clínicos (ver sección 4.8).

Neutropenia tardía

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

Inmunización

Los médicos deben revisar el estado de la vacunación del paciente. Los pacientes deben, si es posible, ser actualizados con todas las vacunaciones de acuerdo con las directrices actuales de inmunización antes de iniciar el tratamiento con Rituximab. La vacunación debe completarse al menos 4 semanas antes de la primera administración de Rituximab.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas virales vivas después de la terapia con Rituximab. Por lo tanto, no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos mientras se toma Rituximab o mientras las células B periféricas se agotan.

Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, las tasas de respuesta a las vacunas no vivas pueden verse reducidas. En un ensayo aleatorizado, los pacientes con artritis reumatoide tratados con Rituximab y metotrexato presentaron tasas de respuesta comparables al antígeno antitetánico de recuerdo (39% frente a 42%), tasas reducidas a la vacuna antineumocócica polisacárida (43% frente a 82% a al menos 2 serotipos de anticuerpos antineumocócicos) y al neoantígeno KLH (47% frente a 93%), cuando se administraron 6 meses después de Rituximab en comparación con los pacientes que sólo recibieron metotrexato. En caso de que sea necesario administrar vacunas no vivas durante el tratamiento con Rituximab, éstas deberán completarse al menos 4 semanas antes de iniciar el siguiente ciclo de Rituximab.

En la experiencia general de tratamiento repetido con Rituximab durante un año en la artritis reumatoide, las proporciones de pacientes con títulos de anticuerpos positivos contra *S. pneumoniae*, gripe, sarampión, rubéola, varicela y tétano toxoide fueron generalmente similares a las proporcionales en la base.

Uso concomitante/secuencial de otros DMARD en la artritis reumatoide

No se recomienda el uso concomitante de Rituximab y terapias anti-reumáticas distintas de las especificadas en la indicación y dosis de la artritis reumatoide.

Existen datos limitados de ensayos clínicos para evaluar completamente la seguridad del uso secuencial de otros DMARDs (incluyendo inhibidores del TNF y otros biológicos) después de Rituximab. Los datos disponibles indican que la tasa de infección clínicamente relevante no cambia cuando se utilizan estas terapias en pacientes tratados previamente con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben ser observados estrechamente para detectar signos de infección si se utilizan agentes biológicos y/o DMARDs después del tratamiento con Rituximab.

Malignidad

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidad. Sin embargo, los datos disponibles no sugieren un aumento del riesgo de neoplasia maligna para el Rituximab

utilizado en indicaciones autoinmunes más allá del riesgo de neoplasia maligna ya asociado con la enfermedad autoinmune subyacente.

Excipientes

Este medicamento contiene 2,3 mmol (o 52,6 mg) de sodio por vial de 10 ml y 11,5 mmol (o 263,2 mg) de sodio por vial de 50 ml, lo que equivale al 2,6% (para el vial de 10 ml) y al 13,2% (para el vial de 50 ml) de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Efectos indeseables:

Experiencia del linfoma no Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica en adultos

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de Rituximab en el linfoma no Hodgkin y la LLC se basa en datos de pacientes procedentes de ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización. Estos pacientes fueron tratados con Rituximab en monoterapia (como tratamiento de inducción o de mantenimiento tras el tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Rituximab fueron las IRR, que se produjeron en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuye sustancialmente con las infusiones posteriores y es inferior al 1% después de ocho dosis de Rituximab.

Se produjeron acontecimientos infecciosos (predominantemente bacterianos y víricos) en aproximadamente el 30-55% de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH y en el 30-50% de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con LLC.

Las reacciones adversas graves más frecuentes notificadas u observadas fueron:

- IRRs (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral).
- Infecciones.
- Acontecimientos cardiovasculares.

Otras RAM graves reportadas incluyen la reactivación de la hepatitis B y la LMP.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la tabla 3 se resumen las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con Rituximab solo o en combinación con quimioterapia. Las frecuencias se definen como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10.000$) y desconocida (no puede estimarse a partir de los datos

disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente.

Las reacciones adversas identificadas únicamente durante la vigilancia poscomercialización, y para las que no se ha podido estimar una frecuencia, se enumeran bajo el epígrafe "no se conoce".

Tabla 3 RAMs reportadas en ensayos clínicos o durante la vigilancia post-comercialización en pacientes con LNH y LCC tratados con Rituximab en monoterapia o mantenimiento o en combinación con quimioterapia

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy común	Común	Poco frecuente	Raro	Muy raro	Desconocido
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas, infecciones víricas, *bronquitis	sepsis, +pneumonía, +infección febril, +herpes zoster, + infección del tracto respiratorio, infecciones fúngicas, infección de etiología desconocida, +bronquitis aguda, +sinusitis, hepatitis B1		Infección viral grave ² Pneumocystis jirovecii	PML	Meningoencefalitis enteroviral ^{2, 3}
Trastornos de la sangre y del Sistema linfático	neutropenia, leucopenia, + neutropenia febril, *thrombocitopenia	anemia, *pancitopenia, *granulocitopenia	trastornos de la coagulación, anemia aplástica, hemolítica, linfadenopatía		aumento transitorio de los niveles de IgM sérico ³	Neutropenia tardía ³
Trastornos del Sistema inmune	Reacciones relacionadas con la infusión ⁴ , angioedema	hipersensibilidad		anafilaxis	Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citocina ⁴ , enfermedad sérica	trombocitopenia reversible aguda relacionada con la infusión ⁴
Trastornos del metabolismo y la nutrición		hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, oedema facial, aumento de la LDH, hipocalcemia				
Trastornos psiquiátricos			Depresión, nerviosismo			
Trastornos del Sistema nervioso		paraestesia, hipoestésia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareos, ansiedad	disgeusia		neuropatía periférica, parálisis del nervio facial ⁵	neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos ⁵
Trastornos oculares		trastorno de lacrimación, conjuntivitis			Pérdida de vision severa ⁵	
Trastornos del oído y del laberinto		tinnitus, dolor de oídos				Pérdida de audición ⁵
Trastornos cardiacos		+infarto de miocardio ^{4 y 6} , arritmia, +fibrilación atrial, taquicardia, +trastorno cardíaco	+ insuficiencia ventricular izquierda, + taquicardia supraventricular, + tahicardia ventricular, + angina, + isquemia miocárdica, bradicardia	Trastornos cardiacos severos ^{4 y 6}	Fallo cardíaco ^{4 y 6}	
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión ortostática			vasculitis (principalmente cutánea), vasculitis leucocitoclástica	
Trastornos		Broncoespasmo ⁴ , enfermedad	asma,	Enfermedad	Fallo	Infiltración

respiratorios, torácicos y mediastinales		respiratoria, dolor en el pecho, disnea, tos aumentada, rinitis	bronquiolitis obliterans, trastorno pulmonar, hipoxia	pulmonar intersticial ⁷	respiratorio	pulmonar
Trastornos gastrointestinales	náuseas	vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de la garganta	Distensión abdominal		Perforación gastro-intestinal ⁷	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	prurito, rash, *alopecia	urticaria, sudoración, sudores nocturnos, +trastorno de la piel			reacciones cutáneas severas, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) ⁷	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor en el cuello, dolor				
Trastornos renales y urinarios					Fallo renal ⁴	
Trastornos generales y en el sitio de administración	Fiebre, escalofríos, astenia, dolor de cabeza	dolor de tumor, enrojecimiento, malestar, síndrome del frío, +fatiga, +tristeza, +insuficiencia de múltiples órganos ⁴	Dolor en el sitio de infusión			
Investigaciones	Niveles de IgG disminuidos					

Para cada término, el conteo de frecuencia se basó en reacciones de todos los grados (de leve a grave), excepto en los términos marcados con "+", en los que se basaba únicamente en las reacciones graves ($\geq$ grado 3 de los criterios comunes de toxicidad de la NCI). Sólo se informa de la mayor frecuencia observada en los ensayos

¹ incluye la reactivación y las infecciones primarias; frecuencia basada en el régimen de R-FC en LCC recurrente/refractivo

² ver también la sección de infecciones abajo.

³ Véanse también las reacciones adversas hematológicas observadas durante la vigilancia posterior a la comercialización

⁴ Véase también la sección de reacciones relacionadas con la infusión. Rara vez se han notificado casos mortales

⁵ signos y síntomas de neuropatía craneal. Se produjo en diferentes momentos hasta varios meses después de la terminación del tratamiento con Rituximab

⁶ se observaron principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca previa y/o quimioterapia cardiopática y se asociaron principalmente con reacciones relacionadas con la infusión

⁷ incluye casos fatales

Los siguientes términos han sido reportados como eventos adversos durante los ensayos clínicos, sin embargo, se informó de una incidencia similar o menor en los brazos de Rituximab en comparación con los de control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección del tracto urinario, trastorno sensorial, pirexia.

Se notificaron signos y síntomas sugestivos de una reacción relacionada con la infusión en más del 50% de los pacientes de los ensayos clínicos, y se observaron predominantemente durante la primera infusión, normalmente en las primeras una o dos horas. Estos síntomas incluían principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron rubor, angioedema,

broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/sarpullido, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Se produjeron reacciones graves relacionadas con la infusión (como broncoespasmo, hipotensión) hasta en un 12% de los casos.

Otras reacciones notificadas en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Se notificaron con frecuencias menores o desconocidas exacerbaciones de enfermedades cardíacas preexistentes como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, fallo multiorgánico, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las siguientes infusiones y es <1% de los pacientes al octavo ciclo de tratamiento con Rituximab (que contiene).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

Rituximab induce el agotamiento de las células B en aproximadamente el 70-80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas sólo en una minoría de pacientes.

Se informó de una mayor incidencia de infecciones de candida localizadas así como de herpes zoster en el grupo de estudios aleatorizados que contenía Rituximab. Se informaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con Rituximab en monoterapia. Se observaron frecuencias más altas de infecciones en general, incluidas las infecciones de grado 3 o 4, durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab hasta 2 años en comparación con la observación. No se observó toxicidad acumulativa en términos de infecciones reportadas durante un período de tratamiento de 2 años. Además, se han notificado otras infecciones virales graves nuevas, reactivadas o agravadas, algunas de las cuales fueron fatales, con tratamiento con Rituximab. 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 infecciones causadas por los virus del herpes (Cytomegalovirus, Varicella Zoster Virus y Herpes Simplex Virus), el virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)), el enterovirus (meningoencefalitis), y el virus de la hepatitis C. En ensayos clínicos también se han notificado casos de LMP fatal que ocurrieron después de la progresión de la enfermedad y el retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales fueron en pacientes que recibieron Rituximab en

combinación con quimioterapia citotóxica. En pacientes con LLC recurrente/refractora, la incidencia de infección por hepatitis B de grado 3/4 (reactivación e infección primaria) fue del 2% en R-FC vs 0% FC. Se ha observado 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 hematológicas

En los ensayos clínicos con Rituximab en monoterapia durante 4 semanas, se observaron anomalías hematológicas en una minoría de pacientes y por lo general eran leves y reversibles. Se informó de neutropenia grave (grado 3/4) en 4,2%, anemia en 1,1% y trombocitopenia en 1,7% de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab durante hasta 2 años, se informó de una incidencia más alta de leucopenia (5% contra 2%, grado 3/4) y neutropenia (10% contra 4% y grado 3/4), en comparación con la observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (<1%, grado 3/4) y no fue diferente entre los brazos de tratamiento. Durante el curso de tratamiento en los estudios con Rituximab en combinación con quimioterapia, se informaron leucopenia de grado 3/4 (R-CHOP 88% vs. CHOP 79%, R-FC 23% versus FC 12%), neutropenia (R-CVP 24% vs. CVP 14%; R-CHOP 97% versus CHOP 88%, R-FC 30% vs. FC 19% en LLC previamente no tratada), pancitopenia (R-FC 3% vs. FC 1% en CLL previamente sin tratar) normalmente con frecuencias más altas en comparación con la quimioterapia sola. No obstante, la mayor incidencia de neutropenia en los pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones y infestaciones en comparación con los pacientes que recibían quimioterapia por sí solos. Estudios en LLC previamente no tratada y recaída/refractiva han establecido que en hasta un 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia fue prolongada (definida como número de neutrófilos que permanecía por debajo de $1 \times 10^9/L$ entre el día 24 y el 42 después de la última dosis) o ocurrió con un inicio tardío (determinada como el número de neutrófilos inferior a $1 \times 10^9/L$ más tarde de 42 días después de su última dosis en pacientes que no tenían neutropenia prolongada anterior o que se recuperaron antes del día 42) después del tratamiento con Rituximab más FC. No se informaron diferencias en la incidencia de la anemia. Se han notificado algunos casos de neutropenia tardía que ocurren más de cuatro semanas después de la última infusión de Rituximab. En el estudio de primera línea de LLC, los pacientes de etapa C de Binet experimentaron más eventos adversos en el brazo R-FC en comparación con el del brazo FC (R-FC 83% vs. FC 71%). En el estudio de LLC recaída/refractiva de grado 3/4 se informó de trombocitopenia en el 11% de los pacientes del grupo R-FC en comparación con el 9% del grupo FC.

En los estudios de Rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom, se han observado aumentos transitorios de los niveles de IgM sérico después del inicio del tratamiento, que pueden estar asociados con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de la IgM normalmente regresó al nivel de base al menos dentro 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 los acontecimientos notificados con mayor frecuencia la hipotensión y la hipertensión. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 o 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y angina de pecho durante la infusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de trastornos cardíacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados con Rituximab y en observación. Se notificaron acontecimientos cardíacos como acontecimientos adversos graves (incluyendo fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia ventricular izquierda, isquemia miocárdica) en el 3% de los pacientes tratados con Rituximab en comparación con <1% en observación. En los estudios que evaluaron Rituximab en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3 y 4, predominantemente arritmias supraventriculares como taquicardia y aleteo/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo R-CHOP (14 pacientes, 6,9%) en comparación con el grupo CHOP (3 pacientes, 1,5%). Todas estas arritmias se produjeron en el contexto de una infusión de Rituximab o se asociaron a condiciones predisponentes como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad respiratoria y cardiovascular preexistente. No se observaron diferencias entre el grupo R-CHOP y CHOP en la incidencia de otros acontecimientos cardíacos de grado 3 y 4, como insuficiencia cardíaca, enfermedad miocárdica y manifestaciones de enfermedad arterial coronaria. En la LLC, la incidencia global de trastornos cardíacos de grado 3 o 4 fue baja tanto en el estudio de primera línea (4% R-FC, 3% FC) como en el estudio de recaída/refractario (4% R-FC, 4% FC).

Sistema respiratorio

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial, algunos con resultado fatal.

Desórdenes neurológicos

Durante el periodo de tratamiento (fase de tratamiento de inducción consistente en R-CHOP durante un máximo de ocho ciclos), cuatro pacientes (2%) tratados con R-CHOP, todos ellos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en cuanto a la incidencia de otros acontecimientos tromboembólicos. Por el contrario, tres pacientes (1,5%) sufrieron accidentes cerebrovasculares en el grupo CHOP, todos ellos durante el periodo

de seguimiento. En la LLC, la incidencia global de trastornos de grado 3 ó 4 del sistema nervioso fue baja tanto en el estudio de primera línea (4% R-FC, 4% FC) como en el estudio de recaída/refractario (3% R-FC, 3% FC).

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Los signos y síntomas incluyen trastornos visuales, cefalea, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES/RPLS requiere confirmación por imagen cerebral. Los casos notificados presentaban factores de riesgo reconocidos de PRES/RPLS, como la enfermedad subyacente de los pacientes, hipertensión, tratamiento inmunosupresor y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales

Se han observado perforaciones gastrointestinales en algunos casos que han conducido a la muerte en pacientes que reciben Rituximab para el tratamiento del linfoma no Hodgkin. En la mayoría de estos casos, Rituximab se administró con quimioterapia.

Niveles de IgG

En el ensayo clínico que evaluó el tratamiento de mantenimiento con Rituximab en el linfoma folicular recidivante/refractario, la mediana de los niveles de IgG se situó por debajo del límite inferior de la normalidad (LLN) (< 7 g/L) tras el tratamiento de inducción tanto en el grupo de observación como en el de Rituximab. En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente por encima del LLN, pero se mantuvo constante en el grupo de Rituximab. La proporción de pacientes con niveles de IgG por debajo del LLN fue de aproximadamente el 60% en el grupo de Rituximab durante los 2 años de tratamiento, mientras que disminuyó en el grupo de observación (36% después de 2 años).

Se ha observado un pequeño número de casos espontáneos y publicados de hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con Rituximab, en algunos casos grave y que requiere terapia de sustitución de inmunoglobulina a largo plazo. Se desconocen las consecuencias de la depleción de células B a largo plazo en pacientes pediátricos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En muy raras ocasiones se han notificado casos de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace fatal.

Subpoblaciones de pacientes - Rituximab en monoterapia

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

La incidencia de RAM de todos los grados y de RAM de grado 3/4 fue similar en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes (<65 años).

Enfermedad voluminosa:

Hubo una mayor incidencia de RAM de grado 3/4 en los pacientes con enfermedad voluminosa que en los pacientes sin enfermedad voluminosa (25,6% frente a 15,4%). La incidencia de RAM de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

Nuevo tratamiento:

El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas en el retratamiento con ciclos adicionales de Rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas en la exposición inicial (cualquier grado y reacciones adversas de grado 3/4).

Subpoblaciones de pacientes - Tratamiento combinado con Rituximab

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

La incidencia de acontecimientos adversos sanguíneos y linfáticos de grado 3/4 fue mayor en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes (<65 años), con LLC no tratada previamente o en recaída/refractaria.

Experiencia en LDCB/BL/BAL/BLL pediátrica

Resumen del perfil de seguridad

Se realizó un estudio multicéntrico, abierto y aleatorizado de quimioterapia con Lymphome Malin B (LMB) con o sin Rituximab en pacientes pediátricos (de edad ≥ 6 meses a < 18 años) con LDCB/BL/BAL/BLL en estadio avanzado CD20 positivo no tratados previamente.

Un total de 309 pacientes pediátricos recibieron Rituximab y se incluyeron en la población de análisis de seguridad. A los pacientes pediátricos aleatorizados al grupo de quimioterapia LMB con Rituximab, o inscritos en la parte del estudio correspondiente a un solo grupo, se les administró Rituximab a una dosis de 375 mg/m² de BSA y recibieron un total de seis infusiones IV de Rituximab (dos durante cada uno de los dos ciclos de inducción y una durante cada uno de los dos ciclos de consolidación del esquema LMB).

El perfil de seguridad de Rituximab en pacientes pediátricos (con edades comprendidas entre ≥ 6 meses y < 18 años) con LDCB/BL/BAL/BLL en estadio avanzado CD20 positivo no tratados previamente fue, en general, coherente en cuanto a tipo, naturaleza y gravedad con el perfil de seguridad conocido en pacientes adultos con LNH y LLC. La adición de Rituximab a la

quimioterapia dio lugar a un aumento del riesgo de algunos acontecimientos, como infecciones (incluida la sepsis), en comparación con la quimioterapia sola.

Experiencia de la artritis reumatoide

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de Rituximab en la artritis reumatoide se basa en datos de pacientes procedentes de ensayos clínicos y de la vigilancia post-comercialización.

