

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ACELLBIA® (Rituximab)
Forma farmacéutica:	Solución concentrada para infusión IV
Fortaleza:	10 mg/mL
Presentación:	Estuche por 2 bulbos de vidrio incoloro con 10 mL cada uno. Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 50 mL
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	BIOCAD S.A.C., San Petersburgo, Federación de Rusia
Fabricante del producto terminado ciudad, país:	BIOCAD S.A.C., San Petersburgo, Federación de Rusia Edificio de Producción 2 Ingrediente farmacéutico Producto terminado
Número de Registro Sanitario:	B-20-051-L01
Fecha de inscripción:	25 de junio de 2020
Composición:	Cada mL contiene: Rituximab 10,0 mg Fabricante
Referencia de calidad del producto Terminado:	Fabricante
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

ACELLBIA está indicado en adultos para las siguientes indicaciones:

Linfoma no Hodgkin (LNH)

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

ACELLBIA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular que responden a la terapia de inducción.

ACELLBIA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular en estadios III-IV quimiorresistentes o en segunda o posterior recaída tras la quimioterapia.

ACELLBIA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivo en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida,

doxorubicina, vincristina, prednisolona)

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

Leucemia linfocítica crónica (LLC)

ACELLBIA en combinación con quimioterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC no tratada previamente y LLC recidivante/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

ACELLBIA en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluidas 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.

Granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica

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

ACELLBIA, en combinación con glucocorticoides, está indicado para la inducción de remisión en pacientes pediátricos (de ≥ 2 a < 18 años) con GPA activa grave (de Wegener) y PAM.

Pénfigo vulgar

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

Contraindicaciones:

Contraindicaciones de uso en el linfoma no Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica

Hipersensibilidad al principio activo o a las proteínas murinas, o a cualquiera de los demás excipientes.

Infecciones activas graves (ver *Advertencias especiales y precauciones de uso*)

Pacientes en estado de inmunodepresión grave.

Contraindicaciones de uso en artritis reumatoide, granulomatosis con poliangéitis, poliangéitis microscópica y pénfigo vulgar

Hipersensibilidad al principio activo o a las proteínas murinas, o a cualquiera de los demás excipientes.

Infecciones activas graves (ver *Advertencias especiales y precauciones de uso*).

Pacientes en estado de inmunodepresión grave.

Insuficiencia cardíaca grave (New York Heart Association Clase IV) o enfermedad cardíaca grave no controlada (ver *Advertencias especiales y precauciones de uso*).

Precauciones:

Ver *Advertencias especiales y precauciones de uso*.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deben registrarse claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Todos los pacientes tratados con ACELLBIA para la artritis reumatoide, GPA, MAP o pénfigo vulgar deben recibir la Tarjeta de Alerta al Paciente con cada perfusión. La Tarjeta de Alerta contiene información de seguridad importante para los pacientes en relación con el posible aumento del riesgo de infecciones, incluida la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Se han notificado casos muy raros de LMP mortal tras el uso de rituximab. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier síntoma o signo neurológico nuevo o en empeoramiento que pueda sugerir LMP. Si se sospecha de LMP, debe suspenderse la administración posterior hasta que se haya excluido la LMP. 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 LMP. Debe considerarse la consulta con un neurólogo según esté clínicamente indicado.

En caso de duda, debe considerarse la posibilidad de realizar una evaluación adicional, que incluya una resonancia magnética, preferiblemente con contraste, 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, la dosificación de ACELLBIA debe interrumpirse de forma permanente.

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 de ACELLBIA pueden conducir a una estabilización similar o a un mejor resultado.

Linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la infusión

ACELLBIA se asocia a reacciones relacionadas con la infusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas puede ser clínicamente indistinguible de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

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

Durante el uso poscomercialización de la formulación intravenosa de rituximab se han notificado reacciones graves relacionadas con la infusión con desenlace fatal, con un momento de inicio que oscila entre 30 minutos y 2 horas después de la primera infusión intravenosa de rituximab. Se caracterizaron por eventos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y signos de síndrome de lisis tumoral además de fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas.