El perfil de seguridad de Rituximab en pacientes con artritis reumatoide (AR) de moderada a grave se resume en las secciones siguientes. En los ensayos clínicos, más de 3.100 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento y fueron seguidos durante periodos que oscilaron entre 6 meses y más de 5 años; aproximadamente 2.400 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento y más de 1.000 recibieron 5 o más ciclos. La información de seguridad recopilada durante la experiencia post-comercialización refleja el perfil de reacciones adversas esperado según lo observado en los ensayos clínicos de Rituximab.

Los pacientes recibieron 2 x 1000 mg de Rituximab separados por un intervalo de dos semanas; además de metotrexato (10-25 mg/semana). Las infusiones de Rituximab se administraron tras una infusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes también recibieron tratamiento con prednisona oral durante 15 días.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en la Tabla 2. Las frecuencias se definen como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), y muy infrecuente ($< 1/10.000$), y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente.

Las reacciones adversas identificadas únicamente durante la vigilancia posterior a la comercialización, y para las que no se pudo estimar una frecuencia, se enumeran bajo el epígrafe «desconocido», véanse las notas a pie de página.

Las reacciones adversas más frecuentes consideradas debidas a la recepción de Rituximab fueron las IRR. La incidencia global de IRR en los ensayos clínicos fue del 23% con la primera infusión y disminuyó con las infusiones posteriores. Las IRR graves fueron infrecuentes (0,5% de los pacientes) y se observaron predominantemente durante el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de RA para Rituximab, durante la

experiencia post-comercialización se han notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y reacción similar a la enfermedad del suero.

Tabla 4 Resumen de las reacciones adversas de medicamentos reportadas en ensayos clínicos o durante la vigilancia post-comercialización en pacientes con artritis reumatoide que reciben Rituximab

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy común	Común	Poco frecuente	Raro	Muy raro	Desconocido
Infecciones e infestaciones	infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones del tracto urinario	bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tiña pedispedis			PML, reactivación de la hepatitis B	Infección viral grave ¹ , meningoencefalitis enteroviral ²
Trastornos de la sangre y del Sistema linfático		neutropenia ³		Neutropenia tardía ⁴	reacción similar a la enfermedad en el suero	
Trastornos del sistema inmune	⁵ reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, náuseas, erupción cutánea, pirexia, prurito, urticaria, irritación de la garganta, calentamiento, hipotensión, rinitis, rigores, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)		⁵ reacciones relacionadas con la infusión (edema generalizado, broncoespasmo, picazón, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxia, reacción anafilactoide)			
Trastornos generales y del sitio de administración						
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia				
Trastornos psiquiátricos		depresión, ansiedad				
Trastornos del Sistema nervioso	Dolor de cabeza	parestesia, migraña, mareos, ciática				
Trastornos cardiacos				angina, fibrilación atrial, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio	flutter atrial	
Trastornos		dispepsia, diarrea,				

gastrointestinales		reflujo gastroesofágico, úlcera bucal, dolor abdominal superior				
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		alopecia			necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson ⁷	
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo		artralgia / dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis				
Investigaciones	Niveles de IgM disminuidos ⁴	Niveles de IgG disminuidos ⁶				
¹ Ver también la sección infecciones abajo. ² Observada durante la comercialización-vigilancia post ³ Categoría de frecuencia derivada de los valores de laboratorio recogidos como parte de la vigilancia rutinaria en el laboratorio en ensayos clínicos ⁴ Categoría de frecuencia derivada de los datos posteriores a la comercialización. ⁵ Reacciones que ocurren durante o dentro de las 24 horas de la infusión. Véase también las reacciones relacionadas con la infusión. Las IRR pueden ocurrir como resultado de la hipersensibilidad y/o al mecanismo de acción. ⁶ Incluye las observaciones recogidas como parte de la vigilancia de laboratorio de rutina. ⁷ Incluye casos fatales						

Tratamientos múltiples

Los tratamientos múltiples se asocian a un perfil de RAM similar al observado tras la primera exposición. La tasa de todas las reacciones adversas tras la primera exposición al Rituximab fue máxima durante los primeros 6 meses y disminuyó a partir de entonces. Esto se debe principalmente a las IRR (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento), la exacerbación de la AR y las infecciones, que fueron más frecuentes en los primeros 6 meses de tratamiento.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones adversas más frecuentes tras la administración de Rituximab en los estudios clínicos fueron las IRR (véase la Tabla 2). Entre los 3189 pacientes tratados con Rituximab, 1135 (36%) experimentaron al menos una IRR con 733/3189 (23%) de los pacientes experimentando una IRR tras la primera infusión de la primera exposición a Rituximab. La incidencia de IRR disminuyó con las siguientes infusiones. En los ensayos clínicos, menos del 1% (17/3189) de los pacientes experimentaron una IRR grave. No se produjeron IRR de grado 4 en el CTC ni muertes debidas a IRR en los ensayos clínicos. La proporción de acontecimientos CTC de grado 3 y de IRR que condujeron a la retirada disminuyó con el ciclo y fueron poco frecuentes a partir del ciclo

3 en adelante. La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y gravedad de las IRR. Se han notificado IRR graves con desenlace fatal en el contexto post-comercialización.

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 IRR grave durante o en las 24 horas siguientes a su primera perfusión estudiada se les permitió recibir una perfusión intravenosa de 2 horas de Rituximab. Los pacientes con antecedentes de una reacción grave a la infusión de un tratamiento biológico para la AR fueron excluidos. La incidencia, los tipos y la gravedad de las IRR coincidieron con los observados históricamente. No se observaron IRR graves.

Infecciones

La tasa global de infección notificada en los ensayos clínicos fue de aproximadamente 94 por 100 pacientes-año en pacientes tratados con Rituximab. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y consistieron sobre todo en infecciones de las vías respiratorias superiores e infecciones de las vías urinarias. La incidencia de infecciones graves o que requirieron antibióticos intravenosos fue de aproximadamente 4 por cada 100 años-paciente. La tasa de infecciones graves no mostró ningún aumento significativo tras múltiples ciclos de Rituximab. Durante los ensayos clínicos se notificaron infecciones del tracto respiratorio inferior (incluida neumonía), con una incidencia similar en los brazos de Rituximab en comparación con los grupos de control.

En el contexto posterior a la comercialización, se han notificado infecciones víricas graves en pacientes con AR tratados con Rituximab.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva con desenlace mortal tras el uso de Rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Esto incluye la artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes fuera de indicación, como el lupus eritematoso sistémico (LES) y la vasculitis.

En pacientes con linfoma no Hodgkin que reciben Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B (ver Linfoma no Hodgkin). También se ha notificado muy raramente la reactivación de la infección por hepatitis B en pacientes con AR que reciben Rituximab.

Reacciones adversas cardiovasculares

Se notificaron reacciones cardíacas graves a una tasa de 1,3 por 100 años-paciente en los pacientes tratados con Rituximab en comparación con 1,3 por 100 años-paciente en los

pacientes tratados con placebo. Las proporciones de pacientes que experimentaron reacciones cardíacas (todas o graves) no aumentaron a lo largo de múltiples ciclos.

Eventos neurológicos

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Los signos y síntomas incluyen trastornos visuales, cefalea, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES/RPLS requiere confirmación por imagen cerebral. Los casos notificados presentaban factores de riesgo reconocidos de PRES/RPLS, como la enfermedad subyacente de los pacientes, hipertensión, tratamiento inmunosupresor y/o quimioterapia.

Neutropenia

Se observaron casos de neutropenia con el tratamiento con Rituximab, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de gravedad leve o moderada. La neutropenia puede aparecer varios meses después de la administración de Rituximab.

En los períodos de ensayos clínicos controlados con placebo, el 0,94% (13/1382) de los pacientes tratados con Rituximab y el 0,27% (2/731) de los placebos desarrollaron neutropenia severa.

Los eventos neutropénicos, incluidos el inicio tardío grave y la neutropenia persistente, se han reportado raramente en el contexto posterior a la comercialización, algunos de los cuales se asociaron con infecciones fatales.

Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos

La necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con resultado fatal, han sido reportados muy raramente.

Anomalías de laboratorio

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad) en pacientes con AR tratados con Rituximab. No se observó un aumento de la tasa de infecciones generales o infecciones graves tras el desarrollo de niveles bajos de IgG o IgM.

Se han observado en pacientes pediátricos tratados con Rituximab un pequeño número de casos espontáneos y documentados de hipogammaglobulinemia, en algunos casos graves y que requieren terapia de reemplazo de inmunoglobulina a largo plazo. Las consecuencias del agotamiento a largo plazo de las células B en pacientes pediátricos son desconocidas.

Experiencia de la Poliangéitis granulomatosa (GPA) y microscópica (MPA)

El perfil de seguridad global de Zytux en pacientes adultos y pediátricos con GPA/MPA se basa en datos de pacientes de 3 ensayos clínicos y de la vigilancia post-comercialización.

Inducción de la remisión en adultos (Estudio GPA/MPA 1)

En el estudio GPA/MPA 1, 99 pacientes adultos fueron tratados para la inducción de la remisión de GPA y MPA en un ensayo clínico con Rituximab (375 mg/m², una vez por semana durante 4 semanas) y glucocorticoides.

Las RAs enumeradas en la tabla 3 fueron todos los eventos adversos que ocurrieron con una incidencia de $\geq 5\%$ en el grupo de Rituximab y con una frecuencia mayor que el grupo comparador.

Las reacciones adversas identificadas únicamente durante la vigilancia post-comercialización, y para las que no se pudo estimar una frecuencia, se enumeran bajo el epígrafe «no conocidas»

Tabla 5 Reacciones adversas al fármaco que se produjeron a los 6 meses en $\geq 5\%$ de los pacientes que recibieron Rituximab en el Estudio GPA/MPA 1 (Rituximab n=99, con una frecuencia mayor que el grupo comparador), o durante la vigilancia post-comercialización, y a una frecuencia más alta que el grupo comparador.

Sistema de clase de órganos MedDRA	Muy común	Común	Desconocido
Infecciones e infestaciones		Infección del tracto urinario Bronquitis Herpes zoster Nasofaringitis	Infección viral grave ^{1,2} Meningoencefalitis enteroviral ¹
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmune		Síndrome de liberación de citoquinas	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercalemia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Temblores		
Trastornos vasculares	Hipertensión	Rubor	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos Disnea Epistaxis	Congestión nasal	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Dispepsia Estreñimiento	
Trastornos de la piel y del tejido		Acné	

subcutáneo			
Trastornos muscoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares	Debilidad muscular Dolor muscoesquelético Dolor en las extremidades	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Edema periférico		
Investigaciones		Disminución de la hemoglobina	

¹ Observado durante la vigilancia post-comercialización.

² Véase también la sección Infecciones abajo.

Tratamiento de mantenimiento en adultos (Estudio GPA/MPA 2)

En el Estudio GPA/MPA 2, un total de 57 pacientes adultos con GPA y MPA graves y activos fueron tratados con Rituximab para el mantenimiento de la remisión.

Tabla 6 Reacciones adversas que ocurren en $\geq 5\%$ de los pacientes adultos que recibieron Rituximab en el Estudio 2 GPA/MPA (Rituximab n=57), con una frecuencia mayor que el grupo comparador, o durante la vigilancia post-comercialización

Sistema de clase de órganos MedDRA	Muy común	Común	Desconocido
Infecciones y infestaciones	Bronquitis	Rinitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		Disnea	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea	
Trastornos generales y del sitio de administración		Pirexia Enfermedad similar a la gripe Edema periférico	
Lesión, intoxicaciones y complicaciones en el procedimiento	Reacciones relacionadas con la infusión		

¹ Observadas durante la vigilancia post-comercialización

² Ver también la sección de infecciones abajo

³ Detalles de las reacciones relacionadas con la infusión se indican en la sección de descripción de los efectos adversos seleccionados

El perfil de seguridad general fue coherente con el perfil de seguridad bien establecido para Rituximab en indicaciones autoinmunes aprobadas, incluida la GPA/MPA. En general, el 4% de los pacientes del grupo de Rituximab experimentaron acontecimientos adversos que provocaron la interrupción del tratamiento. La mayoría de los acontecimientos adversos en el grupo de Rituximab fueron de intensidad leve o moderada. Ningún paciente del grupo de Rituximab presentó acontecimientos adversos mortales.

Los acontecimientos notificados con mayor frecuencia como reacciones adversas fueron las reacciones relacionadas con la infusión y las infecciones.

Seguimiento a largo plazo (Estudio 3 del GPA/MPA)

En un estudio observacional de seguridad a largo plazo, 97 pacientes con GPA/MPA recibieron tratamiento con Rituximab (media de 8 infusiones [intervalo 1-28]) durante un máximo de 4 años, según la práctica habitual y el criterio de su médico. El perfil de seguridad general fue coherente con el perfil de seguridad bien establecido de Rituximab en la AR y la GPA/MPA y no se notificaron nuevas reacciones adversas al fármaco.

Población pediátrica

Se realizó un estudio abierto de un solo grupo en 25 pacientes pediátricos con GPA o MPA activa grave. El periodo total del estudio consistió en una fase de inducción de la remisión de 6 meses con un seguimiento mínimo de 18 meses, hasta 4,5 años en total. Durante la fase de seguimiento, se administró Rituximab a discreción del investigador (17 de los 25 pacientes recibieron tratamiento adicional con Rituximab). Se permitió el tratamiento concomitante con otra terapia inmunosupresora.

Se consideraron RAM los acontecimientos adversos que se produjeron con una incidencia $\geq$ 10%. Entre ellos se incluyeron: infecciones (17 pacientes [68%] en la fase de inducción de la remisión; 23 pacientes [92%] en el periodo global del estudio), IRR (15 pacientes [60%] en la fase de inducción de la remisión; 17 pacientes [68%] en el periodo global del estudio) y náuseas (4 pacientes [16%] en la fase de inducción de la remisión; 5 pacientes [20%] en el periodo global del estudio).

Durante el período general del estudio, el perfil de seguridad de Rituximab fue consistente con el registrado durante la fase de inducción de la remisión.

El perfil de seguridad de Rituximab en pacientes pediátricos con GPA o MPA fue consistente en tipo, naturaleza y gravedad con el perfil de seguridad conocido en pacientes adultos en las indicaciones autoinmunes aprobadas, incluyendo GPA o MPA en adultos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la infusión

En el Estudio GPA/MPA 1, las IRR se definieron como cualquier evento adverso que ocurriera dentro de las 24 horas siguientes a una infusión y se consideró que estaba relacionado con la infusión por los investigadores en la población de seguridad. De los 99 pacientes tratados con Rituximab, 12 (12%) experimentaron al menos una IRR. Todos los IRR eran CTC Grado 1 o 2. Las IRR más comunes incluyeron síndrome de liberación de citocina, rinitis, irritación de la garganta y temblor.

Rituximab se administró en combinación con glucocorticoides intravenosos que pueden reducir la incidencia y gravedad de estos eventos.

En el estudio GPA/MPA 2 (estudio de mantenimiento en adultos), 7/57 (12%) pacientes en el brazo de Rituximab experimentaron al menos una reacción relacionada con la infusión. La incidencia de síntomas de IRR fue mayor durante o después de la primera infusión (9%) y disminuyó con las infusiones posteriores (<4%). Todos los síntomas de IRR fueron leves o moderados y la mayoría de ellos fueron reportados de los SOC Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales y trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos.

En el ensayo clínico en pacientes pediátricos con GPA o MPA, las IRR reportadas se observaron predominantemente con la primera infusión (8 pacientes [32%]), y luego disminuyeron con el tiempo con el número de infusiones de Rituximab (20% con la segunda infusión, 12% con la tercera infusión y 8% con las cuartas). Los síntomas más comunes reportados durante la fase de inducción de la remisión fueron: dolor de cabeza, erupción cutánea, rinorrea y pirexia (8%, para cada síntoma). Los síntomas observados de las IRR fueron similares a los conocidos en pacientes adultos con GPA o MPA tratados con Rituximab. La mayoría de los IRR eran de grado 1 y grado 2, había dos IRR de grado 3 no serios, y no se informaron IRRs de grado 4 o 5. Se informó de un IRR grave de grado 2 (edema generalizado que se resolvió con el tratamiento) en un paciente (ver sección 4.4).

Infecciones

En el estudio GPA/MPA 1, la tasa global de infecciones fue de aproximadamente 237 por cada 100 pacientes/año (IC del 95%: 197-285) en la variable principal de valoración a los 6 meses. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y consistieron sobre todo en infecciones de las vías respiratorias superiores, herpes zóster e infecciones de las vías urinarias. La tasa de infecciones graves fue de aproximadamente 25 por cada 100 pacientes/año. La

infección grave notificada con mayor frecuencia en el grupo de Rituximab fue la neumonía, con una frecuencia del 4%.

En el estudio GPA/MPA 2, 30/57 (53%) pacientes del grupo de Rituximab experimentaron infecciones. La incidencia de infecciones de todos los grados fue similar entre los brazos. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas. Las infecciones más frecuentes en el brazo de Rituximab incluyeron infecciones de las vías respiratorias superiores, gastroenteritis, infecciones de las vías urinarias y herpes zóster. La incidencia de infecciones graves fue similar en ambos grupos (aproximadamente el 12%). La infección grave notificada con más frecuencia en el grupo de Rituximab fue la bronquitis leve o moderada.

En el ensayo clínico en pacientes pediátricos con GPA activa grave y MPA, el 91% de las infecciones notificadas no fueron graves y el 90% fueron leves o moderadas.

Las infecciones más frecuentes en la fase general fueron: infecciones de las vías respiratorias superiores (IVRS) (48%), gripe (24%), conjuntivitis (20%), nasofaringitis (20%), infecciones de las vías respiratorias inferiores (16%), sinusitis (16%), IVRS víricas (16%), infección de oído (12%), gastroenteritis (12%), faringitis (12%), infección de las vías urinarias (12%). Se notificaron infecciones graves en 7 pacientes (28%), e incluyeron: gripe (2 pacientes [8%]) e infección del tracto respiratorio inferior (2 pacientes [8%]) como los eventos notificados con mayor frecuencia.

En el contexto posterior a la comercialización, se han notificado infecciones virales graves en pacientes tratados con Rituximab con GPA/MPA.

Malignidades

En el estudio GPA/MPA 1, la incidencia de neoplasias malignas en pacientes tratados con Rituximab en el estudio clínico GPA y MPA fue de 2,00 por 100 pacientes-año en la fecha de cierre común del estudio (cuando el último paciente había completado el período de seguimiento). Sobre la base de los ratios de incidencia estandarizados, la incidencia de neoplasias malignas parece ser similar a la notificada previamente en pacientes con vasculitis asociada a ANCA.

En el ensayo clínico pediátrico, no se informaron malignidades con un período de seguimiento de hasta 54 meses.

Reacciones adversas cardiovasculares

En el estudio GPA/MPA 1, se produjeron acontecimientos cardiacos a una tasa de aproximadamente 273 por 100 pacientes-año (IC del 95%: 149-470) en la variable principal de valoración a los 6 meses. La tasa de acontecimientos cardiacos graves fue de 2,1 por 100

pacientes-año (IC 95%: 3-15). Los acontecimientos comunicados con más frecuencia fueron taquicardia (4%) y fibrilación auricular (3%).

Eventos neurológicos

Se han descrito casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)/síndrome de leuco encefalopatía posterior reversible (RPLS) en enfermedades autoinmunes. Los signos y síntomas incluyen trastornos visuales, cefalea, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES/RPLS debe confirmarse mediante imágenes cerebrales. Los casos notificados presentaban factores de riesgo reconocidos de PRES/RPLS, como la enfermedad subyacente de los pacientes, hipertensión, tratamiento inmunosupresor y/o quimioterapia.

Reactivación de la hepatitis B

Se han informado de un pequeño número de casos de reactivación de la hepatitis B, algunos con resultado fatal, en pacientes con poliangeítis granulomatosa y poliangeítis microscópica que reciben Rituximab en el entorno post-comercialización.

Hipogammaglobulinemia

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad) en pacientes adultos y pediátricos con GPA y MPA tratados con Rituximab.

En el estudio 1 de GPA/MPA, a los 6 meses, en el grupo de Rituximab, el 27%, 58% y 51% de los pacientes con niveles normales de inmunoglobulinas al inicio tenían niveles bajos de IgA, IgG e IgM, respectivamente, en comparación con el 25%, 50% y 46% en el grupo de ciclofosfamida. La tasa de infecciones generales e infecciones graves no aumentó tras el desarrollo de niveles bajos de IgA, IgG o IgM.

En el estudio 2 de GPA/MPA, no se observaron diferencias clínicamente significativas entre los dos brazos de tratamiento ni descensos en los niveles totales de inmunoglobulina, IgG, IgM o IgA a lo largo del ensayo.

En el ensayo clínico pediátrico, durante el periodo total del estudio, 3/25 (12%) pacientes notificaron un caso de hipogammaglobulinemia, 18 pacientes (72%) tuvieron niveles bajos de IgG prolongados (definidos como niveles de Ig por debajo del límite inferior de la normalidad durante al menos 4 meses) (de los cuales 15 pacientes también tuvieron niveles bajos de IgM prolongados).

Tres pacientes recibieron tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IG-IV). Basándose en datos limitados, no pueden extraerse conclusiones firmes sobre si la disminución prolongada de

IgG e IgM condujo a un mayor riesgo de infección grave en estos pacientes. Se desconocen las consecuencias de la depleción de células B a largo plazo en pacientes pediátricos.

Neutropenia

En el estudio 1 de GPA/MPA, el 24% de los pacientes del grupo de Rituximab (ciclo único) y el 23% de los pacientes del grupo de ciclofosfamida desarrollaron neutropenia de grado 3 o superior en el CTC. La neutropenia no se asoció con un aumento observado de infecciones graves en los pacientes tratados con Rituximab.

En el estudio 2 del GPA/MPA, la incidencia de neutropenia de cualquier grado fue del 0% en los pacientes tratados con Rituximab frente al 5% en los tratados con azatioprina.

Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos

La necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con resultado fatal, han sido reportados muy raramente.

Experiencia del pénfigo vulgar

El perfil de seguridad global de Rituximab en el pénfigo vulgar se basa en datos de pacientes de 2 ensayos clínicos y de la vigilancia post-comercialización.

Resumen del perfil de seguridad en el Estudio PV 1 (Estudio ML22196) y el Estudio PV 2 (Estudio WA29330)

El perfil de seguridad de Rituximab en combinación con glucocorticoides a dosis bajas y a corto plazo en el tratamiento de pacientes con pénfigo vulgar se estudió en un estudio de fase 3, aleatorizado, controlado, multicéntrico y abierto en pacientes con pénfigo que incluyó 38 pacientes con pénfigo vulgar (PV) asignados al azar al grupo de Rituximab (Estudio PV 1). Los pacientes aleatorizados al grupo de Rituximab recibieron una dosis inicial de 1.000 mg IV el día 1 del estudio y una segunda dosis de 1.000 mg IV el día 15 del estudio. Se administraron dosis de mantenimiento de 500 mg vía IV en los meses 12 y 18. Los pacientes podían recibir 1000 mg vía IV en el momento de la recaída.

En el Estudio PV 2, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble simulación, de comparador activo, que evalúa la eficacia y seguridad de Rituximab en comparación con micofenolato mofetilo (MMF) en pacientes con PV de moderada a grave que requieren corticosteroides orales, 67 pacientes con PV recibieron tratamiento con Rituximab (1000 mg IV iniciales el Día de Estudio 1 y un segundo 1000 mg IV el Día de Estudio 15 repetido en las Semanas 24 y 26) durante un máximo de 52 semanas.

El perfil de seguridad de Rituximab en pacientes con PV fue consistente con el perfil establecido de seguridad en otras indicaciones autoinmunes aprobadas.

Lista tabulada de reacciones adversas de los estudios PV 1 y 2

Las reacciones adversas de los Estudios PV 1 y 2 se presentan en la Tabla 7. En el estudio PV 1, las RAM se definieron como acontecimientos adversos que se produjeron a una tasa $\geq 5\%$ entre los pacientes con PV tratados con Rituximab, con una diferencia absoluta $\geq 2\%$ en la incidencia entre el grupo tratado con Rituximab y el grupo con dosis estándar de prednisona hasta el mes 24. No se retiró ningún paciente debido a RAM en el Estudio 1. En el Estudio PV 2, las RAM se definieron como acontecimientos adversos ocurridos en $\geq 5\%$ de los pacientes del brazo de Rituximab y evaluados como relacionados.

Las reacciones adversas identificadas únicamente durante la vigilancia post-comercialización, y para las que no se pudo estimar una frecuencia, se enumeran bajo el epígrafe «desconocido».

Tabla 7 Reacciones adversas en pacientes tratados con Rituximab con pemphigus vulgaris en el Estudio PV 1 (hasta 24 meses) y el Estudio PV 2 (hasta 52 semanas) o durante la vigilancia post-comercialización

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy común	Comunes	Desconocidas
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Infección por virus del herpes Herpes zoster oral herpes Conjuntivitis Nasofaringitis Candidiasis oral Infección del tracto urinario	Infección viral grave ^{1,2} Meningoencefalitis enteroviral ¹
Neoplasmas Benignos, Malignos y No Especificados (incluidos quistes y pólipos)		Papiloma de la piel	
Trastornos psiquiátricos	Trastorno depresivo persistente	Major depression Irritabilidad	
Trastornos del Sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareo	
Trastornos cardiacos		Taquicardia	
Trastornos Gastrointestinales		Dolor abdominal superior	
Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos	Alopecia	Prurito Urticaria Desórdenes de la piel	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los		Dolor musculoesquelético Artralgia	

huesos		Dolor de espalda	
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración		Fatiga Astenia Pirexia	
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedimentales	Reacciones relacionadas con la infusión*		
¹ Observado durante la vigilancia post-comercialización. ² Véase también la sección Infecciones más adelante. ³ Las reacciones relacionadas con la infusión para el estudio PV 1 incluyeron síntomas recogidos en la siguiente visita programada después de cada infusión, y reacciones adversas ocurridas el día de la infusión o un día después. Los síntomas/términos preferidos más frecuentes de reacción relacionada con la infusión para el estudio PV 1 incluyeron cefaleas, escalofríos, hipertensión arterial, náuseas, astenia y dolor. Los síntomas/términos preferidos más frecuentes de reacciones relacionadas con la perfusión en el estudio PV 2 fueron disnea, eritema, hiperhidrosis, rubor/calor, hipotensión/baja tensión arterial y erupción cutánea/sarpullido pruriginoso.			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la infusión

En el estudio PV 1, las reacciones relacionadas con la infusión fueron frecuentes (58%). Casi todas las reacciones relacionadas con la infusión fueron de leves a moderadas. La proporción de pacientes que experimentaron una reacción relacionada con la infusión fue del 29% (11 pacientes), 40% (15 pacientes), 13% (5 pacientes) y 10% (4 pacientes) tras la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente. No se retiró el tratamiento a ningún paciente debido a reacciones relacionadas con la infusión. Los síntomas de las reacciones relacionadas con la infusión fueron similares en tipo y gravedad a los observados en pacientes con AR y GPA/MPA.

En el estudio PV 2, las IRR se produjeron principalmente en la primera infusión y la frecuencia de IRR disminuyó con las infusiones posteriores: El 17,9%, 4,5%, 3% y 3% de los pacientes experimentaron TIR en la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente. En 11/15 pacientes que experimentaron al menos una TIR, las TIR fueron de Grado 1 o 2. En 4/15 pacientes, las TIR fueron de Grado ≥ 1 . En 4/15 pacientes, se notificaron TIR de grado ≥ 3 que obligaron a interrumpir el tratamiento con Rituximab; tres de los cuatro pacientes experimentaron TIR graves (potencialmente mortales). Las IRR graves se produjeron en la primera (2 pacientes) o segunda (1 paciente) infusión y se resolvieron con tratamiento sintomático.

Infecciones

En el estudio PV 1, 14 pacientes (37%) del grupo de Rituximab experimentaron infecciones relacionadas con el tratamiento, frente a 15 pacientes (42%) del grupo de prednisona a dosis

estándar. Las infecciones más frecuentes en el grupo de Rituximab fueron infecciones por herpes simple y zóster, bronquitis, infección urinaria, infección fúngica y conjuntivitis. Tres pacientes (8%) del grupo de Rituximab experimentaron un total de 5 infecciones graves (neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, trombosis infecciosa, discitis intervertebral, infección pulmonar, sepsis estafilocócica) y un paciente (3%) del grupo de dosis estándar de prednisona experimentó una infección grave (neumonía por *Pneumocystis jirovecii*).

En el Estudio PV 2, 42 pacientes (62,7%) en el brazo de Rituximab experimentaron infecciones. Las infecciones más comunes en el grupo de Rituximab fueron la infección de las vías respiratorias superiores, la nasofaringitis, la candidiasis oral e infecciones del tracto urinario. Seis pacientes (9%) en el brazo de Rituximab experimentaron infecciones graves.

En el contexto posterior a la comercialización, se han notificado infecciones virales graves en pacientes PV tratados con Rituximab.

Anomalías de laboratorio

PV Estudio 2, en el brazo de Rituximab, se observaron muy comúnmente disminuciones transitorias en el recuento de linfocitos, impulsadas por disminuciones en las poblaciones periféricas de células T, así como una disminución transitoria en el nivel de fósforo después de la infusión. Se consideró que estos efectos eran inducidos por la premedicación por infusión de metilprednisolona IV.

En el estudio PV 2, se observaron con frecuencia niveles bajos de IgG y con mucha frecuencia niveles bajos de IgM; sin embargo, no hubo pruebas de un aumento del riesgo de infecciones graves tras el desarrollo de niveles bajos de IgG o IgM.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento es importante. Permite un seguimiento continuado del equilibrio beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa.

Posología y modo de administración:

Rituximab debe administrarse bajo la estricta supervisión de un profesional de la salud experimentado, y en un entorno en el que las instalaciones de resucitación completas estén disponibles inmediatamente.

Premedicación y medicamentos profilácticos

Todas las indicaciones.

La premedicación, que consiste en un antipirético y un antihistamínico, por ejemplo paracetamol y difenhidramina, debe administrarse siempre antes de cada administración de Rituximab.

Linfoma no Hodgkin (LNH) y leucemia linfocítica crónica

En pacientes adultos con linfoma no Hodgkin y LLC, debe considerarse la premedicación con glucocorticoides si Rituximab no se administra en combinación con quimioterapia que contenga glucocorticoides.

En pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin, debe administrarse una premedicación con paracetamol y antihistamínico H1 (= difenhidramina o equivalente) entre 30 y 60 minutos antes del inicio de la perfusión de Rituximab. Además, debe administrarse prednisona según se indica en la Tabla 1.

Se recomienda la profilaxis con hidratación adecuada y la administración de uricostáticos a partir de 48 horas antes del inicio del tratamiento para los pacientes con LLC para reducir el riesgo de síndrome de lisis tumoral. En pacientes con LLC cuyo número de linfocitos es $> 25 \times 10^9/L$ se recomienda administrar prednisona/prednisolona 100 mg por vía intravenosa poco antes de la infusión con Rituximab para disminuir la tasa y la gravedad de las reacciones agudas a la perfusión y/o el síndrome de liberación de citocina.

Artritis reumatoide, poliangéitis granulomatosa (GPA), poliangéitis microscópica (MPA) y pénfigo vulgar

En pacientes con artritis reumatoide, GPA o MPA o pénfigo vulgar, la premedicación con 100 mg de metilprednisolona intravenosa debe completarse 30 minutos antes de las infusiones de Rituximab para disminuir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión (IRRs).

En pacientes adultos con GPA o MPA, se recomienda administrar metilprednisolona por vía intravenosa durante 1 a 3 días a una dosis de 1000 mg por día antes de la primera infusión de Rituximab (la última dosis de metilprednisolona puede administrarse el mismo día que la primera infusión de Rituximab). A esto debe seguirse la administración oral de prednisona 1 mg/kg/día (que no exceda de 80 mg/días y que se reduzca lo más rápidamente posible según la necesidad clínica) durante y después del curso de inducción de 4 semanas de tratamiento con Rituximab.

Se recomienda la profilaxis de la neumonía de *Pneumocystis jirovecii* (PJP) en pacientes adultos con GPA/MPA o PV durante y después del tratamiento con Rituximab, según proceda de acuerdo con las directrices de la práctica clínica local.

En pacientes pediátricos con GPA o MPA, antes de la primera infusión de Rituximab vía IV, se debe administrar metilprednisolona por vía intravenosa en tres dosis diarias de 30 mg/kg/día (no más de 1 g/días) para tratar los síntomas graves de vasculitis. Se pueden administrar hasta tres dosis diarias adicionales de 30 mg/kg de metilprednisolona vía IV antes de la primera infusión de Rituximab.

Después de completar la administración de metilprednisolona por vía intravenosa, los pacientes deben recibir prednisona oral 1 mg/kg/día (no exceder 60 mg/días) y reducida lo más rápidamente posible según las necesidades clínicas.

Posología

Es importante comprobar las etiquetas de los medicamentos para asegurarse de que se está administrando al paciente la formulación adecuada (formulación intravenosa o subcutánea), según lo prescrito.

Ajuste de dosis durante el tratamiento

No se recomienda la reducción de dosis de Rituximab. Cuando se administra en combinación con quimioterapia, deberán aplicarse las reducciones de dosis estándar para los medicamentos quimioterápicos.

Linfoma no Hodgkin

Linfoma no Hodgkin folicular

Terapia combinada

La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de inducción de pacientes con linfoma folicular no tratados previamente o en recaída/refractarios es de: 375 mg/m² de superficie corporal por ciclo, durante un máximo de 8 ciclos.

Rituximab debe administrarse 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 no tratado previamente

La dosis recomendada de Rituximab utilizada como tratamiento de mantenimiento para pacientes con linfoma folicular no tratado previamente que hayan respondido al tratamiento de inducción es de 375 mg/m² de superficie corporal una vez cada 2 meses (comenzando 2 meses después de la última dosis del tratamiento de inducción) hasta la progresión de la enfermedad o durante un período máximo de dos años (12 infusiones en total).

- Linfoma folicular recidivante/refractario

La dosis recomendada de Rituximab utilizada como tratamiento de mantenimiento para pacientes con linfoma folicular en recaída/refractario que han respondido al tratamiento de inducción es de: 375 mg/ m² de superficie corporal una vez cada 3 meses (comenzando 3 meses después de la última dosis del tratamiento de inducción) hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de dos años (8 infusiones en total).

Monoterapia

- Linfoma folicular recidivante/refractario

La dosis recomendada de monoterapia con Rituximab utilizada como tratamiento de inducción en pacientes adultos con linfoma folicular de etapa III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recaída después de la quimioterapia es: 375 mg/m² de superficie corporal, administrada como infusión intravenosa una vez a la semana durante cuatro semanas.

Para el tratamiento de retorno con monoterapia con Rituximab en pacientes que han respondido a un tratamiento previo con monoterapia con Rituximab para el linfoma folicular recurrente/refractor, la dosis recomendada es: 375 mg/m² de superficie corporal, administrada como infusión intravenosa una vez a la semana durante cuatro semanas.

Linfoma difuso de células B grandes no Hodgkin

Rituximab debe usarse en combinación con la quimioterapia de CHOP. La dosis recomendada es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos después de la infusión intravenosa del componente glucocorticoide de CHOP. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Rituximab en combinación con otras quimioterapias en el linfoma no Hodgkin de células B grandes difusas.

Leucemia crónica linfocítica

La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente y en recaída/refractarios es de 375 mg/ m² de superficie corporal administrados el día 0 del primer ciclo de tratamiento, seguidos de 500 mg/ m² de superficie corporal administrados el día 1 de cada ciclo siguiente hasta un total de 6 ciclos. La quimioterapia debe administrarse después de la perfusión de Rituximab.

Artritis reumatoide

Un tratamiento de Rituximab consiste en dos infusiones intravenosas de 1000 mg. La dosis recomendada de Rituximab es 1000 mg por infusión intravenosa seguida de una segunda infusión de 1000 mg 2 semanas después.

La necesidad de otros tratamientos debe evaluarse 24 semanas después del tratamiento anterior. En ese momento se debe administrar un tratamiento de retiro si persiste la actividad residual de la enfermedad, de lo contrario se debe retrasar el tratamiento hasta que regrese la actividad.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica suele alcanzarse en un plazo de 16 a 24 semanas tras el tratamiento inicial. La continuación de la terapia debe reconsiderarse cuidadosamente en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico en este periodo de tiempo.

Polyangeítisgranulomatosa(GPA) y poliangéitis microscópica (MPA)

Inducción de la remisión en adultos

La dosis recomendada de Rituximab para la inducción de la terapia de remisión en pacientes adultos con GPA y MPA es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada como infusión intravenosa una vez a la semana durante 4 semanas (cuatro infusiones en total).

Tratamiento de mantenimiento en adultos

Después de la inducción de la remisión con Rituximab, el tratamiento de mantenimiento debe iniciarse no antes de 16 semanas después de la última infusión de Rituximab.

Después de la inducción de la remisión con otros inmunosupresores estándar de atención, el tratamiento de mantenimiento con Rituximab debe iniciarse durante el período de 4 semanas que sigue a la remisión de la enfermedad.

Rituximab debe administrarse como dos infusiones IV de 500 mg separadas por dos semanas, seguidas de una infusión vía IV 500 mg cada 6 meses. Los pacientes deben recibir Rituximab durante al menos 24 meses después de alcanzar la remisión (ausencia de signos y síntomas clínicos). Para los pacientes que pueden estar en mayor riesgo de recaída, los médicos deben considerar una duración más larga de la terapia de mantenimiento de Rituximab, hasta 5 años.

Pénfigo vulgar

La dosis recomendada de Rituximab para el tratamiento de pénfigo vulgar es de 1000 mg administrados como una infusión IV seguida dos semanas más tarde por una segunda perfusión IV de 1.000 mg en combinación con un curso reductor de glucocorticoides.

Tratamiento de mantenimiento

Se debe administrar una infusión de mantenimiento de 500 mg vía IV a los meses 12 y 18 y luego cada 6 meses, si es necesario, sobre la base de la evaluación clínica.

Tratamiento de las recaídas

En caso de recaída, los pacientes pueden recibir 1000 mg vía IV. El proveedor de atención médica también debe considerar la posibilidad de reanudar o aumentar la dosis de glucocorticoides del paciente basándose en la evaluación clínica.