El síndrome de liberación grave de citocinas 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 del lactato deshidrogenasa (LDH) y puede asociarse con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede ir acompañada de fenómenos como infiltración intersticial pulmonar o edema, visibles en una radiografía de tórax. El síndrome se

manifiesta con frecuencia una o dos horas después de iniciar 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. A los pacientes que desarrollen un síndrome de liberación de citoquinas grave se les debe interrumpir la perfusión inmediatamente 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 vigilados estrechamente hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o descartado.

El tratamiento posterior de los pacientes tras la resolución completa de los signos y síntomas rara vez ha dado lugar a la repetición del síndrome de liberación de citoquinas grave.

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 tratarse con extrema precaución. Estos pacientes deben ser vigilados estrechamente durante toda 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), véase la sección 4.8. Estos síntomas suelen ser reversibles con la interrupción de la infusión de rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, suero salino intravenoso o broncodilatadores y glucocorticoides si es necesario. Véase más arriba el síndrome de liberación de citoquinas para 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 reacciones de hipersensibilidad verdaderas 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 ACELLBIA. 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 la hipersensibilidad se han notificado con menos frecuencia que las atribuidas a la liberación de citocinas.

Otras reacciones notificadas en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda.

Dado que puede producirse hipotensión durante el tratamiento con ACELLBIA, debe considerarse la posibilidad de suspender los medicamentos antihipertensivos 12 horas antes de la administración de ACELLBIA infusión.

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 cardioprotóxica deben ser vigilados estrechamente.

Toxicidad hematológica

Aunque ACELLBIA no es mielosupresor en monoterapia, debe tenerse precaución al considerar el tratamiento de pacientes con neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ y/o recuento 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 un trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una presunta función reducida de la médula ósea sin inducir mielotoxicidad.

Durante el tratamiento con ACELLBIA deben realizarse regularmente hemogramas, incluyendo recuentos de neutrófilos y plaquetas®.

Infecciones

Pueden producirse infecciones graves, incluso mortales, durante el tratamiento con ACELLBIA. ACELLBIA no debe administrarse a pacientes con una infección activa grave (por ejemplo, tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas).

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de ACELLBIA en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con enfermedades subyacentes, que pueden predisponer aún más a los pacientes a infecciones graves.

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B en sujetos que recibieron rituximab, incluyendo hepatitis fulminante con desenlace fatal. La mayoría de estos sujetos 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. El cribado del virus de la hepatitis B (VHB) debe realizarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con ACELLBIA. Como mínimo, debe incluir el estado de HBsAg y el estado de HBcAb. Éstos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con ACELLBIA. Los pacientes con serología positiva para la hepatitis B (ya sea HBsAg o HBcAb) deben consultar a expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser controlados y tratados siguiendo las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

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

Se han notificado casos de meningoencefalitis por enterovirus, incluidos casos mortales, tras el uso de rituximab.

Pruebas serológicas falsamente negativas en infecciones

Debido al riesgo de resultados serológicos falsamente negativos en infecciones, se deben considerar herramientas diagnósticas alternativas en pacientes que presenten síntomas indicativos de enfermedades infecciosas raras, como el virus del Nilo Occidental y la neuroborreliosis.

Vacunación

La seguridad de la inmunización con vacunas víricas vivas tras ACELLBIA no se ha estudiado en pacientes con LNH y LLC y no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos. Los pacientes tratados con ACELLBIA pueden recibir vacunas no vivas, sin embargo, con las vacunas no vivas las tasas de respuesta pueden verse reducidas. En un estudio no aleatorizado, los pacientes con LNH de bajo grado recidivante que recibieron monoterapia con rituximab, en comparación con los controles sanos no tratados, presentaron una tasa de respuesta inferior a la vacunación con antígeno memoria del tétano (16 % frente a 81 %) y neoantígeno de Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4 % frente a 76 % cuando se evaluó el aumento >2 veces del 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 estudios clínicos.

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

Reacciones cutáneas

Con rituximab 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 evento de este tipo con una presunta relación con ACELLBIA, el tratamiento debe interrumpirse definitivamente.