Las infusiones posteriores pueden administrarse no antes de 16 semanas tras la infusión anterior.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Linfoma no Hodgkin

En pacientes pediátricos de ≥ 6 meses a < 18 años de edad con DLBCL/BL/BAL/BLL en estadio avanzado CD20 no tratado, Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia del linfoma malino B sistémico (LMB) (ver Tablas 1 y 2). La dosis recomendada de Rituximab es de 375 mg/m² de BSA, administrada como infusión IV. No se requieren ajustes de la dosis de Rituximab, excepto por BSA.

La seguridad y eficacia de Rituximab en pacientes pediátricos de ≥ 6 meses a < 18 años de edad no se ha establecido en otras indicaciones que no hayan sido tratadas previamente con DLBCL/BL/BAL/BLL en estadio avanzado CD20 positivo. Sólo se dispone de datos limitados para pacientes menores de 3 años de edad.

Rituximab no debe utilizarse en pacientes pediátricos de nacimiento a < 6 meses de edad con linfoma de células B grandes difuso CD20 positivo.

Posología de administración de Rituximab en pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin

Ciclo	Día del tratamiento	Detalles de la administración
Prefase (COP)	No se administra Rituximab	-
Tratamiento de inducción 1 (COPDAM1)	Día -2 (correspondiente al día 6 de la prefase) 1 st infusión de Rituximab	Durante el primer tratamiento de inducción, la prednisona se administra como parte del curso de quimioterapia, y debe administrarse antes de Rituximab.
	Día 1 2 ^o infusión de Rituximab	El Rituximab se administrará 48 horas después de la primera infusión de Rituximab.
Tratamiento de inducción 2 (COPDAM2)	Día -2 3 ^o infusión de Rituximab	En el segundo tratamiento de inducción, la prednisona no se administra en el momento de la administración de Rituximab.
	Día 1 4 ^o infusión de Rituximab	El Rituximab se administrará 48 horas después de la tercera infusión de rituximab.

Tratamiento de consolidación 1 (CYM/CYVE)	Día 1 5º infusión de Rituximab	La prednisona no se administra en el momento de la administración de Rituximab.
Tratamiento de consolidación 2 (CYM/CYVE)	Día 1 6º infusión de Rituximab	La prednisona no se administra en el momento de la administración de Rituximab.
Tratamiento de mantenimiento 1 (M1)	Día 25 a 28 del curso de consolidación 2 (CYVE) No se ha administrado Rituximab	Se inicia cuando se han recuperado los cuentas periféricos desde el curso de mantenimiento 2 (CYVE) con ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l y plaquetas > 100 x 10 ⁹ /l
Tratamiento de mantenimiento 2 (M2)	Día 28 del tratamiento de mantenimiento 1 (M1) No se ha administrado Rituximab	-

ANC = Número absoluto de neutrófilos; COP = Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona; COPDAM = Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisolona, Doxorubicina, Metotrexato; CYM = Citarabina (Aracitina, Ara-C), Metotrexato; CYVE = Citarabina (Aracitina, Ara-C), Veposido (VP16)

Plan de tratamiento para pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin: Quimioterapia concomitante con Rituximab

Plan de tratamiento	Estadios de los pacientes	Detalles de la administración
Grupo B	Estadio III con alto nivel de LDH (> N x 2), Estadio IV CNS negativo	Prefase seguida de 4 tratamientos: 2 tratamientos de inducción (COPADM) con HDMTX 3g/m ² y 2 tratamientos de consolidación (CYM)
Grupo C	Grupo C1: B- AL CNS negativo, Estadio IV & BAL CNS positivo y CSF negativo Grupo C3: BAL CSF positivo, Estadio IV CSF positivo	Prefase seguido de 6 tratamientos: 2 tratamientos de inducción (COPADM) con HDMTX 8g/m ² , 2 tratamientos consolidados (CYVE) y dos tratamientos de mantenimiento (M1 y M2)

Se deben dar tratamientos consecutivos tan pronto como se recupere el número de sangre y lo permita la condición del paciente, excepto para los tratamientos de mantenimiento que se dan a intervalos de 28 días.

BAL = Burkitt Leucemia (Leucemia aguda de células B maduras); CSF = Fluido cerebroespinal; CNS = Sistema Nervioso Central; HDMTX = Metotrexato de alta dosis; LDH = Ácido Láctico Deshidrogenasa

Poliangeítis granulomatosa (GPA) y poliangeítis microscópica (MPA)

Inducción de la remisión

La dosis recomendada de Rituximab para la inducción de la terapia de remisión en pacientes pediátricos con GPA o MPA activo severo es de 375 mg/m² de BSA, administrada como infusión IV una vez por semana durante 4 semanas.

La seguridad y eficacia de Rituximab en pacientes pediátricos (≥ 2 a < 18 años de edad) no se ha establecido en indicaciones distintas de GPA grave, activo o MPA.

Rituximab no debe utilizarse en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad con GPA grave y activo o MPA, ya que existe la posibilidad de una respuesta inadecuada de la inmunidad frente a las vacunas de la infancia contra enfermedades infantiles comunes prevenibles por vacunación (por ejemplo, sarampión, mero, rubéola y poliomielitis).

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (>65 años).

Método de administración

Todas las indicaciones

La solución preparada de Rituximab debe administrarse como infusión intravenosa a través de una línea dedicada. No debe administrarse como impulso intravenoso o bolus.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar la aparición del síndrome de liberación de citoquinas los pacientes que presenten reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia, deberá interrumpirse inmediatamente la infusión. Los pacientes con linfoma no Hodgkin deben ser evaluados en busca de evidencia de síndrome de lisis tumoral, incluyendo pruebas de laboratorio apropiadas y, en caso de infiltración pulmonar, con una radiografía de tórax. En todos los pacientes, la infusión no debe reiniciarse hasta la resolución completa de todos los síntomas y la normalización de los valores de laboratorio y los hallazgos de la radiografía de tórax. En este momento, la infusión puede reanudarse inicialmente a no más de la mitad de la velocidad previa. Si se producen las mismas reacciones adversas graves por segunda vez, deberá considerarse seriamente la decisión de interrumpir el tratamiento caso por caso.

Las reacciones relacionadas con la infusión (IRR) leves o moderadas suelen responder a una reducción de la velocidad de infusión. La velocidad de perfusión puede aumentarse cuando mejoren los síntomas.

Linfoma no Hodgkin adulto, leucemia linfocítica crónica, artritis reumatoide, pénfigo vulgar, poliangéitis granulomatosa (GPA) y poliangéitis microscópica (MPA) en adultos y niños

Primera infusión

La tasa inicial recomendada para la infusión es de 50 mg/h; después de los primeros 30 minutos, puede incrementarse en incrementos de 50mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.

Infusiones posteriores

Las dosis subsiguientes de Rituximab se pueden administrar a una tasa inicial de 100 mg/h, y se pueden incrementar a intervalos de 30 minutos, hasta un máximo de 400mg/h.

Pacientes pediátricos – Linfoma no Hodgkin

Primera infusión

La velocidad inicial recomendada para la infusión es de 0,5 mg/kg/h (máximo 50 mg/h); puede aumentarse en 0,5 mg/kg/h cada 30 minutos si no hay hipersensibilidad o reacciones relacionadas con la infusión, hasta un máximo de 400 mg/h.

Infusiones posteriores

Las dosis subsiguientes de Rituximab se pueden administrar a una tasa inicial de 1 mg/kg/h (máximo 50 mg/h); puede incrementarse en 1 mg /kg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/hora.

Artritis reumatoide

Pauta alternativa de infusión posterior más rápida.

Si los pacientes no experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión con su primera infusión o infusiones posteriores de una dosis de 1.000 mg de rituximab administrada según el programa de infusión estándar, puede administrarse una infusión más rápida para la segunda infusión y las siguientes utilizando la misma concentración que en las infusiones anteriores (4 mg/mL en un volumen de 250 mL). Iniciar a una velocidad de 250 mg/hora durante los primeros 30 minutos y luego 600 mg/hora durante los siguientes 90 minutos. Si se tolera la infusión más rápida, se puede utilizar este esquema de infusión al administrar las infusiones subsiguientes.

Los pacientes que presentan enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, incluidas las arritmias, o reacciones graves previas a la infusión a cualquier terapia biológica previa o a Rituximab, no deben administrar la perfusión más rápida.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Actualmente, existen datos limitados sobre posibles interacciones medicamentosas con Rituximab.

En pacientes con LLC, la coadministración con Rituximab no parece tener efecto en la farmacocinética de fludarabina o ciclofosfamida. Además, no se observó ningún efecto aparente de la fludarabina y la ciclofosfamida en la farmacocinética de Rituximab.

La coadministración con metotrexato no tuvo efecto en la farmacocinética de Rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

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

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

Uso en embarazo y lactancia:

Anticoncepción en varones y mujeres

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

Embarazo

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria.

No se han estudiado en ensayos clínicos los niveles de células B en neonatos humanos tras la exposición materna a Rituximab. No existen datos adecuados y bien controlados de estudios en mujeres embarazadas, sin embargo, se ha notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos recién nacidos de madres expuestas a Rituximab durante el embarazo. Se han observado efectos similares en estudios con animales. Por estas razones, Rituximab no debe administrarse a mujeres embarazadas a menos que el posible beneficio supere el riesgo potencial.

Lactancia

Los datos limitados sobre la excreción de Rituximab en la leche materna sugieren niveles muy bajos en la leche (dosis infantil relativa inferior al 0,4%). Pocos casos de seguimiento de lactantes amamantados describen un crecimiento y desarrollo normales hasta el año y medio. Sin embargo, como estos datos son limitados y se desconocen los resultados a largo plazo de los lactantes alimentados con leche materna, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con Rituximab y, de forma óptima, durante los 12 meses siguientes al tratamiento con Rituximab.

Fertilidad

Los estudios en animales no revelaron efectos perjudiciales de Rituximab sobre los órganos reproductores.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

No se han realizado estudios sobre los efectos de Rituximab en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas comunicadas hasta la fecha sugieren que Rituximab no tendría ninguna influencia o una influencia insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sobredosis:

Se dispone de experiencia limitada con dosis superiores a la dosis aprobada de la formulación intravenosa de Rituximab a partir de ensayos clínicos en humanos. La dosis intravenosa más alta de Rituximab probada en humanos hasta la fecha es de 5000 mg (2250 mg/m²), probada en un estudio de escalada de dosis en pacientes con LLC. No se identificaron señales de seguridad adicionales.

Los pacientes que experimenten una sobredosis deben sufrir una interrupción inmediata de la infusión y ser vigilados estrechamente.

Tras la comercialización, se han notificado cinco casos de sobredosis de Rituximab. En tres casos no se notificó ningún acontecimiento adverso. Los dos acontecimientos adversos notificados fueron síntomas gripales, con una dosis de 1,8 g de Rituximab e insuficiencia respiratoria mortal, con una dosis de 2 g de Rituximab.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01FA01

Grupo farmacoterapéutico: L- Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores; L01-Agentes antineoplásicos; L01F- Anticuerpos monoclonales y conjugado anticuerpo-fármaco; L01FA-inhibidores CD20 (grupos diferenciación 20).

Mecanismo de acción

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

El CD20 se encuentra tanto en las células B normales como en las malignas, pero no en células madre hematopoiéticas, células pro-B, celdas plasmáticas normales u otros tejidos normales. Este antígeno no se interna en la unión de anticuerpos y no se libera de la superficie celular. El CD20 no circula en el plasma como un antígeno libre y, por lo tanto, no compete para la unión de anticuerpos.

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

Efectos farmacodinámicos

Los recuentos periféricos de células B descendieron por debajo de los niveles normales tras la finalización de la primera dosis de Rituximab. En pacientes tratados por neoplasias hematológicas, la recuperación de las células B comenzó a los 6 meses del tratamiento y, por lo general, volvieron a los niveles normales a los 12 meses tras la finalización de la terapia, aunque en algunos pacientes esto puede llevar más tiempo (hasta una mediana de tiempo de recuperación de 23 meses tras la terapia de inducción). En pacientes con artritis reumatoide, se observó una depleción inmediata de células B en sangre periférica tras dos infusiones de 1000 mg de Rituximab separadas por un intervalo de 14 días. Los recuentos de linfocitos B en sangre periférica comienzan a aumentar a partir de la semana 24 y se observan indicios de repoblación en la mayoría de los pacientes en la semana 40, tanto si Rituximab se administró en monoterapia como en combinación con metotrexato. Una pequeña proporción de pacientes presentó una depleción de células B periféricas prolongada durante 2 años o más tras la última dosis de Rituximab. En los pacientes con poliangéitis granulomatosa o poliangéitis microscópica, el número de linfocitos B en sangre periférica disminuyó a <10 células/ μ L después de dos infusiones semanales de Rituximab 375 mg/ m^2 , y se mantuvo en ese nivel en la mayoría de los pacientes hasta el punto temporal de 6 meses. La mayoría de los pacientes (81%) mostraron signos de retorno de las células B, con recuentos >10 células/ μ L en el mes 12, que aumentaron al 87% de los pacientes en el mes 18.

Eficacia clínica y seguridad

Eficacia clínica y seguridad en el linfoma de non-Hodgkin y en la leucemia linfocítica crónica

Linfoma folicular

Monoterapia

Tratamiento inicial, semanalmente para 4 dosis

En el ensayo pivotal, 166 pacientes con LNH de células B de grado bajo o folicular recurrente o quimiorresistente recibieron 375 mg/ m^2 de Rituximab como infusión intravenosa una vez a la

semana durante cuatro semanas. La tasa de respuesta total (RRE) en la población de intenciones de tratamiento (ITT) fue del 48% (CI95% 41% - 56%) con una tasa de respuesta completa (CR) del 6% y una de respuesta parcial (PR) del 42%. El tiempo mediano proyectado hasta la progresión (TTP) para los pacientes que respondieron fue de 13,0 meses. En un análisis de subgrupo, la ROR fue mayor en pacientes con subtipos histológicos de IWF B, C y D en comparación con el subtipo A (58 % vs. 12 %), mayor en los pacientes cuya lesión más grande era < 5 cm vs. > 7 cm en el mayor diámetro (53% vs. 38 %), y mayor en las pacientes con recaída quimiosensible comparada con la quimiorresistente (definida como la duración de la respuesta < 3 meses) repetición (50% vs. 22 %). La ROR en pacientes tratados previamente con trasplante de médula ósea autóloga (ABMT) fue del 78% frente al 43% en pacientes sin ABMT. Ni la edad, el sexo, el grado de linfoma, el diagnóstico inicial, la presencia o ausencia de una enfermedad volcánica, la LDH normal o alta ni la presencia de enfermedad extranodal tuvieron un efecto estadísticamente significativo (prueba exacta de Fisher) en la respuesta a Rituximab. Se observó una correlación estadísticamente significativa entre las tasas de respuesta y la participación de la médula ósea. El 40% de los pacientes con afectación de la médula ósea respondió en comparación con el 59% de los que no tenían (p=0.0186). Este hallazgo no fue respaldado por un análisis de regresión logística gradual en el que se identificaron como factores de pronóstico los siguientes factores: tipo histológico, bcl-2 positivo en el punto de partida, resistencia a la última quimioterapia y enfermedad voluminosa.

Tratamiento inicial, semanal durante 8 dosis

En un ensayo multicéntrico de un solo brazo, 37 pacientes con LNH de células B folicular o de bajo grado recidivante o quimiorresistente recibieron 375 mg/m² de Rituximab en infusión intravenosa semanal durante ocho dosis. La ORR fue del 57% (intervalo de confianza [IC] del 95%; 41% - 73%; RC 14%, RP 43%) con una mediana de TTP prevista para los pacientes que respondieron de 19,4 meses (intervalo de 5,3 a 38,9 meses).

Tratamiento inicial, enfermedad voluminosa, semanal durante 4 dosis

En los datos agrupados de tres ensayos, 39 pacientes con LNH de células B folicular o de bajo grado, recidivante o quimiorresistente, con enfermedad voluminosa (lesión única ≥ 10 cm de diámetro), recibieron 375 mg/m² de Rituximab en infusión intravenosa semanalmente durante cuatro dosis. La ORR fue del 36% (IC95% 21% - 51%; RC 3%, RP 33%) con una mediana del TTP para los pacientes que respondieron de 9,6 meses (intervalo de 4,5 a 26,8 meses).

Nuevo tratamiento, semanal durante 4 dosis

En un ensayo multicéntrico de un solo grupo, 58 pacientes con LNH de células B folicular o de bajo grado recidivante o quimiorresistente, que habían logrado una respuesta clínica objetiva a

un ciclo previo de Rituximab, fueron tratados de nuevo con 375 mg/m² de Rituximab en infusión intravenosa semanal durante cuatro dosis. Tres de los pacientes habían recibido dos ciclos de Rituximab antes de la inscripción, por lo que se les administró un tercer ciclo en el estudio. Dos pacientes se volvieron a tratar dos veces en el estudio. En los 60 retratamientos del estudio, la ORR fue del 38% (IC95% 26% - 51%; 10% RC, 28% RP) con una mediana de TTP prevista para los pacientes que respondieron de 17,8 meses (intervalo 5,4 - 26,6). Esto se compara favorablemente con el TTP alcanzado tras el tratamiento previo con Rituximab (12,4 meses).

Tratamiento inicial, en combinación con quimioterapia

En un ensayo aleatorizado abierto, un total de 322 pacientes con linfoma folicular no tratados previamente fueron aleatorios para recibir o bien quimioterapia CVP (ciclofosfamida 750 mg/m², vincristina 1,4 mg/m² hasta un máximo de 2 mg el día 1 y prednisolona 40mg/m² /día en los días 1 a 5) cada 3 semanas durante 8 ciclos o Rituximab 375 mg/m² en combinación con CVP (R-CVP). Rituximab se administró el primer día de cada ciclo de tratamiento. Un total de 321 pacientes (162 R-CVP, 159 CVP) recibieron terapia y fueron analizados para la eficacia. El seguimiento mediano de los pacientes fue de 53 meses. El R-CVP llevó a un beneficio significativo sobre el CVP para el punto final primario, tiempo hasta el fracaso del tratamiento (27 meses frente a 6,6 meses, $p < 0.0001$, prueba de log-rank). La proporción de pacientes con respuesta tumoral (CR, CRu, PR) fue significativamente mayor ($p < 0.0001$ prueba Chi-Square) en el grupo R-CVP (80.9%) que en el Grupo CVP (57.2%). El tratamiento con R-CVP prolongó significativamente el tiempo hasta la progresión de la enfermedad o la muerte en comparación con CVP, 33,6 meses y 14,7 meses, respectivamente ($p < 0.0001$, prueba de log-rank). La duración media de la respuesta fue de 37,7 meses en el grupo R-CVP y de 13,5 meses para el grupo CVP ($p < 0.0001$, prueba de log-rank).

La diferencia entre los grupos de tratamiento con respecto a la supervivencia global mostró una diferencia clínica significativa ($p=0,029$, prueba de log-rank estratificada por centro): las tasas de supervivencia a los 53 meses fueron del 80,9% para los pacientes del grupo R-CVP frente al 71,1% para los pacientes del grupo CVP.

Los resultados de otros tres ensayos aleatorizados en los que se utilizó Rituximab en combinación con un régimen de quimioterapia distinto del CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferón- α) también han demostrado mejoras significativas en las tasas de respuesta, los parámetros dependientes del tiempo, así como en la supervivencia global. Los resultados clave de los cuatro estudios se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8 Resumen de los principales resultados de cuatro estudios aleatorizados de fase III que evalúan el beneficio de Rituximab con diferentes regímenes de quimioterapia en el linfoma folicular

Estudio	Tratamiento, N	Mediana FU, meses	ORR, %	CR, %	Mediana TTF/PFS/ EFS	Tasas OS, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Mediana TTP: 14.7 33.6 P<0.0001	53-meses 71.1 80.9 p=0.029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Mediana TTF: 2.6 años No alcanzado p < 0.001	18-meses 90 95 p = 0.016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Mediana PFS: 28.8 No alcanzado p < 0.0001	48- meses 74 87 p = 0.0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Mediana EFS: 36 No alcanzado p < 0.0001	42- meses 84 91 p = 0.029

EFS – Supervivencia sin eventos

TTP – Tiempo de progresión o muerte

PFS – Supervivencia sin progresión

TTF – Fallo en el tiempo del tratamiento

Tasas de OS – tasas de supervivencia en el momento de los análisis

Terapia de mantenimiento

Linfoma folicular no tratado previamente

En un ensayo prospectivo, abierto, internacional, multicéntrico y de fase III, 1193 pacientes con linfoma folicular avanzado no tratado previamente recibieron terapia de inducción con R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) o R-FCM (n=44), a elección de los investigadores. Un total de 1078 pacientes respondieron a la terapia de inducción, de los cuales 1018 fueron aleatorizados a

terapia de mantenimiento con Rituximab (n=505) u observación (n=513). Los dos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados en cuanto a las características basales y el estado de la enfermedad. El tratamiento de mantenimiento con Rituximab consistió en una infusión única de Rituximab a 375 mg/m² de superficie corporal administrada cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de dos años.

El análisis primario preespecificado se realizó con una mediana de tiempo de observación de 25 meses desde la aleatorización, el tratamiento de mantenimiento con Rituximab produjo una mejora clínicamente relevante y estadísticamente significativa en el criterio de valoración primario de la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador en comparación con la observación en pacientes con linfoma folicular no tratado previamente (Tabla 9).

También se observó un beneficio significativo del tratamiento de mantenimiento con Rituximab para los criterios secundarios de valoración supervivencia libre de acontecimientos (SLE), tiempo hasta el siguiente tratamiento antilinfoma (TNLT) tiempo hasta la siguiente quimioterapia (TNCT) y tasa de respuesta global (ORR) en el análisis primario (Tabla 9).

Los datos del seguimiento ampliado de los pacientes del estudio (seguimiento medio de 9 años) confirmaron el beneficio a largo plazo del tratamiento de mantenimiento con Rituximab en términos de SLP, SSE, TLPN y TLPT (Tabla 9).

Tabla 9 Resumen de los resultados de eficacia del mantenimiento con Rituximab frente a la observación en el análisis primario definido por el protocolo y tras una mediana de seguimiento de 9 años (análisis final).

	Análisis primario (mediana FU: 25 meses)		Análisis final (mediana FU: 9.0 años)	
	Observación N=513	Rituximab N=505	Observación N=513	Rituximab N=505
Eficacia primaria				
Supervivencia sin progresión (mediana)	NR	NR	4.06 años	10.49 años
valor de log-rank p	<0.0001		<0.0001	
Ratio de peligro (95% IC) Reducción del riesgo	0.50 (0.39, 0.64) 50%		0.61 (0.52, 0.73) 39%	
Eficacia secundaria				
Supervivencia general (mediana)	NR	NR	NR	NR
valor de log-rank p	0.7246		0.7948	
Ratio de peligro (95% IC) Reducción del riesgo	0.89 (0.45, 1.74) 11%		1.04 (0.77, 1.40) -6%	
Event-free survival (median)	38 meses	NR	4.04 años	9.25 años
valor de log-rank p	<0.0001		<0.0001	
Ratio de peligro (95% IC)	0.54 (0.43, 0.69)		0.64 (0.54, 0.76)	

Reducción del riesgo	46%		36%	
TNLT (mediana)	NR	NR	6.11 años	NR
valor de log-rank p	0.0003		<0.0001	
Ratio de peligro (95% IC) Reducción del riesgo	0.61 (0.46, 0.80) 39%		0.66 (0.55, 0.78) 34%	
TNCT (mediana)	NR	NR	9.32 años	NR
valor de log-rank p	0.0011		0.0004	
Ratio de peligro (95% IC) Reducción del riesgo	0.60 (0.44, 0.82) 40%		0.71 (0.59, 0.86) 39%	
Tasa de respuesta general*	55%	74%	61%	79%
valor p de la prueba cuadrada de chi	<0.0001		<0.0001	
ratio de probabilidades (95% IC)	2.33 (1.73, 3.15)		2.43 (1.84, 3.22)	
Respuesta completa (CR/CRu) tasa*	48%	67%	53%	67%
valor p de la prueba cuadrada de chi	<0.0001		<0.0001	
ratio de probabilidades (95% IC)	2.21 (1.65, 2.94)		2.34 (1.80, 3.03)	

* Al final del mantenimiento/observación; resultados de análisis finales basados en un seguimiento mediano de 73 meses.

FU: seguimiento; NR: no alcanzado en el momento de la interrupción clínica, TNCT: tiempo para el próximo tratamiento de quimioterapia; TNLT: hora para el siguiente tratamiento anti linfoma.

El tratamiento de mantenimiento con Rituximab proporcionó un beneficio consistente en todos los subgrupos predefinidos analizados: sexo (hombre, mujer), edad (< 60 años, >= 60 años), puntuación FLIPI (<= 1, 2 o >= 3), tratamiento de inducción (R-CHOP, R-CVP o R-FCM) e independientemente de la calidad de la respuesta al tratamiento de inducción (RC, RCu o RP). Los análisis exploratorios del beneficio del tratamiento de mantenimiento mostraron un efecto menos pronunciado en los pacientes de edad avanzada (> 70 años), aunque el tamaño de las muestras fue pequeño.

Linfoma folicular en recaída/refractario

En un ensayo prospectivo, abierto, internacional, multicéntrico y de fase III, 465 pacientes con linfoma folicular en recaída/refractario fueron asignados aleatoriamente en un primer paso a un tratamiento de inducción con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona; n=231) o Rituximab más CHOP (R-CHOP, n=234). Los dos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados en cuanto a las características basales y el estado de la enfermedad. Un total de 334 pacientes que alcanzaron una remisión completa o parcial tras el tratamiento de inducción fueron aleatorizados en un segundo paso al tratamiento de mantenimiento con Rituximab (n=167) o a observación (n=167). El tratamiento de mantenimiento con Rituximab consistió en una infusión única de Rituximab a 375 mg/m² de superficie corporal administrada cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un período máximo de dos años.

El análisis de eficacia final incluyó a todos los pacientes aleatorizados a ambas partes del estudio. Tras una mediana de tiempo de observación de 31 meses para los pacientes aleatorizados a la fase de inducción, R-CHOP mejoró significativamente el resultado de los pacientes con linfoma folicular recidivante/refractario en comparación con CHOP (véase la Tabla 10).

Tabla 10 Fase de inducción: resumen de los resultados de eficacia de CHOP frente a R-CHOP (mediana de tiempo de observación de 31 meses).

	CHOP	R-CHOP	p	Reducción del riesgo ¹⁾
Eficacia primaria				
ORR ²⁾	74 %	87 %	0.0003	Na
CR ²⁾	16 %	29 %	0.0005	Na
PR ²⁾	58 %	58 %	0.9449	Na

¹⁾ Se calcularon las estimaciones por razones de peligro

²⁾ Última respuesta tumoral según la evaluación del investigador. La prueba estadística “primaria” para “respuesta” fue la prueba de tendencia de CR versus PR versus no respuesta ($p < 0.0001$)
Abreviaturas: NA, no disponible; ORR: tasa de respuesta general; CR: respuesta completa; PR: respuesta parcial

Para los pacientes aleatorizados a la fase de mantenimiento del ensayo, la mediana del tiempo de observación fue de 28 meses desde la aleatorización de mantenimiento. El tratamiento de mantenimiento con Rituximab produjo una mejora clínicamente relevante y estadísticamente significativa en el criterio de valoración primario, la SLP (tiempo transcurrido desde la aleatorización de mantenimiento hasta la recaída, la progresión de la enfermedad o la muerte) en comparación con la observación sola ($p < 0.0001$, prueba de rangos logarítmicos). La mediana de la SLP fue de 42,2 meses en el grupo de mantenimiento con Rituximab, frente a 14,3 meses en el grupo de observación. Mediante un análisis de regresión de Cox, el riesgo de experimentar enfermedad progresiva o muerte se redujo en un 61% con el tratamiento de mantenimiento con Rituximab en comparación con la observación (IC del 95%: 45%-72%). Las tasas libres de progresión estimadas de Kaplan-Meier a los 12 meses fueron del 78% en el grupo de mantenimiento con Rituximab frente al 57% en el grupo de observación. Un análisis de la supervivencia global confirmó el beneficio significativo del mantenimiento con Rituximab frente a la observación ($p=0.0039$ log-rank test). El tratamiento de mantenimiento con Rituximab redujo el riesgo de muerte en un 56% (IC del 95%: 22%-75%).

Tabla 11 Fase de mantenimiento: resumen de los resultados de la eficacia Rituximab vs. observación (28 meses tiempo de observación media)

Parámetro de eficacia		Estimación de Kaplan-Meier del tiempo mediano hasta el evento (Meses)			Reducción del riesgo
		Observación (N = 167)	Rituximab (N=167)	Log-Rank p	
Supervivencia sin progresión (PFS)		14.3	42.2	< 0.0001	61 %
Supervivencia general		NR	NR	0.0039	56 %
Tiempo para el nuevo tratamiento del linfoma		20.1	38.8	< 0.0001	50 %
Sobrevivencia libre de enfermedades ^a		16.5	53.7	0.0003	67 %
Subgrupo de análisis					
PFS	R-CHOP	11.6	37.5	< 0.0001	71 %
	CR	22.1	51.9	0.0071	46 %
	PR	14.3	52.8	0.0008	64 %
	PR	14.3	37.8	< 0.0001	54 %
OS	CHOP	NR	NR	0.0348	55 %
	R-CHOP	NR	NR	0.0482	56 %

NR: no alcanzado; ^a: sólo aplicable a los pacientes que alcanzan una CR

El beneficio del tratamiento de mantenimiento con Rituximab se confirmó en todos los subgrupos analizados, independientemente del régimen de inducción (CHOP o R-CHOP) o de la calidad de la respuesta al tratamiento de inducción (RC o RP) (tabla 9). El tratamiento de mantenimiento con Rituximab prolongó significativamente la mediana de la SLP en los pacientes que respondieron al tratamiento de inducción CHOP (mediana de la SLP 37,5 meses frente a 11,6 meses, $p < 0,0001$), así como en los que respondieron a la inducción R-CHOP (mediana de la SLP 51,9 meses frente a 22,1 meses, $p = 0,0071$). Aunque los subgrupos eran pequeños, el tratamiento de mantenimiento con Rituximab proporcionó un beneficio significativo en términos de supervivencia global tanto para los pacientes que respondieron a CHOP como para los pacientes que respondieron a R-CHOP, aunque se requiere un seguimiento más prolongado para confirmar esta observación.

Linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes en adultos

En un ensayo aleatorizado y abierto, un total de 399 pacientes ancianos (de 60 a 80 años de edad) con linfoma difuso de células B grandes no tratados previamente recibieron quimioterapia

CHOP estándar (ciclofosfamida 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², vincristina 1,4 mg/m² hasta un máximo de 2 mg el día 1, y prednisolona 40 mg/m²/día los días 1-5) cada 3 semanas durante ocho ciclos, o Rituximab 375 mg/m² más CHOP (R-CHOP). Rituximab se administró el primer día del ciclo de tratamiento.

El análisis de eficacia final incluyó a todos los pacientes aleatorizados (197 CHOP, 202 R-CHOP), y tuvo una duración media de seguimiento de aproximadamente 31 meses. Los dos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados en cuanto a las características basales y el estado de la enfermedad. El análisis final confirmó que el tratamiento con R-CHOP se asoció a una mejora clínicamente relevante y estadísticamente significativa de la duración de la supervivencia libre de acontecimientos (el parámetro de eficacia primario; donde los acontecimientos eran la muerte, la recaída o la progresión del linfoma, o la instauración de un nuevo tratamiento contra el linfoma) ($p=0,0001$). Las estimaciones de Kaplan Meier de la duración media de la supervivencia libre de acontecimientos fueron de 35 meses en el brazo R-CHOP frente a 13 meses en el brazo CHOP, lo que representa una reducción del riesgo del 41%. A los 24 meses, las estimaciones de la supervivencia global fueron del 68,2% en el grupo R-CHOP frente al 57,4% en el grupo CHOP. Un análisis posterior de la duración de la supervivencia global, realizado con una mediana de seguimiento de 60 meses, confirmó el beneficio de R-CHOP sobre el tratamiento CHOP ($p=0,0071$), lo que representa una reducción del riesgo del 32%.

El análisis de todos los parámetros secundarios (tasas de respuesta, supervivencia sin progresión, supervivencia sin enfermedad, duración de la respuesta) verificó el efecto del tratamiento con R-CHOP en comparación con CHOP. La tasa de respuesta completa tras el ciclo 8 fue del 76,2% en el grupo R-CHOP y del 62,4% en el grupo CHOP ($p=0,0028$). El riesgo de progresión de la enfermedad se redujo en un 46% y el riesgo de recaída en un 51%. En todos los subgrupos de pacientes (sexo, edad, IPI ajustado a la edad, estadio Ann Arbor, ECOG, β_2 microglobulina, LDH, albúmina, síntomas B, enfermedad voluminosa, localizaciones extra ganglionares, afectación de la médula ósea), los cocientes de riesgo para la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global (R-CHOP comparado con CHOP) fueron inferiores a 0,83 y 0,95 respectivamente. El R-CHOP se asoció con mejoras en los resultados tanto para los pacientes de alto como de bajo riesgo según el IPI ajustado por edad.

Resultados del laboratorio clínico

De 67 pacientes evaluados para anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA), no se observaron respuestas. De 356 pacientes evaluados para anticuerpos antidroga (ADA), el 1,1% (4 pacientes) fueron positivos.

Leucemia linfocítica crónica

En dos ensayos aleatorizados abiertos, un total de 817 pacientes no tratados previamente y 552 pacientes con LLC recidivante/refractaria fueron aleatorizados para recibir quimioterapia con FC (fludarabina 25 mg/m², ciclofosfamida 250 mg/m², días 1-3) cada 4 semanas durante 6 ciclos o Rituximab en combinación con FC (R-FC). Rituximab se administró a una dosis de 375 mg/m² durante el primer ciclo un día antes de la quimioterapia y a una dosis de 500 mg/m² el día 1 de cada ciclo de tratamiento posterior. Se excluyó del estudio a los pacientes con LLC recidivante/refractaria que habían sido tratados previamente con anticuerpos monoclonales o que eran refractarios (definidos como no haber logrado una remisión parcial durante al menos 6 meses) a la fludarabina o a cualquier análogo de nucleósido. Se analizó la eficacia de 810 pacientes (403 R-FC, 407 FC) en el estudio de primera línea (Tablas 12a y 12b) y de 552 pacientes (276 R-FC, 276 FC) en el estudio de recaída/refractariedad (Tabla 13).

En el estudio de primera línea, tras una mediana de tiempo de observación de 48,1 meses, la mediana de SLP fue de 55 meses en el grupo R-FC y de 33 meses en el grupo FC ($p < 0,0001$, log-rank test). El análisis de la supervivencia global mostró un beneficio significativo del tratamiento R-FC sobre la quimioterapia FC sola ($p = 0,0319$, log-rank test) (Tabla 12a). El beneficio en términos de SLP se observó sistemáticamente en la mayoría de los subgrupos de pacientes analizados según el riesgo de enfermedad al inicio (es decir, estadios A-C de Binet) (Tabla 12b).

Tabla 12a Tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica
Visión general de los resultados de la eficacia de Rituximab plus FC vs. FC solo - tiempo mediano de observación de 48,1 meses

Parámetro de eficacia	Estimación de Kaplan-Meier del tiempo mediano hasta el evento (Meses)			Reducción del riesgo
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Log-Rank p	
Supervivencia sin progresión (PFS)	32.8	55.3	<0.0001	45%
Supervivencia general	NR	NR	0.0319	27%
Supervivencia libre de eventos	31.3	51.8	<0.0001	44%
Tasa de respuesta (CR, nPR, or PR)	72.6%	85.8%	<0.0001	n.a.
Tasas de CR	16.9%	36.0%	<0.0001	n.a.
Duración de la respuesta*	36.2	57.3	<0.0001	44%

Supervivencia libre de enfermedades (DFS)**	48.9	60.3	0.0520	31%
Tiempo para el nuevo tratamiento	47.2	69.7	<0.0001	42%

La tasa de respuesta y las tasas de CR se analizaron utilizando la prueba cuadrada de Chi. NR: no alcanzado; n.a.: no aplica

**: solo aplicable a pacientes que alcanzan CR, nPR, PR*

*** : solo aplicable a pacientes que alcanzan la CR*

Tabla 12b Tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica
Relaciones de riesgo de supervivencia sin progresión según la etapa Binet (ITT) – tiempo mediano de observación de 48,1 meses

Supervivencia sin progresión (PFS)	Número de pacientes		Ratio de peligro (95% IC)	p (Prueba Wald, no ajustada)
	FC	R-FC		
Etapa de Binet A	22	18	0.39 (0.15; 0.98)	0.0442
Etapa de Binet B	259	263	0.52 (0.41; 0.66)	<0.0001
Etapa de Binet C	126	126	0.68 (0.49; 0.95)	0.0224

IC: Intervalo de Confianza

En el estudio en recaída/refractario, la mediana de supervivencia libre de progresión (criterio de valoración primario) fue de 30,6 meses en el grupo R-FC y de 20,6 meses en el grupo FC (p=0,0002, log-rank test). El beneficio en términos de SLP se observó en casi todos los subgrupos de pacientes analizados según el riesgo de enfermedad al inicio del estudio. Se observó una mejora leve pero no significativa de la supervivencia global en el grupo de R-FC en comparación con el de FC.

Tabla 13 Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica recurrente/refractora - resumen de los resultados de la eficacia de Rituximab plus FC vs. FC solo (25.3 meses tiempo mediano de observación)

Parámetro de eficacia	Estimación de Kaplan-Meier del tiempo mediano hasta el evento (Meses)			Reducción del riesgo
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Log-Rank p	
Supervivencia sin progresión (PFS)	20.6	30.6	0.0002	35%
Supervivencia general	51.9	NR	0.2874	17%
Supervivencia libre de eventos	19.3	28.7	0.0002	36%
Tasa de respuesta (CR, nPR, or PR)	58.0%	69.9%	0.0034	n.a.

Tasas CR	13.0%	24.3%	0.0007	n.a.
Duración de la respuesta *	27.6	39.6	0.0252	31%
Supervivencia libre de enfermedades (DFS)**	42.2	39.6	0.8842	-6%
Tiempo para el nuevo tratamiento de LLC	34.2	NR	0.0024	35%

La tasa de respuesta y las tasas de CR se analizaron utilizando la prueba cuadrada de Chi.