Población pediátrica

Solo se dispone de datos limitados en pacientes menores de 3 años.

Artritis reumatoide, granulomatosis con poliangéitis (GPA) y poliangéitis microscópica (PAM) y pénfigo vulgar

Poblaciones con artritis reumatoide sin tratamiento previo con metotrexato (MTX)

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

Reacciones relacionadas con la infusión

ACELLBIA se asocia a reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos.

Se han notificado RRI graves con desenlace mortal en pacientes con artritis reumatoide en el entorno posterior a la comercialización. En la artritis reumatoide, la mayoría de los eventos relacionados con la infusión notificados en los estudios clínicos fueron de gravedad leve a moderada. Los síntomas más frecuentes fueron reacciones alérgicas como dolor de cabeza, prurito, irritación de garganta, enrojecimiento, erupción cutánea, urticaria, hipertensión y pirexia. La proporción de pacientes que experimentaron alguna reacción relacionada con la infusión fue mayor tras la primera infusión que tras la segunda infusión de cualquier ciclo de tratamiento. La incidencia de RRI disminuyó con los cursos posteriores (véase la sección 4.8). Las reacciones notificadas fueron generalmente reversibles con una reducción de la velocidad o la interrupción de la infusión de rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, suero salino intravenoso o broncodilatadores y glucocorticoides en caso necesario. Vigilar estrechamente a los pacientes con afecciones cardíacas preexistentes y a los que hayan experimentado reacciones adversas cardiopulmonares previas. Dependiendo de la gravedad de la RRI y de las intervenciones necesarias, suspender temporal o permanentemente el rituximab. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse con una reducción del 50 % de la tasa (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas desaparecen por completo.

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 ACELLBIA.

No existen datos sobre la seguridad de ACELLBIA 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 ACELLBIA y vigilar estrechamente a los pacientes durante la administración. Dado que puede producirse hipotensión durante el tratamiento con ACELLBIA, debe considerarse la posibilidad de suspender los medicamentos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de ACELLBIA.

Las RRI de los pacientes con GPA, PAM y pénfigo vulgar fueron coherentes a las observadas en los pacientes con artritis reumatoide en los estudios clínicos y en el entorno postcomercialización.

Trastornos cardíacos

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

Infecciones

Basado en el mecanismo de acción de ACELLBIA 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 ACELLBIA. Durante el tratamiento con rituximab pueden producirse infecciones graves, incluso mortales. ACELLBIA 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 ACELLBIA en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con enfermedades subyacentes, que pueden 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 ACELLBIA.

Pacientes que refieren signos y síntomas de infección tras ACELLBIA deben ser rápidamente evaluados y tratados adecuadamente. Antes de administrar un nuevo tratamiento con ACELLBIA los pacientes deben ser reevaluados para detectar cualquier riesgo potencial de infecciones.

Se han notificado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) mortal tras el uso de rituximab para el tratamiento de la artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES) y la vasculitis.

Se han reportado casos de meningoencefalitis por enterovirus, incluidas muertes, tras el uso de rituximab.

Pruebas serológicas con resultados falsos negativos en infecciones

Debido al riesgo de resultados falsos negativos en pruebas serológicas de infecciones, se deben considerar herramientas de diagnóstico alternativas en pacientes que presenten síntomas indicativos de enfermedades infecciosas poco frecuentes, como el virus del Nilo Occidental y la neuroborreliosis.

Infecciones por hepatitis B

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluso con desenlace mortal, en pacientes con artritis reumatoide, GPA y PAM que recibían rituximab.

El cribado del virus de la hepatitis B (VHB) debe realizarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con ACELLBIA. Como mínimo, debe incluir el estado de HBsAg y el estado de HBcAb.

Éstos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con ACELLBIA. Los pacientes con serología positiva para la hepatitis B (ya sea HBsAg o HBcAb) deben consultar a expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser controlados y tratados siguiendo las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Neutropenia tardía

Se necesita medir los neutrófilos en sangre antes de cada tratamiento con ACELLBIA y regularmente hasta 6 meses después de la interrupción del tratamiento, y cuando aparezcan signos o síntomas de infección.