**: solo aplicable a pacientes que alcanzan la CR, nPR, PR; NR: no alcanzado n.a. no aplica*

*** : solo aplicable a pacientes que alcanzan la CR*

Los resultados de otros estudios de apoyo en los que se utilizó Rituximab en combinación con otros regímenes de quimioterapia (incluidos CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustina y cladribina) para el tratamiento de pacientes con LLC no tratados previamente y/o en recaída/refractarios también han demostrado altas tasas de respuesta global con beneficio en términos de tasas de SLP, aunque con una toxicidad modestamente superior (especialmente mielotoxicidad). Estos estudios respaldan el uso de Rituximab con cualquier quimioterapia. Los datos de aproximadamente 180 pacientes pre-tratados con Rituximab han demostrado un beneficio clínico (incluida la CR) y son de apoyo para el re-tratamiento con Rituximab.

Población pediátrica

Se realizó un estudio multicéntrico, abierto y aleatorizado de la quimioterapia Lymphome Malin B (LMB) (corticosteroides, vincristina, ciclofosfamida, dosis altas de metotrexato, citarabina, doxorubicina, etopósido y terapia intratecal con triple fármaco [metotrexato/citarabina/corticosteroides]) sola o en combinación con Rituximab se llevó a cabo en pacientes pediátricos con LDCB/BL/BAL/BLL en estadio avanzado CD20 positivo no tratados previamente. El estadio avanzado se define como estadio III con nivel elevado de LDH ("B-high"), [LDH > dos veces el límite superior institucional de los valores normales en adultos (> Nx2)] o cualquier estadio IV o BAL. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir quimioterapia LMB o seis infusiones IV de Rituximab a una dosis de 375mg/m² BSA en combinación con quimioterapia LMB (dos durante cada uno de los dos ciclos de inducción y una durante cada uno de los dos ciclos de consolidación) según el esquema LMB. Un total de 328 pacientes aleatorizados fueron incluidos en los análisis de eficacia, de los cuales un paciente menor de 3 años recibió Rituximab en combinación con quimioterapia LMB.

Los dos grupos de tratamiento, LMB (quimioterapia LMB) y R-LMB (quimioterapia LMB con Rituximab), estaban bien equilibrados en cuanto a las características basales. Los pacientes

tenían una mediana de edad de 7 y 8 años en el brazo LMB y el brazo R-LMB, respectivamente. Aproximadamente la mitad de los pacientes pertenecían al Grupo B (50,6% en el brazo LMB y 49,4% en el brazo R-LMB), el 39,6% al Grupo C1 en ambos brazos, y el 9,8% y el 11,0% pertenecían al Grupo C3 en los brazos LMB y R-LMB, respectivamente. Según el estadiaje de Murphy, la mayoría de los pacientes se encontraban en el estadio III de BL (45,7% en el brazo LMB y 43,3% en el brazo R-LMB) o BAL, SNC negativo (21,3% en el brazo LMB y 24,4% en el brazo R-LMB). Menos de la mitad de los pacientes (45,1% en ambos brazos) tenían afectación de la médula ósea, y la mayoría de los pacientes (72,6% en el brazo LMB y 73,2% en el brazo R-LMB) no tenían afectación del SNC. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la SSC, definida como la aparición de enfermedad progresiva, recaída, segunda neoplasia maligna, muerte por cualquier causa o falta de respuesta evidenciada por la detección de células viables en los residuos tras el segundo ciclo de CYVE, lo que ocurriera primero. Los criterios secundarios de valoración de la eficacia fueron la SG y la RC (remisión completa).

En el análisis provisional preespecificado con aproximadamente 1 año de seguimiento medio, se observó una mejoría clínicamente relevante en el criterio de valoración principal de la SSC, con una tasa estimada a 1 año del 94,2% (IC del 95%, 88,5% - 97,2%) en el brazo R-LMB frente al 81,5% (IC del 95%, 73,0% - 87,8%) en el brazo LMB, y un CRI de Cox ajustado de 0,33 (IC del 95%, 0,14 - 0,79). Tras la recomendación del IDMC (comité independiente de supervisión de datos) basada en este resultado, se interrumpió la aleatorización y se permitió que los pacientes del brazo LMB pasaran a recibir Rituximab.

Se realizaron análisis primarios de eficacia en 328 pacientes aleatorios con un seguimiento mediano de 3,1 años. Los resultados se describen en la Tabla 14.

Table 14: Visión general de los resultados de la eficacia primaria (población ITT)

Análisis	LMB (N = 164)	R-LMB (N=164)
EFS	28 eventos	10 eventos
	Prueba de log-rank unilateral p 0.0006	
	Cox HR ajustado 0.32 (90% CI: 0.17, 0.58)	
Tasa de EFS de 3 años	82.3% (95% IC: 75.7%, 87.5%)	93.9% (95% IC: 89.1%, 96.7%)
Tasa de OS de 3 años	20 muertes	8 muertes
	Prueba de log-rank unilateral p 0.0061	
	Cox model HR ajustado 0.36 (95% IC: 0.16; 0.81)	
Tasa de OS de 3 años	87.3% (95% IC: 81.2%, 91.6%)	95.1% (95% IC: 90.5%, 97.5%)
Tasa de CR	93.6% (95% IC: 88.2%; 97.0%)	94.0% (95% IC: 88.8%, 97.2%)

El análisis de eficacia primario mostró un beneficio en la SSC de la adición de Rituximab a la quimioterapia LMB frente a la quimioterapia LMB sola, con un CRI en la SSC de 0,32 (IC del 90%: 0,17-0,58) a partir de un análisis de regresión de Cox ajustado por grupo nacional, histología y grupo terapéutico. Aunque no se observaron diferencias importantes en el número de pacientes que alcanzaron la RC entre los dos grupos de tratamiento, el beneficio de la adición de Rituximab a la quimioterapia con LMB también se demostró en el criterio de valoración secundario de la SG, con un CRI para la SG de 0,36 (IC del 95%: 0,16 - 0,81).

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Rituximab en todos los subconjuntos de la población pediátrica con linfoma folicular y LLC, y en la población pediátrica desde el nacimiento hasta < 6 meses de edad en el linfoma difuso de células B grandes CD20 positivo.

Experiencia clínica en artritis reumatoide

La eficacia y seguridad de Rituximab para aliviar los síntomas y signos de la artritis reumatoide en pacientes con una respuesta inadecuada a los inhibidores del TNF quedó demostrada en un ensayo pivotal aleatorizado, controlado, doble ciego y multicéntrico (Ensayo 1). El ensayo 1 evaluó a 517 pacientes que habían experimentado una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más tratamientos con inhibidores del TNF. Los pacientes elegibles tenían artritis reumatoide activa, diagnosticada según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR). El Rituximab se administró en dos infusiones intravenosas separadas por un intervalo de 15 días. Los pacientes recibieron 2 infusiones intravenosas de 1000 mg de Rituximab o placebo en combinación con MTX. Todos los pacientes recibieron concomitantemente 60 mg de prednisona oral los días 2-7 y 30 mg los días 8-14 tras la primera infusión. El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en la semana 24. Se realizó un seguimiento de los pacientes más allá de la semana 24 para determinar la respuesta al tratamiento. Se realizó un seguimiento de los pacientes más allá de la semana 24 para determinar los criterios de valoración a largo plazo, incluida una evaluación radiográfica a las 56 semanas y a las 104 semanas. Durante este tiempo, el 81% de los pacientes del grupo placebo original recibieron Rituximab entre las semanas 24 y 56, en el marco de un protocolo de ampliación abierto.

Los ensayos de Rituximab en pacientes con artritis temprana (pacientes sin tratamiento previo con metotrexato y pacientes con una respuesta inadecuada al metotrexato, pero aún no tratados con inhibidores del TNF-alfa) han cumplido sus criterios de valoración primarios. Rituximab no está indicado para estos pacientes, ya que los datos de seguridad sobre el tratamiento a largo

plazo con Rituximab son insuficientes, en particular en lo que respecta al riesgo de desarrollo de neoplasias malignas y LMP.

Resultados de la actividad de la enfermedad

Rituximab en combinación con metotrexato aumentó significativamente la proporción de pacientes que alcanzaron al menos una mejora del 20 % en la puntuación ACR en comparación con los pacientes tratados sólo con metotrexato (Tabla 15). En todos los estudios de desarrollo, el beneficio del tratamiento fue similar en los pacientes independientemente de la edad, el sexo, la superficie corporal, la raza, el número de tratamientos previos o el estado de la enfermedad.

También se observó una mejoría clínica y estadísticamente significativa en todos los componentes individuales de la respuesta ACR (recuento de articulaciones sensibles e inflamadas, evaluación global del paciente y del médico, puntuaciones del índice de discapacidad (HAQ), evaluación del dolor y proteínas C reactivas (mg/dL).

Tabla 15 Resultados de respuesta clínica en el objetivo primario del ensayo 1 (población ITT)

	Resultado†	Placebo+MTX	Rituximab+MTX (2 x 1000 mg)
Ensayo 1		N= 201	N= 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)* ^{***}
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)* ^{***}
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)* ^{***}
	Respuesta EULAR (Buena/Moderada)	44 (22%)	193 (65%)* ^{***}
	Cambio medio en la DAS	-0.34	-1.83* ^{***}

† Resultado a las 24 semanas

Diferencia significativa respecto a placebo + MTX en el momento primario: *** $p \leq 0.0001$

Los pacientes tratados con Rituximab en combinación con metotrexato tenían una reducción significativamente mayor en la puntuación de actividad de la enfermedad (DAS28) que los pacientes que recibían metotrexato solo. (Tabla 15). Asimismo, se obtuvo una respuesta buena a moderada de la European League Against Rheumatism (EULAR) en un número significativamente mayor de pacientes tratados con Rituximab y metotrexato en comparación con los tratados únicamente con metotrexato (Tabla 15).

Respuesta radiográfica

El daño estructural articular se evaluó radiográficamente y se expresó como cambio en la puntuación total modificada de Sharp (mTSS) y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación de estrechamiento del espacio articular.

En el ensayo 1, realizado en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más tratamientos con inhibidores del TNF, los pacientes que recibieron Rituximab en combinación con metotrexato mostraron una progresión radiográfica significativamente menor que los que recibieron metotrexato solo a las 56 semanas. De los pacientes que originalmente recibían metotrexato solo, el 81 % recibió Rituximab como rescate entre las semanas 16-24 o en el ensayo de extensión, antes de la semana 56. Una mayor proporción de pacientes que recibieron el tratamiento original con Rituximab/MTX tampoco presentaron progresión erosiva a las 56 semanas (Tabla 16).

Tabla 16 Resultados radiográficos a 1 año (población mITT)

	Placebo+MTX	Rituximab+MTX 2 × 1000 mg
Ensayo 1	(n = 184)	(n = 273)
Cambio medio de la línea de base:		
Puntuación aguda total modificada	2.30	1.01*
Puntuación de erosión	1.32	0.60*
Puntuación de estreñimiento del espacio conjunto	0.98	0.41**
Proporción de pacientes sin cambios radiográficos	46%	53%, NS
Proporción de pacientes sin cambios erosivos	52%	60%, NS

150 pacientes inicialmente aleatorizados al placebo + MTX en el ensayo 1 recibieron al menos un curso de RTX +MTX por un año $p < 0.05$, ** $p < 0.001$. Abreviación: NS, no-significante*

También se observó la inhibición de la tasa de daño articular progresivo a largo plazo. El análisis radiográfico a los 2 años en el ensayo 1 demostró una progresión significativamente reducida de daños estructurales en las articulaciones en pacientes que recibieron Rituximab en combinación con metotrexato en comparación con el metotrexato solo, así como una proporción considerablemente mayor de pacientes sin progresión de daño articular durante el período de 2 años.

Resultados de la función física y la calidad de vida

Se observaron reducciones significativas en las puntuaciones del índice de discapacidad (HAQ-DI) y de fatiga (FACIT-Fatiga) en los pacientes tratados con Rituximab en comparación con los tratados sólo con metotrexato. La proporción de pacientes tratados con Rituximab que mostraron una diferencia mínima clínicamente importante (MCID) en el HAQ-DI (definida como una

disminución de la puntuación total individual de >0,22) también fue mayor que entre los pacientes que recibieron metotrexato solo (Tabla 17).

También se demostró una mejoría significativa en la calidad de vida relacionada con la salud, con una mejoría significativa tanto en la puntuación de salud física (PHS) como en la puntuación de salud mental (MHS) del SF-36. Además, una proporción significativamente mayor de pacientes alcanzó MCID para estas puntuaciones (Tabla 17).

Tabla 17 Resultados de la función física y la calidad de vida en la semana 24 en el ensayo 1

Resultado†	Placebo+MTX	Rituximab+MTX (2 x 1000 mg)
Cambio medio en HAQ-DI	n=201 0.1	n=298 -0.4***
% HAQ-DI MCID	20%	51%
Cambio medio en FACIT-T	-0.5	-9.1***
Cambio medio en SF-36 PHS	n=197 0.9	n=294 5.8***
% SF-36 PHS MCID	13%	48%***
Cambio medio en SF-36 MHS	1.3	4.7**
% SF-36 MHS MCID	20%	38%*

† Resultado a las 24 semanas

Diferencia significativa con respecto al placebo en el momento primario: * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$

*** $p \leq 0.0001$

MCID HAQ-DI ≥ 0.22 , MCID SF-36 PHS > 5.42 , MCID SF-36 MHS > 6.33

Eficacia en pacientes seropositivos a autoanticuerpos (FR y/o anti-CCP)

Los pacientes seropositivos al factor reumatoide (FR) y/o antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP) tratados con Rituximab en combinación con metotrexato mostraron una respuesta mejorada en comparación con los pacientes negativos a ambos.

Los resultados de eficacia en los pacientes tratados con Rituximab se analizaron en función del estado de los autoanticuerpos antes de iniciar el tratamiento. En la semana 24, los pacientes seropositivos a RF y/o anti-CCP al inicio del tratamiento tenían una probabilidad significativamente mayor de alcanzar respuestas ACR20 y 50 en comparación con los pacientes seronegativos ($p=0,0312$ y $p=0,0096$) (Tabla 18). Estos hallazgos se repitieron en la semana 48, en la que la seropositividad a los autoanticuerpos también aumentó significativamente la

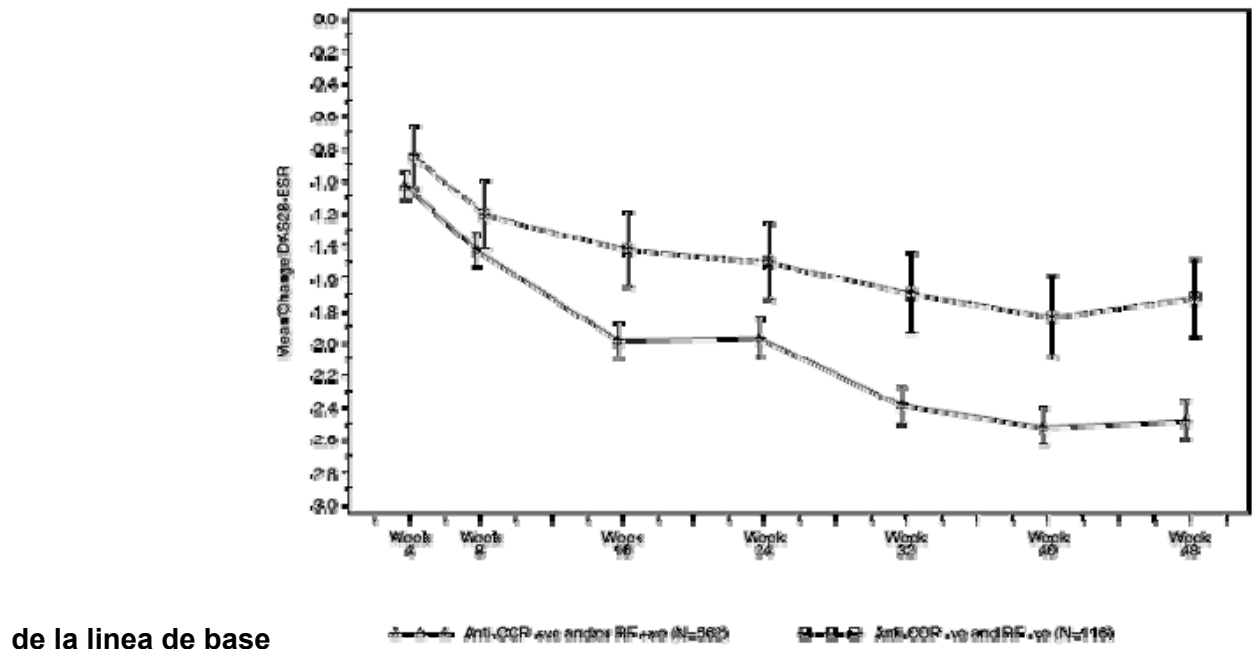
probabilidad de alcanzar ACR70. En la semana 48, los pacientes seropositivos tenían 2-3 veces más probabilidades de alcanzar respuestas ACR en comparación con los pacientes seronegativos. Los pacientes seropositivos también presentaron una disminución significativamente mayor de la DAS28-ESR en comparación con los pacientes seronegativos (Figura 1).

Tabla 18 Resumen de la eficacia por estado de autoanticuerpos de base

	Semana 24		Semana 48	
	Seropositivo (n=514)	Seronegativo (n=106)	Seropositivo (n=506)	Seronegativo (n=101)
ACR20 (%)	62.3*	50.9	71.1*	51.5
ACR50 (%)	32.7*	19.8	44.9**	22.8
ACR70 (%)	12.1	5.7	20.9*	6.9
Respuesta EULAR (%)	74.8*	62.9	84.3*	72.3
Cambio medio DAS28-ESR	-1.97**	-1.50	-2.48***	-1.72

Los niveles de significancia se definieron como * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.0001$.

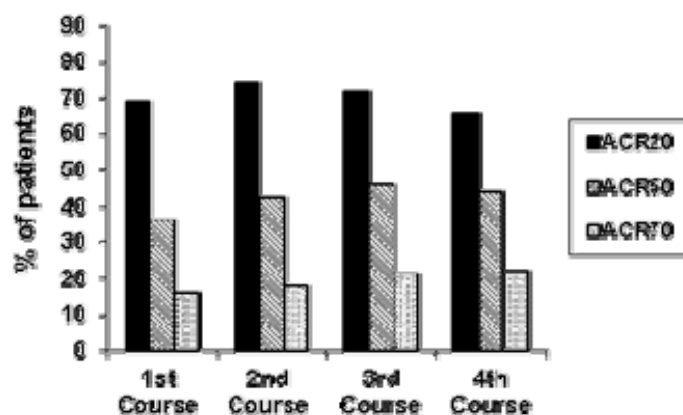
Figura 1: Cambio desde la línea de base de DAS28-ESR por el estado de autoanticuerpos



Eficacia a largo plazo con tratamiento de ciclos múltiples

El tratamiento con Rituximab en combinación con metotrexato durante múltiples ciclos produjo una mejoría sostenida de los signos y síntomas clínicos de la AR, según lo indicado por las respuestas ACR, DAS28-ESR y EULAR, que fue evidente en todas las poblaciones de pacientes estudiadas (Figura 2). Se observó una mejoría sostenida de la función física indicada por la puntuación HAQ-DI y la proporción de pacientes que alcanzaron la MCID para HAQ-DI.