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 evento de este tipo con una presunta relación con ACELLBIA, el tratamiento debe interrumpirse definitivamente.

Vacunación

Los médicos deben revisar el estado de vacunación del paciente y los pacientes deben, si es posible, ponerse al día con todas las vacunas de acuerdo con las directrices de la inmunización actuales antes de iniciar la terapia con ACELLBIA. La vacunación debe completarse al menos 4 semanas antes de la primera administración de ACELLBIA.

La seguridad de la inmunización con vacunas víricas vivas después de ACELLBIA no ha sido estudiada. Por lo tanto, no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con ACELLBIA o con una depleción periférica de células B.

Los pacientes tratados con ACELLBIA pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, las tasas de respuesta a las vacunas no vivas pueden verse reducidas. En un estudio aleatorizado, los pacientes con artritis reumatoide tratados con rituximab y metotrexato presentaron tasas de respuesta comparables al antígeno memoria del tétano (39 % frente a 42 %), tasas de respuesta 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 del rituximab en comparación con los pacientes que sólo recibieron metotrexato. En caso de necesitar vacunas no vivas durante el tratamiento con ACELLBIA deben completarse al menos 4 semanas antes de comenzar el siguiente tratamiento con ACELLBIA.

En la experiencia global de la repetición del tratamiento con rituximab durante un año en la artritis reumatoide, las proporciones de pacientes con títulos positivos de anticuerpos frente a *S. pneumoniae*, gripe, parotitis, rubéola, varicela y el toxoide tetánico fueron en general similares a las proporciones al inicio.

Uso concomitante/secuencial de otros FAME en la artritis reumatoide

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

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

Enfermedades malignas

Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidad. Sin embargo, los datos disponibles no parecen sugerir un aumento del riesgo de malignidad. No obstante, no se puede excluir en este momento la posibilidad de que el uso de rituximab en indicaciones autoinmunitarias contribuya al desarrollo de tumores sólidos más allá del riesgo de malignidad ya asociado con la enfermedad autoinmune subyacente.

Excipientes

Este medicamento contiene 1,8 mmol (o 41,3 mg) de sodio por vial de 10 mL y 8,9 mmol (o 205,8 mg) e sodio por vial de 50 mL, lo que equivale al 2,1 % (para el vial de 10 mL) y al 10,3 % (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 en linfoma no Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica

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 estudios clínicos y de la vigilancia posterior a la comercialización. 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 RRI, 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 siguientes infusiones y es inferior al 1 % tras ocho dosis de rituximab.

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

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

- RRI (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral),
- Infecciones.
- Eventos cardiovasculares.
- Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen la reactivación de la hepatitis B y la LMP

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con rituximab solo o en combinación con quimioterapia se resumen en la Tabla 3. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de severidad 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 título "desconocido".

Tabla 1. RAM notificadas en estudios clínicos o durante la vigilancia poscomercialización en pacientes con LNH y LLC tratados con rituximab en monoterapia/de mantenimiento o en combinación con quimioterapia.

Clase de Órgano del Sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas, infecciones víricas, +bronquitis	sepsis, +neumonía, +infección febril, +herpes zoster, +infección de las vías respiratorias, fúngica infecciones, infecciones de etiología desconocida, +bronquitis aguda, +sinusitis, hepatitis B1		infección vírica grave ² Pneumocystis jirovecii	LMP	meningoencefalitis por enterovirus ^{2,3}
Trastornos del sistema cardiovascular y linfático	neutropenia, leucopenia, +febril neutropenia, +trombocitopenia	anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	trastornos de la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		aumento transitorio de los niveles séricos de IgM ⁴	neutropenia tardía ⁴
Trastornos del sistema inmunitario	Reacciones relacionadas con la perfusión ⁵ , angioedema	hipersensibilidad		anafilaxia	síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas ⁵ , enfermedad del suero	trombocitopenia reversible aguda relacionada con la perfusión ⁵
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hiperglucemia, disminución de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
Trastornos psiquiátricos			depresión, nerviosismo,			
Trastornos del sistema nervioso		parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareos, ansiedad	disgeusia		neuropatía periférica, parálisis del nervio facial ⁶	neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos ⁶
Trastornos oculares		trastorno del lagrimeo, conjuntivitis			pérdida de visión grave ⁶	