Figura 2: Respuestas ACR durante 4 ciclos de tratamiento (24 semanas después de cada ciclo (dentro de un mismo paciente, dentro de una misma visita) en pacientes con una respuesta inadecuada a los inhibidores del TNF



(n=146)

Resultados de laboratorio clínico

Un total de 392/3095 (12,7%) pacientes con artritis reumatoide dieron positivo para ADA en estudios clínicos posteriores al tratamiento con Rituximab. La aparición de ADA no se asoció con un deterioro clínico ni con un mayor riesgo de reacciones a infusiones posteriores en la mayoría de los pacientes. La presencia de ADA puede asociarse a un empeoramiento de la infusión o a reacciones alérgicas tras la segunda infusión de los ciclos posteriores.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Rituximab en todos los subconjuntos de la población pediátrica con artritis autoinmune. Ver sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico.

Experiencia clínica en poliangeítis granulomatosa (GPA) y poliangeítis microscópica (MPA)

Adultos Inducción de la remisión

En el Estudio 1 de GPA/MPA, un total de 197 pacientes mayores de 15 años con GPA activa grave (75%) y poliangeítis microscópica (24%) fueron incluidos y tratados en un ensayo de comparador activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y de no inferioridad.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir ciclofosfamida oral diaria (2mg/kg/día) durante 3-6 meses o Rituximab (375 mg/m²) una vez por semana durante 4 semanas. Todos los pacientes del brazo de ciclofosfamida recibieron tratamiento de mantenimiento con azatioprina durante el seguimiento. Los pacientes de ambos brazos recibieron 1000 mg de metilprednisolona intravenosa (IV) en pulsos (u otro glucocorticoide de dosis equivalente) al día durante 1 a 3 días, seguida de prednisona oral (1 mg/kg/día, sin superar los 80 mg/día). La reducción progresiva de la prednisona debía completarse a los 6 meses del inicio del tratamiento del ensayo.

La medida de resultado primaria fue el logro de la remisión completa a los 6 meses, definida como una puntuación de actividad de vasculitis de Birmingham para la granulomatosis de Wegener (BVAS/WG) de 0, y fuera del tratamiento con glucocorticoides. El margen de no inferioridad preespecificado para la diferencia de tratamiento fue del 20%. El ensayo demostró la no inferioridad de Rituximab frente a ciclofosfamida para la remisión completa (RC) a los 6 meses (Tabla 19).

Se observó eficacia tanto en pacientes con enfermedad recién diagnosticada como en pacientes con enfermedad recidivante (Tabla 20).

Tabla 19 Porcentaje de pacientes adultos que alcanzaron la remisión completa a los 6 meses (población destinada al tratamiento*)

	Rituximab (n = 99)	Ciclofosfamida (n = 98)	Diferencia en el tratamiento (Rituximab - Ciclofosfamida)
Intervalo	63.6%	53.1%	10.6% 95.1% ^b IC (-3.2%, 24.3%) ^a

- IC = Intervalo de confianza

- * imputación del peor caso

^a Se demostró la no inferioridad, ya que el límite inferior (- 3,2%) era mayor que el margen predefinido (- 20%).

^b El nivel de confianza del 95,1% refleja un 0,001 alfa adicional para explicar un análisis de eficacia provisional.

Tabla 20 Remisión completa a los 6 meses por estado de la enfermedad

	Rituximab	Ciclofosfamida	Diferencia (IC 95%)
Todos los pacientes	n=99	n=98	
Recién diagnosticados	n=48	n=48	
Recurrentes	n=51	n=50	
Remisión completa			
Todos los pacientes	63.6%	53.1%	10.6% (-3.2, 24.3)

Recién diagnosticados	60.4%	64.6%	- 4.2% (- 23.6, 15.3)
Recurrentes	66.7%	42.0%	24.7% (5.8, 43.6)

La imputación de los peores casos se aplica a pacientes con datos faltantes

Remisión completa a los 12 y 18 meses

En el grupo de Rituximab, el 48% de los pacientes alcanzaron la RC a los 12 meses y el 39% a los 18 meses. En los pacientes tratados con ciclofosfamida (seguida de azatioprina para el mantenimiento de la remisión completa), el 39% de los pacientes alcanzaron la RC a los 12 meses, y el 33% de los pacientes alcanzaron la RC a los 18 meses. Del mes 12 al mes 18, se observaron 8 recaídas en el grupo de Rituximab en comparación con cuatro en el grupo de ciclofosfamida.

Evaluaciones de laboratorio

Un total de 23/99 (23%) pacientes tratados con Rituximab del ensayo de inducción de la remisión dieron positivo para ADA a los 18 meses. Ninguno de los 99 pacientes tratados con Rituximab dio positivo para ADA en el cribado. En el ensayo de inducción de la remisión no se observó ningún efecto negativo aparente de la presencia de ADA sobre la seguridad o la eficacia.

Tratamiento de mantenimiento en adultos

Un total de 117 pacientes (88 con GPA, 24 con MPA y 5 con vasculitis asociada a ANCA renal limitada) en remisión de la enfermedad fueron aleatorizados para recibir azatioprina (59 pacientes) o Rituximab (58 pacientes) en un estudio prospectivo, multicéntrico, controlado y abierto. Los pacientes incluidos tenían entre 21 y 75 años de edad y presentaban enfermedad recién diagnosticada o recidivante en remisión completa tras un tratamiento combinado con glucocorticoides y ciclofosfamida en pulsos. La mayoría de los pacientes eran ANCA-positivos en el momento del diagnóstico o durante el curso de su enfermedad; tenían vasculitis necrotizante de pequeño vaso confirmada histológicamente con un fenotipo clínico de GPA/MPA, o vasculitis renal limitada asociada a ANCA; o ambos.

El tratamiento de inducción de la remisión incluyó prednisona IV, administrada a discreción del investigador, precedida en algunos pacientes por pulsos de metilprednisolona, y ciclofosfamida en pulsos hasta que se alcanzó la remisión al cabo de 4 a 6 meses. En ese momento, y en el plazo máximo de 1 mes tras el último pulso de ciclofosfamida, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir Rituximab (dos infusiones IV de 500 mg separadas por dos semanas (el Día 1 y el Día 15) seguidas de 500 mg vía IV cada 6 meses durante 18 meses) o azatioprina (administrada por vía oral a una dosis de 2 mg/kg/día durante 12 meses, luego 1,5 mg/kg/día

durante 6 meses y finalmente 1 mg/kg/día durante 4 meses (interrupción del tratamiento tras estos 22 meses). El tratamiento con prednisona se redujo gradualmente y luego se mantuvo a una dosis baja (aproximadamente 5 mg al día) durante al menos 18 meses después de la aleatorización. La reducción de la dosis de prednisona y la decisión de interrumpir el tratamiento con prednisona después del mes 18 quedaron a discreción del investigador.

Todos los pacientes fueron seguidos hasta el mes 28 (10 o 6 meses, respectivamente, después de la última infusión de Rituximab o dosis de azatioprina). Todos los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a 250 por milímetro cúbico necesitaron profilaxis contra la neumonía por

Pneumocystis jirovecii.

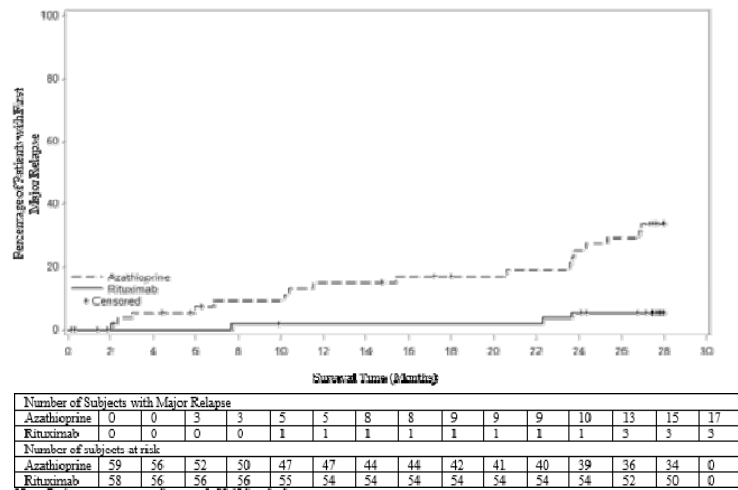
La medida de resultado primaria fue la tasa de recaída en el mes 28.

Resultados

En el mes 28, se produjeron recaídas graves (definidas por la reaparición de signos clínicos y/o de laboratorio de actividad de la vasculitis ([BVAS] > 0) que podían provocar un fallo o daño orgánico o poner en peligro la vida) en 3 pacientes (5%) del grupo de Rituximab y en 17 pacientes (29%) del grupo de azatioprina (p=0,0007). Se produjeron recaídas leves (sin peligro para la vida y sin daño orgánico importante) en 7 pacientes del grupo de Rituximab (12%) y en 8 pacientes del grupo de azatioprina (14%).

Las curvas de incidencia acumulada mostraron que el tiempo hasta la primera recaída importante era más largo en pacientes con Rituximab a partir del mes 2 y se mantuvo hasta el mes 28 (Figura 3).

Figura 3: Incidencia acumulada en el tiempo de la primera recaída



grave

Nota: Los pacientes fueron censurados al mes 28 si no tuvieron ningún evento.

Evaluaciones de laboratorio

Un total de 6/34 (18%) de pacientes tratados con Rituximab del ensayo clínico de terapia de mantenimiento desarrollaron ADA. No se observó ningún efecto negativo aparente de la presencia de ADA en la seguridad o la eficacia en el ensayo clínico de terapia de mantenimiento.

Población pediátrica

El estudio WA25615 (PePRS) fue un estudio multicéntrico, abierto, de un solo brazo y no controlado en 25 pacientes pediátricos (≥ 2 a < 18 años) con GPA o MPA grave y activa. La mediana de edad de los pacientes del estudio fue: 14 años (rango: 6-17 años) y la mayoría de los pacientes (20/25 [80%]) eran mujeres. Un total de 19 pacientes (76%) tenían GPA y 6 pacientes (24%) tenían MPA al inicio del estudio. Dieciocho pacientes (72%) tenían enfermedad recién diagnosticada al inicio del estudio (13 pacientes con GPA y 5 pacientes con MPA) y 7 pacientes tenían enfermedad recidivante (6 pacientes con GPA y 1 paciente con MPA).

El diseño del estudio consistía en una fase inicial de inducción de la remisión de 6 meses, con un seguimiento mínimo de 18 meses, hasta un máximo de 54 meses (4.5 años) en total. Los pacientes debían recibir un mínimo de 3 dosis de metilprednisolona IV (30 mg/kg/día, no más de 1 g/días) antes de la primera infusión de Rituximab IV. Si es clínicamente indicado, se pueden administrar dosis diarias adicionales (hasta tres) de metilprednisolona IV. El régimen de inducción de la remisión consistió en cuatro infusiones IV de Rituximab una vez por semana con una dosis de 375 mg/m² BSA, en los días 1, 8, 15 y 22 del estudio en combinación con prednisolona oral o prednisona a 1 mg/kg/día (máx. 60 mg/días) reducida a un mínimo de 0,2 mg/ kg/días (máx. 10 mg/día) en el mes 6. Después de la fase de inducción de remisión, los pacientes podrían, a discreción del investigador, recibir infusiones posteriores de Rituximab en o después del mes 6 para mantener la remisión del PVAS y controlar la actividad de la enfermedad (incluidas las enfermedades progresivas o el brote) o para lograr la primera remisión.

Todos los 25 pacientes completaron las cuatro infusiones IV una vez por semana durante la fase de inducción de remisión de 6 meses. Un total de 24 de 25 pacientes completaron al menos 18 meses de seguimiento.

Los objetivos de este estudio fueron evaluar la seguridad, los parámetros de PK y la eficacia de Rituximab en pacientes pediátricos con GPA y MPA (≥ 2 a < 18 años de edad). Los objetivos de eficacia del estudio fueron exploratorios y se evaluaron principalmente utilizando el Escala de Actividad de la Vasculitis Pediátrica (PVAS) (Tabla 21).

Dosis acumulada de glucocorticoides (IV y oral) en el mes 6:

Veinticuatro de los 25 pacientes (96%) del estudio WA25615 lograron reducir la dosis de glucocorticoides orales a 0,2 mg/kg/día (o a menos de 10 mg/día, lo que fuera menor) en el mes 6 o antes de esa fecha durante la reducción de la dosis de esteroides orales definida en el protocolo.

Se observó una disminución en la utilización global media de glucocorticoides orales desde la semana 1 (mediano = dosis equivalente a 45 mg de prednisona [IQR: 35 - 60]) hasta el mes 6 (medio = 7.5 mg [IQR: 4 - 10]), que se mantuvo posteriormente en el mes 12 (mediana = 5 mg [IQR: 2 - 10]) y el mes 18 (mediano = 5 miligramos [IQR: 1-5]).

Tratamiento de seguimiento

Durante el período total del estudio, los pacientes recibieron entre 4 y 28 infusiones de Rituximab (hasta 4,5 años [53,8 meses]). Los pacientes recibieron hasta 375 mg/m² x 4 de Rituximab, aproximadamente cada 6 meses a discreción del investigador. En total, 17 de 25 pacientes (68%) recibieron tratamiento adicional con Rituximab en o después del Mes 6 hasta el Cierre Común, 14 de estos 17 pacientes recibieron tratamiento adicional con Rituximab entre el Mes 6 y el Mes 18.

Tabla 21: Estudio WA25615 (PePRS) - Remisión de PVAS en los meses 1, 2, 4, 6, 12 y 18

Visita de estudio	Número de encuestados en remisión de PVAS* (tasa de respuesta [%]) n=25	95% IC ^α
Mes 1	0	0.0%, 13.7%
Mes 2	1 (4.0%)	0.1%, 20.4%
Mes 4	5 (20.0%)	6.8%, 40.7%
Mes 6	13 (52.0%)	31.3%, 72.2%
Mes 12	18 (72.0%)	50.6%, 87.9%
Mes 18	18 (72.0%)	50.6%, 87.9%

* PVAS de 0 y reducción de glucocorticoides a 0,2 mg/kg/día (o 10 mg/días, cualquiera que sea menor) en el momento de la evaluación.

^α los resultados de la eficacia son exploratorios y no se realizaron pruebas estadísticas oficiales para estos puntos finales

El tratamiento con rituximab (375 mg/m² x 4 infusiones) hasta el mes 6 fue idéntico para todos los pacientes. El tratamiento de seguimiento después del mes 6 estaba a la discreción del investigador.

Evaluaciones de laboratorio

Un total de 4/25 pacientes (16%) desarrollaron ADA durante el periodo total del estudio. Los datos limitados muestran que no se observó ninguna tendencia en las reacciones adversas notificadas en los pacientes positivos para ADA.

No hubo ninguna tendencia aparente o impacto negativo de la presencia de ADA en la seguridad o eficacia en los ensayos clínicos pediátricos de GPA y MPA.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Rituximab en población pediátrica < 2 años de edad en GPA o MPA grave y activa. Ver sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico.

Experiencia clínica en pénfigo vulgar

Estudio PV 1 (Estudio ML22196)

En este estudio aleatorizado, abierto, controlado y multicéntrico se evaluó la eficacia y seguridad de Rituximab en combinación con un tratamiento a corto plazo con dosis bajas de glucocorticoides (prednisona) en pacientes recién diagnosticados de pénfigo de moderado a grave (74 de pénfigo vulgar [PV] y 16 de pénfigo foliáceo [PF]). Los pacientes tenían entre 19 y 79 años de edad y no habían recibido tratamientos previos para el pénfigo. En la población de PV, 5 (13%) pacientes del grupo de Rituximab y 3 (8%) pacientes del grupo de prednisona estándar tenían enfermedad moderada y 33 (87%) pacientes del grupo de Rituximab y 33 (92%) pacientes del grupo de prednisona a dosis estándar tenían enfermedad grave según la gravedad de la enfermedad definida por los criterios de Harman.

Los pacientes fueron estratificados por gravedad de la enfermedad basal (moderada o severa) y randomizados 1:1 para recibir Rituximab y prednisona en dosis bajas o prednisona en dosis estándar. Los pacientes aleatorizados al grupo de Rituximab recibieron una infusión intravenosa inicial de 1000 mg de Rituximab en el Día del estudio 1 en combinación con 0,5 mg/kg/día de prednisona oral retardada durante 3 meses si tenían enfermedad moderada o 1 mg/ kg/días de predisposición oral retardada durante 6 meses en caso de enfermedad grave, y una segunda infusión intravénica de 1.000 mg en el día 15 del estudio. Se administraron infusiones de mantenimiento de Rituximab 500 mg a los meses 12 y 18. Los pacientes aleatorizados al grupo de dosis estándar de prednisona recibieron una dosis inicial de 1 mg/kg/día de prednisona oral retardada durante 12 meses si tenían una enfermedad moderada o 1.5 mg/ kg/días de prednisona oral retardada durante 18 meses si tienden a tener enfermedad grave. Los pacientes del grupo de Rituximab que recidivaron podrían recibir una infusión adicional de 1000 mg en combinación con una dosis reintroducida o escalada de prednisona. Las infusiones de mantenimiento y recaída se administraron no antes de 16 semanas después de la infusión anterior.

El objetivo principal del estudio fue la remisión completa (epitelización completa y ausencia de lesiones nuevas y/o establecidas) al mes 24 sin el uso de terapia con prednisona durante dos meses o más (CROff durante ≥ 2 meses).

PV Estudio 1 Resultados

El estudio mostró resultados estadísticamente significativos de Rituximab y prednisona de dosis bajas sobre prednisonas de dosis estándar en el logro de CROff ≥ 2 meses al mes 24 en pacientes PV (ver Tabla 22).

Tabla 22 Porcentaje de pacientes con PV que alcanzaron la remisión completa sin tratamiento con corticosteroides durante dos meses o más en el mes 24 (Población con intención de tratar - PV)

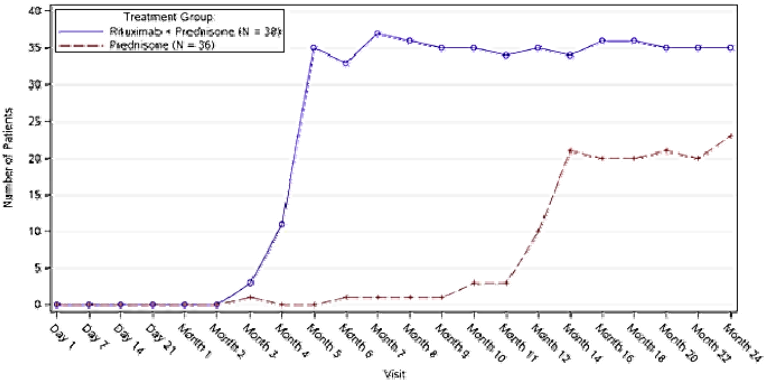
	Rituximab + Prednisona N=38	Prednisona N=36	p ^a	95% IC ^b
Número de encuestados (tasa de respuesta) [%]	34 (89.5%)	10 (27.8%)	<0.0001	61.7% (38.4, 76.5)

^aEl valor p procede de la prueba exacta de Fisher con corrección mid-p

^b 95% el intervalo de confianza es el intervalo de Newcombe corregido

El número de pacientes que recibieron Rituximab más prednisona en dosis bajas fuera de la terapia con prednisona o en la terapia mínima (dosis de prednisona de 10 mg o menos por día) en comparación con los pacientes en dosis estándar de prednisona durante el período de tratamiento de 24 meses demuestra un efecto esteroide ahorrador de Rituximab (Figura 4).

Figura 4: Número de pacientes que estaban fuera o en la terapia de corticosteroides mínima ($\leq 10\text{mg/día}$) a lo largo del tiempo



Evaluación de laboratorio retrospectiva post-hoc

Un total de 19/34 (56%) pacientes con PV, que fueron tratados con Rituximab, dieron positivo para anticuerpos ADA a los 18 meses. La relevancia clínica de la formación de ADA en pacientes con PV tratados con Rituximab no está clara.

Estudio PV 2 (Estudio WA29330)

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble simulación, de comparador activo, se evaluaron la eficacia y la seguridad de Rituximab en comparación con micofenolato mofetilo (MMF) en pacientes con PV de moderada a grave que recibían prednisona oral 60-120 mg/día o su equivalente (1,0-1,5 mg/kg/día) al inicio del estudio y se reducían gradualmente hasta alcanzar una dosis de 60 u 80 mg/día en el día 1. Los pacientes tenían un diagnóstico confirmado de PV en los 24 meses anteriores y evidencia de enfermedad de moderada a grave (definida como una puntuación total de actividad del pénfigo $\geq 15,5$ mg/día). Los pacientes tenían un diagnóstico confirmado de PV en los 24 meses anteriores y evidencia de enfermedad de moderada a grave (definida como una puntuación total de actividad del Índice de Área de Enfermedad del Pénfigo, PDAI, ≥ 15).

Ciento treinta y cinco pacientes fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con Rituximab 1000 mg administrado el Día 1, Día 15, Semana 24 y Semana 26 o MMF oral 2 g/día durante 52 semanas en combinación con 60 u 80 mg de prednisona oral con el objetivo de reducir a 0 mg/día de prednisona en la Semana 24.

El objetivo primario de eficacia de este estudio fue evaluar, a la semana 52, la efectividad de Rituximab en comparación con MMF para lograr una remisión completa sostenida definida como el logro de la curación de las lesiones sin nuevas lesiones activas (es decir, puntuación de actividad del PDAI de 0) mientras se tomaba 0 mg/día de prednisona o equivalente, y el mantenimiento de esta respuesta durante al menos 16 semanas consecutivas, durante el período de tratamiento de 52 semanas.

Resultados del estudio PV 2

El estudio demostró la superioridad de Rituximab sobre MMF en combinación con un ciclo de reducción progresiva de corticosteroides orales para lograr una RC sin corticosteroides ≥ 16 semanas en la semana 52 en pacientes con PV (tabla 23). La mayoría de los pacientes de la población mITT eran recién diagnosticados (74%) y el 26% de los pacientes tenían enfermedad establecida (duración de la enfermedad ≥ 6 meses y recibieron tratamiento previo para la PV).

Tabla 23 Porcentaje de pacientes PV que alcanzaron una remisión completa sostenida de la terapia con corticosteroides durante 16 semanas o más a la semana 52 (Población de intenciones de tratamiento modificada).

	Rituximab (N=62)	MMF (N=63)	Diferencia (95% IC)	p
Número de respondedores (tasa de respuesta [%])	25 (40.3%)	6 (9.5%)	30.80% (14.70%, 45.15%)	<0.0001
Pacientes recién diagnosticados	19 (39.6%)	4 (9.1%)		
Pacientes con enfermedad establecida	6 (42.9%)	2 (10.5%)		

MMF = Micofenolato mofetil. IC= Intervalo de confianza.

Pacientes recién diagnosticados = duración de la enfermedad < 6 meses o sin tratamiento previo para la

PV.

Pacientes con enfermedad establecida = duración de la enfermedad ≥ 6 meses y que recibieron tratamiento previo para la PV.

El test Cochran-Mantel-Haenszel se utiliza para el valor p.

El análisis de todos los parámetros secundarios (incluida la dosis acumulada de corticosteroides orales, el número total de focos de enfermedad y el cambio en la calidad de vida relacionada con la salud, medida por el Índice de Calidad de Vida de Dermatología) verificó los resultados estadísticamente significativos de Rituximab en comparación con MMF. Las pruebas de los puntos finales secundarios se controlaron para la multiplicidad.

Exposición a glucocorticoides

La dosis acumulada de corticosteroides orales fue significativamente inferior en los pacientes tratados con Rituximab. La mediana (mín, máx) de la dosis acumulada de prednisona en la semana 52 fue de 2775 mg (450, 22180) en el grupo de Rituximab en comparación con 4005 mg (900, 19920) en el grupo de MMF ($p=0,0005$).

Brote de enfermedad

El número total de brotes fue significativamente menor en los pacientes tratados con Rituximab en comparación con MMF (6 vs. 44, $p<0.0001$) y había menos pacientes que tenían al menos un brote (8,1% vs. 41.3%).

Evaluaciones de laboratorio

En la semana 52, un total de 20/63 (31,7%) (19 inducidos por el tratamiento y 1 potenciado por el tratamiento) pacientes con PV tratados con Rituximab dieron positivo para ADA. No hubo ningún impacto negativo aparente de la presencia de ADA en la seguridad o la eficacia en el estudio PV 2.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación): Linfoma no Hodgkin adulto

Basándose en un análisis farmacocinético de la población de 298 pacientes de LNH que recibieron una o varias infusiones de Rituximab como un solo agente o en combinación con la terapia con CHOP (las dosis de Rituximab aplicadas oscilaron entre 100 y 500 mg/m²), las estimaciones típicas de población de la depuración no específica (CL1), depuración específica, probablemente contribuida por las células B o la carga tumoral, y el volumen de distribución en el compartimento central (V1) fueron 0,14 L/día, 0,59 L/día y 2,7 L, respectivamente. La media estimada de la vida media de eliminación terminal de Rituximab fue de 22 días (intervalo, 6.1 a 52 días). El número de células CD19 positivas de base y el tamaño de las lesiones tumorales

medibles contribuyeron a una parte de la variabilidad del CL2 de Rituximab en los datos de 161 pacientes que recibieron 375 mg/m² como infusión intravenosa durante 4 dosis semanales. Los pacientes con mayor número de células CD19 positivas o lesiones tumorales tenían un mayor CL2. Sin embargo, un gran componente de variabilidad interindividual permaneció para CL2 después de la corrección para el número de células CD19 positivas y el tamaño de la lesión tumoral. V1 variado por área de superficie corporal (BSA) y terapia de CHOP. Esta variabilidad en V1 (27,1% y 19,0%) contribuida por el rango en BSA (1.53 a 2,32 m²) y la terapia concomitante de CHOP, respectivamente, fueron relativamente pequeñas. La edad, el sexo y el estado de desempeño de la OMS no afectaron a la farmacocinética de Rituximab. Este análisis sugiere que el ajuste de la dosis de Rituximab con ninguno de los covariatos probados no se espera que produzca una reducción significativa de su variabilidad farmacocinética.

Rituximab, administrado como infusión intravenosa a una dosis de 375 mg/m² a intervalos semanales de 4 dosis a 203 pacientes con NHL inocuo de Rituximab, produjo una C_{máx} media después de la cuarta infusión de 486 µg/mL (intervalo, 77.5 a 996.6 mcg/ml). Rituximab fue detectable en el suero de pacientes de 3 a 6 meses después de completar el último tratamiento.

Tras la administración de Rituximab a una dosis de 375 mg/m² en infusión intravenosa a intervalos semanales durante 8 dosis a 37 pacientes con LNH, la C_{máx} media aumentó con cada infusión sucesiva, pasando de una media de 243 µg/mL (intervalo, 16 - 582 µg/mL) tras la primera infusión a 550 µg/mL (intervalo, 171 - 1177 µg/mL) tras la octava infusión.

El perfil farmacocinético de Rituximab administrado en 6 infusiones de 375 mg/m² en combinación con 6 ciclos de quimioterapia CHOP fue similar al observado con Rituximab solo.

DLBCL/BL/BAL/BLL pediátrico

En el ensayo clínico que estudia la DLBCL/BL/BAL/BLL pediátrica, se estudió la PK en un subconjunto de 35 pacientes de 3 años de edad o más. La PK fue comparable entre los dos grupos de edad (≥3 a <12 años vs. ≥12 a <18 años). Después de dos infusiones de Rituximab IV de 375 mg/m² en cada uno de los dos ciclos de inducción (ciclo 1 y 2), seguidas de una infusión de Rituximab IV de 375 mg/m² en los ciclos 3 y 4 de consolidación, las concentraciones máximas fueron más altas después de la cuarta infusión (ciclo 2) con un promedio geométrico de 347 g/mL seguido de concentraciones mínimas máximas geométricas medias posteriores (ciclos 4: 247 g /mL). Con este régimen de dosis, se mantuvieron los niveles de trocha (medios geométricos: 41,8 µg/mL (ciclo 2 antes de la dosis; después de 1 ciclo), 67,7 µg / mL (ciclo 3 después de la dosificación) y 58,5 µg (mL) después de 2 ciclos. (pre-dosis Ciclo 4, después 3 ciclos). La mediana de la vida media de eliminación en pacientes pediátricos mayores de 3 años era de 26 días.

Las características PK de Rituximab en pacientes pediátricos con DLBCL/BL/BAL/BLL fueron similares a las observadas en pacientes adultos con LNH.

No se dispone de datos sobre la PK en el grupo de edad ≥ 6 meses a < 3 años, sin embargo, la predicción de la PK en la población apoya una exposición sistémica comparable (AUC , C_{trough}) en este grupo en comparación con ≥ 3 años (Tabla 24). El tamaño más pequeño del tumor basal está relacionado con una mayor exposición debido a la menor dependencia de tiempo, sin embargo, las exposiciones sistémicas afectadas por diferentes tamaños de tumor permanecen en el rango de exposición que era eficaz y tenía un perfil de seguridad aceptable.

Tabla 24: Parámetros PK previstos después del régimen de dosificación de Rituximab en DLBCL/BL/BAL/BLL pediátrico

Grupo de edad	≥ 6 meses a < 3 años	≥ 3 a < 12 años	≥ 12 a < 18 años
C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	47.5 (0.01-179)	51.4 (0.00-182)	44.1 (0.00-149)
AUC_{1-4} ciclos ($\mu\text{g}\cdot\text{día/mL}$)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Los resultados se presentan como mediano (min – max); ***C_{trough}*** es pre-dosis Ciclo 4.

Leucemia crónica linfocítica

Rituximab se administró en infusión intravenosa a una dosis de 375 mg/m^2 en el primer ciclo, aumentada a 500 mg/m^2 en cada ciclo durante 5 dosis en combinación con fludarabina y ciclofosfamida en pacientes con LLC. La $C_{\text{máx}}$ media ($N=15$) fue de $408 \mu\text{g/mL}$ (intervalo, 97 - $764 \mu\text{g/mL}$) tras la quinta infusión de 500 mg/m^2 y la semivida terminal media fue de 32 días (intervalo, 14 - 62 días).

Artritis reumatoide

Después de dos perfusiones intravenosas de Rituximab a una dosis de 1000 mg, a dos semanas de intervalo, la vida media de semidesintegración terminal fue de 20,8 días (intervalo de 8,58 a 35,9 días), la depuración sistémica media fue de $0,23 \text{ L/día}$ (intervalo de 0,091 a $0,67 \text{ L/día}$) y el volumen medio de distribución en estado estable fue de 4,6 l (rango, 1.7 a 7.51 L). El análisis farmacocinético de la población de los mismos datos dio valores medios similares para la depuración sistémica y la vida media, $0,26 \text{ L/día}$ y 20,4 días, respectivamente. El análisis farmacocinético de la población reveló que la ASB y el género eran las covariedades más significativas para explicar la variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos. Después del ajuste para la ASB, los sujetos masculinos tenían un mayor volumen de distribución y una eliminación más rápida que los individuos femeninos. Las diferencias farmacocinéticas relacionadas con el género no se consideran clínicamente relevantes y no se requiere ajuste de la dosis. No existen datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

La farmacocinética de Rituximab se evaluó después de dos dosis intravenosas (IV) de 500 mg y 1000 mg en los días 1 y 15 en cuatro estudios. En todos estos estudios, la farmacocinética de Rituximab fue proporcional a la dosis en el rango limitado de dosis estudiado. La C_{max} media de Rituximab en el suero después de la primera infusión varió de 157 a 171 µg/mL para 2 dosis de 500 mg y de 298 a 341 microgramos/ml para 2 dosis de 1000 mg. Después de la segunda infusión, la C_{máx} media varió entre 183 y 198 µg/mL para la dosis de 2 × 500 mg y varió de 355 a 404 µg / mL para 2 × 1000 mg. La mediana de la vida media de eliminación terminal varía de 15 a 16 días para el grupo de dosificación de 2 x 500 mg y de 17 a 21 días para los grupos de dosis de 2 × 1000 mg. La C_{max} media fue del 16% al 19% mayor después de la segunda infusión en comparación con la primera infusión para ambas dosis.

Se evaluó la farmacocinética de Rituximab tras dos dosis IV de 500 mg y 1.000 mg al repetir el tratamiento en el segundo ciclo. La C_{máx} media del Rituximab sérico tras la primera infusión fue de 170 a 175 µg/mL para la dosis de 2 x 500 mg y de 317 a 370 µg/mL para la dosis de 2 x 1000 mg. La C_{máx} tras la segunda infusión, fue de 207 µg/mL para la dosis de 2 x 500 mg y osciló entre 377 y 386 µg/mL para la dosis de 2 x 1000 mg. La semivida de eliminación terminal media tras la segunda infusión, después del segundo ciclo, fue de 19 días para la dosis de 2 x 500 mg y osciló entre 21 y 22 días para la dosis de 2 x 1000 mg. Los parámetros PK del Rituximab fueron comparables en los dos ciclos de tratamiento.

Los parámetros farmacocinéticos (PK) en la población de respuesta anti-TNF inadecuada, siguiendo el mismo régimen de dosificación (2 x 1000 mg, IV, 2 semanas de intervalo), fueron similares con una concentración sérica media máxima de 369 mg/mL y una vida media de semidesintegración terminal de 19,2 días.

Poliangeítis Granulomatosa (GPA) y poliangeítis microscópica (MPA)

Población adulta

Según el análisis farmacocinético poblacional de los datos de 97 pacientes con poliangeítis granulomatosa y poliangeítis microscópica que recibieron 375 mg/m² de Rituximab una vez a la semana durante cuatro dosis, la semivida de eliminación terminal media estimada fue de 23 días (intervalo, 9 a 49 días). El aclaramiento y el volumen de distribución medios de Rituximab fueron de 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 PK de Rituximab en estos pacientes parecen similares a los observados en pacientes con artritis reumatoide.

Población pediátrica

Basándose en el análisis farmacocinético de la población de 25 niños (6-17 años de edad) con GPA y MPA que recibieron 375 mg/m² de Rituximab una vez por semana durante cuatro dosis, la media estimada de la vida media de eliminación terminal fue de 22 días (range, 11 to 42 days). La clearance media de Rituximab y el volumen de distribución fueron de 0,221 L/día (intervalo, 0,0996 a 0,381 L /día) y 2,27 L (intervalo de 1,43 a 3,17 L) respectivamente. Las concentraciones máximas durante los primeros 180 días (C_{máx}), las concentraciones mínimas en el día 180 (C₁₈₀) y el área acumulada por debajo de la curva de 180 días (AUC₁₈₀) fueron (intervalo [mediano]) 382.8 (270.6-513.6) µg/mL, 0.9 (0-17.7) µg / mL y 9787 (4838-20446) microgramos / ml*día, respectivamente. Los parámetros PK de Rituximab en pacientes pediátricos con GPA o MPA fueron similares a los de adultos con GPO o MPP, teniendo en cuenta el efecto de BSA en el aclaramiento y el volumen de la distribución.

Pénfigo vulgar

Los parámetros PK en pacientes adultos con PV que recibieron Rituximab 1000 mg en los días 1, 15, 168 y 182 se resumen en la Tabla 25.

Tabla 25 Población PK en pacientes adultos PV del Estudio PV 2

Parámetro	Ciclo de infusión	
	1er ciclo de 1000 mg Día 1 y Día 15 N=67	2º ciclo de 1000 mg Día 168 y Día 182 N=67
Vida media del terminal (days) Mediana (Intervalo)	21.0 (9.3-36.2)	26.5 (16.4-42.8)
Aclaramiento (L/día) Media (Intervalo)	391 (159-1510)	247 (128-454)
Volumen Central de Distribución (L) Media (Intervalo)	3.52 (2.48-5.22)	3.52 (2.48-5.22)

Tras las dos primeras administraciones de Rituximab (los días 1 y 15, correspondientes al ciclo 1), los parámetros de FC de Rituximab en pacientes con PV fueron similares a los de pacientes con GPA/MPA y pacientes con AR. Tras las dos últimas administraciones (los días 168 y 182, correspondientes al ciclo 2), el aclaramiento de Rituximab disminuyó, mientras que el volumen central de distribución permaneció inalterado.

Datos preclínicos sobre seguridad

Rituximab ha demostrado ser altamente específico para el antígeno CD20 de los linfocitos B. Los estudios de toxicidad en monos cynomolgus no han mostrado otro efecto que la esperada depleción farmacológica de células B en sangre periférica y en tejido linfoide.

Se han realizado estudios de toxicidad para el desarrollo en monos cynomolgus a dosis de hasta 100 mg/kg (tratamiento en los días de gestación 20-50) y no han revelado indicios de toxicidad para el feto debida al Rituximab. Sin embargo, se observó una depleción farmacológica dependiente de la dosis de células B en los órganos linfoides de los fetos, que persistió posnatalmente y se acompañó de una disminución del nivel de IgG en los animales recién nacidos afectados. Los recuentos de células B volvieron a la normalidad en estos animales a los 6 meses del nacimiento y no comprometieron la reacción a la inmunización.

No se han realizado pruebas estándar para investigar la mutagenicidad, ya que tales pruebas no son relevantes para esta molécula. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para establecer el potencial carcinogénico del Rituximab.

No se han realizado estudios específicos para determinar los efectos del Rituximab sobre la fertilidad. En estudios de toxicidad general en monos cynomolgus no se observaron efectos nocivos sobre los órganos reproductores en machos o hembras.

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

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Rituximab se proporciona en frascos estériles, sin conservantes, no pirógenos, de uso único.

Utilice una aguja estéril y una jeringa para preparar Zytux.

Extraiga asépticamente la cantidad necesaria de Zytux y diluya hasta una concentración calculada de 1 a 4 mg/mL de Rituximab en una bolsa de infusión que contenga solución inyectable estéril de cloruro sódico al 9 mg/mL (0,9%) libre de pirógenos o D-Glucosa al 5% en agua. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa para evitar la formación de espuma. Debe tenerse cuidado para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. Dado que el medicamento no contiene ningún conservante antimicrobiano ni agentes bacteriostáticos, debe observarse una técnica aséptica. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de su administración.

Cualquier producto medicinal no utilizado o residuo debe ser eliminado de conformidad con los requisitos locales.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2025/07/17