Clase de Órgano del Sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos del oído y del laberinto		tinnitus, dolor de oído			
Trastornos cardíacos		+miocardio Infarto ^{5 y 7} , arritmia, + fibrilación auricular, taquicardia, +trastorno cardíaco	insuficiencia ventricular izquierda, +taquicardia Supraven- tricular, + taquicardia ventricular, +angina, + isquemia miocárdica, bradicardia	trastornos cardíacos graves ^{5 y 7}	insuficiencia cardíaca ⁵ y 7
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			vasculitis (predominante mente cutánea), vasculitis leucocitoclástica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo ⁵ , enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de la tos, rinitis	asma, bronquiolitis obliterante, trastorno pulmonar, hipoxia	enfermedad pulmonar intersticial ⁸	insuficiencia respiratoria ⁵ ,
Trastornos gastrointestinal es	náuseas	vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	agrandamiento abdominal		perforación gastrointestinal ⁸
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito, erupción cutánea, +alopecia	urticaria, sudoración, sudores nocturnos, +trastornos cutáneos			reacciones cutáneas ampollosas graves, síndrome de Stevens- Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell) ⁸

Clase de Órgano del Sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia desconocida
Trastorno musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello,				
Trastornos renales y urinarios					insuficiencia renal ⁵	
Desordenes generales y condiciones del lugar de administración	fiebre, escalofríos, astenia, cefalea	dolor tumoral, enrojecimiento, malestar general, síndrome catarral, ⁺ fatiga, ⁺ escalofríos, ⁺ Fallo multiórgano ⁵	dolor en el lugar de perfusión			
Investigaciones	disminución de los niveles de IgG					

Para cada término, el recuento de frecuencias se basó en reacciones de todos los grados (de leves a severas), excepto para los términos marcados con "+", en los que el recuento de frecuencias se basó únicamente en reacciones severas (\geq grado 3 de los criterios comunes de toxicidad del NCI). Sólo se informa de la frecuencia más alta observada en los estudios.

¹ Incluye reactivación e infecciones primarias; frecuencia basada en el régimen R-FC en LLC recidivante/refractaria.

² Ver también la sección sobre infección.

³ Observado durante el seguimiento poscomercialización.

⁴ Ver también la sección Reacciones adversas hematológicas más adelante.

⁵ Ver también la sección Reacciones relacionadas con la perfusión. En raras ocasiones se han registrado casos mortales.

⁶ Signos y síntomas de neuropatía craneal. Ocurrió en distintos momentos hasta varios meses después de finalizar el tratamiento con rituximab.

⁷ Observados principalmente en pacientes con afección cardíaca previa y/o quimioterapia cardiotóxica y se asociaron sobre todo a reacciones relacionadas con la perfusión.

⁸ Incluye casos mortales.

Los siguientes términos se han notificado como eventos adversos durante los estudios clínicos, sin embargo, se notificaron con una incidencia similar o inferior en los grupos de rituximab en comparación con los grupos de control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección del tracto urinario, alteración sensorial, pirexia.

Se notificaron signos y síntomas sugestivos de una reacción relacionada con la infusión en más del 50 % de los pacientes de los estudios clínicos, y se observaron predominantemente durante la primera infusión, normalmente en las primeras una o dos horas. Estos síntomas comprendían principalmente fiebre, escalofríos y temblor. Otros síntomas incluyeron enrojecimiento, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/erupción cutánea, fatiga, dolor de cabeza, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y signos 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 cardiaca congestiva o trastornos cardiacos graves (insuficiencia cardiaca, 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 infusiones posteriores y es <1 % de los pacientes en el octavo ciclo de tratamiento con rituximab (que contiene).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

El rituximab induce la depleción de células B en aproximadamente el 70-80 % de los pacientes, pero se asoció a una disminución de las inmunoglobulinas séricas sólo en una minoría de pacientes.

Las infecciones localizadas por candida, así como el Herpes zoster, se notificaron con una mayor incidencia en el grupo de rituximab en los estudios aleatorizados. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4 % de los pacientes tratados con rituximab en monoterapia. Se observaron frecuencias más altas de infecciones en general, incluidas infecciones de grado 3 o 4, durante el tratamiento de mantenimiento con rituximab hasta los 2 años en comparación con la observación. No se registró toxicidad acumulativa en términos de infecciones durante un periodo de tratamiento de 2 años. Además, se han notificado otras infecciones víricas graves nuevas, reactivadas o exacerbadas, algunas de ellas mortales, con el 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 víricas graves son las causadas por los virus del herpes (citomegalovirus, virus de la varicela zóster y virus del herpes simple), el virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)), enterovirus (meningoencefalitis) y el virus de la hepatitis C. En los estudios clínicos también se han notificado casos de LMP mortal que se produjeron tras la progresión de la enfermedad y el tratamiento repetido. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de ellos en pacientes que recibían rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica. En pacientes con LLC recidivante/refractaria, la incidencia de infección por hepatitis B de grado 3/4 (reactivación e infección primaria) fue del 2 % en R-FC frente al 0 % FC. Se ha observado progresión del sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a rituximab con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos se produjeron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran seropositivos.

Reacciones adversas hematológicas

En estudios clínicos con monoterapia de rituximab administrada durante 4 semanas, se produjeron anomalías hematológicas en una minoría de pacientes y, por lo general, fueron leves y reversibles. Se notificó neutropenia grave (grado 3/4) en el 4,2 %, anemia en el 1,1 % y trombocitopenia en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con rituximab durante un máximo de 2 años, se notificó una mayor incidencia de leucopenia (5 % frente a 2 %, grado 3/4) y neutropenia (10 % frente a 4 %, grado 3/4) en comparación con la observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (<1 %, grado 3/4) y no fue diferente entre los grupos de tratamiento. Durante el curso del tratamiento en los estudios con rituximab en combinación con quimioterapia, leucopenia de grado 3/4 (R-CHOP 88 % frente a CHOP 79 %, R-FC 23 % frente a FC 12 %), neutropenia (R-CVP 24 % frente a CVP 14 %; R-CHOP 97 % frente a CHOP 88 %, R-FC 30 % frente a FC 19 % en LLC no tratada previamente), pancitopenia (R-FC 3 % frente a FC 1 % en LLC no tratada previamente) se notificaron generalmente con frecuencias más altas en comparación con la quimioterapia sola. Sin embargo, la mayor incidencia de neutropenia en los pacientes tratados con rituximab y quimioterapia no se asoció a una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con los pacientes tratados sólo con quimioterapia. Los estudios en LLC no tratada previamente y en recaída/refractaria han establecido que hasta en el 25 % de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia fue prolongada (definida como el recuento de neutrófilos que permanece por debajo de $1 \times 10^9/L$ entre el día 24 y el 42 después de la última dosis) o se produjo

con un inicio tardío (definido como el recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/L$ más tarde de los 42 días después de la última dosis en pacientes sin neutropenia prolongada previa o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento con rituximab más FC. No se observaron diferencias en la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía que se produjeron más de cuatro semanas después de la última infusión de rituximab. En el estudio de primera línea de LLC, los pacientes en estadio C de Binet experimentaron más eventos adversos en el grupo de R-FC en comparación con el grupo de FC (R-FC 83 % frente a FC 71 %). En el estudio de LLC recidivante/refractaria se notificó trombocitopenia de grado 3/4 en el 11 % de los pacientes del grupo R-FC, frente al 9 % de los pacientes del grupo FC.

En estudios de rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström, se han observado aumentos transitorios de los niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento, que pueden asociarse a hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM suele volver al menos al nivel basal al cabo de 4 meses.

Reacciones adversas cardiovasculares

Durante los estudios clínicos con rituximab en monoterapia se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8 % de los pacientes, siendo la hipotensión y la hipertensión los eventos notificados con mayor frecuencia. 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 eventos cardíacos como eventos 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 enfermedades respiratorias y cardiovasculares preexistentes. No se observaron diferencias entre el grupo R-CHOP y CHOP en la incidencia de otros eventos 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 desenlace fatal.

Trastornos 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 la incidencia de otros eventos tromboembólicos. Por el contrario, tres pacientes (1,5 %) sufrieron eventos cerebrovasculares en el grupo CHOP, todos ellos durante el periodo de seguimiento. En la LLC, la incidencia global de trastornos de grado 3 o 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 (SLPR). Los signos y síntomas incluían alteraciones visuales, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión

asociada. El diagnóstico de PRES/SLPR debe confirmarse mediante pruebas de imagen cerebral. Los casos notificados presentaban factores de riesgo reconocidos de PRES/SLPR, incluida la enfermedad subyacente de los pacientes, hipertensión, tratamiento inmunosupresor y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales

Se ha observado perforación gastrointestinal en algunos casos con resultado de muerte en pacientes que reciben rituximab para el tratamiento del linfoma no Hodgkin. En la mayoría de estos casos, el rituximab se administró con quimioterapia.

Niveles de IgG

En el estudio 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, el nivel medio 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 a lo largo del periodo de tratamiento de 2 años, mientras que disminuyó en el grupo de observación (36 % después de 2 años).

Se ha observado un pequeño número de casos espontáneos y en la literatura de hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con rituximab, en algunos casos graves y que requieren terapia de sustitución de inmunoglobulina a largo plazo. Se desconoce las consecuencias de la depleción prolongada de células B 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).

Linfadenopatía generalizada

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

Tratamiento repetido

El porcentaje de pacientes que notificaron RAM tras el tratamiento repetido con ciclos adicionales de rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que notificaron RAM tras la exposición inicial (cualquier grado y RAM de grado 3/4).

Subpoblaciones de pacientes - terapia combinada con rituximab

Pacientes de edad avanzada (≥65 años).

La incidencia de eventos 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 pacientes pediátricos con DLBCL/BL/BAL/BLL

Resumen del perfil de seguridad

Se realizó un estudio multicéntrico, abierto y aleatorizado de quimioterapia Lymphome Malin B (LMB) con o sin rituximab en pacientes pediátricos (de ≥ 6 meses a < 18 años) con DLBCL/BL/BAL/BLL en estadio avanzado previamente no tratado y positivo para CD20. Un total de 309 pacientes pediátricos recibieron rituximab y fueron incluidos en la población de análisis de seguridad. Los pacientes pediátricos aleatorizados al grupo de quimioterapia LMB con rituximab, o inscritos en la parte del estudio de un solo grupo, recibieron rituximab a una dosis de 375 mg/m^2 de ASC y recibieron un total de seis infusiones IV de rituximab (dos durante cada uno de los dos cursos de inducción y una durante cada uno de los dos cursos de consolidación del esquema LMB). El perfil de seguridad de rituximab en pacientes pediátricos (de ≥ 6 meses a < 18 años) con DLBCL/BL/BAL/BLL en estadio avanzado previamente no tratado y positivo para CD20 fue generalmente consistente en tipo, naturaleza y gravedad con el perfil de seguridad conocido en pacientes adultos con NHL y CLL. La adición de rituximab a la quimioterapia resultó en un aumento del riesgo de algunos eventos, incluyendo infecciones (incluida la sepsis), en comparación con la quimioterapia sola.

Experiencia en la artritis reumatoide

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad de rituximab en la artritis reumatoide se basa en datos de pacientes procedentes de estudios clínicos y de la vigilancia posterior a la 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 estudios 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 recogida durante la experiencia postcomercialización refleja el perfil de reacciones adversas esperado según lo observado en los estudios clínicos de rituximab.

Los pacientes recibieron $2 \times 1000 \text{ mg}$ de rituximab separados por un intervalo de dos semanas además de metotrexato ($10\text{-}25 \text{ mg/semana}$). 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 frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, los eventos adversos se presentan por orden de gravedad decreciente.

Las reacciones adversas más frecuentes consideradas debidas a la recepción de rituximab fueron las RRI. La incidencia global de RRI en los estudios clínicos fue del 23 % con la primera infusión y disminuyó con las infusiones posteriores. Las RRI graves fueron poco frecuentes (0,5 % de los pacientes) y se observaron predominantemente durante el curso inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de AR con rituximab, durante la experiencia postcomercialización se han notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y reacción similar a la enfermedad del suero.

Tabla 2. Resumen de reacciones adversas a medicamentos notificadas en estudios clínicos o durante la vigilancia postcomercialización en pacientes con artritis reumatoide que reciben rituximab.

Clase de Órgano del Sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones	infección del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario	bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, pie de atleta			LMP, reactivación de la hepatitis B	infección vírica grave ¹ , meningoencefalitis por enterovirus ²
Trastornos del sistema cardiovascular y linfático		Neutropenia ³		neutropenia tardía ³	reacción similar a la enfermedad del suero	
Trastornos del sistema inmunitario	⁵ Reacciones relacionadas		⁵ reacciones			

Clase de Órgano del Sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia desconocida
Desordenes generales y Condiciones del Lugar de administración	con la perfusión reacciones adversas (hipertensión, náuseas, erupción cutánea, pirexia, prurito, urticaria, irritación de garganta, sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)		relacionadas con la perfusión (edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxia, reacción anafilactoide)			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia				

Trastornos psiquiátricos		depresión, ansiedad				
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	parestesia, migraña, mareo, ciática				
Trastornos cardíacos				angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio	palpitaciones auriculares	
Trastornos gastrointestinales		dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, ulceración bucal, dolor abdominal superior				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		alopecia			necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson ⁷	

Clase de Órgano del Sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia desconocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		artralgia / dolor musculoesquelético, artrosis, bursitis				
Investigaciones	disminución de los niveles de IgM ⁶	disminución de los niveles de IgG ⁶				

¹ Véase también la sección sobre infecciones.

² Observado durante el seguimiento post-comercialización.

³ Categoría de frecuencia derivada de valores de laboratorio recogidos como parte de la monitorización rutinaria de laboratorio en estudios clínicos.

⁴ Categoría de frecuencia derivada de datos posteriores a la comercialización.

⁵ Reacciones que se produzcan durante o en las 24 horas siguientes a la perfusión. Véase también Reacciones relacionadas con la perfusión más abajo. Pueden producirse RRI como resultado de hipersensibilidad y/o del mecanismo de acción.

⁶ Incluye las observaciones recogidas como parte del seguimiento rutinario de laboratorio.

⁷ Incluye casos mortales

Cursos 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 RRI (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 RRI. Entre los 3189 pacientes tratados con rituximab, 1135 (36 %) experimentaron al menos una RRI, 733/3189 (23 %) de los pacientes experimentaron una RRI tras la primera infusión de la primera exposición a rituximab. La incidencia de RRI disminuyó con las infusiones posteriores. En los estudios clínicos, menos del 1 % (17/3189) de los pacientes experimentaron una RRI grave. No se produjeron RRI de grado 4 de CTC ni muertes debidas a RRI en los estudios clínicos. La proporción de eventos de CTC de grado 3 y de RRI que condujeron a la retirada disminuyó por curso y fueron raros a partir del curso 3. La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las RRI.

Se han notificado RRI graves con desenlace fatal en el entorno postcomercialización.

En un estudio diseñado para evaluar la seguridad de una infusión más rápida de rituximab en pacientes con artritis reumatoide, se permitió que los pacientes con AR activan de moderada a grave que no experimentaron una RRI grave durante o en las 24 horas siguientes a su primera infusión estudiada recibieran una infusión intravenosa de rituximab de 2 horas. Se excluyó a los pacientes con antecedentes de reacción grave a la infusión de un tratamiento biológico para la AR. La incidencia, los tipos y la gravedad de las RRI coincidieron con los observados históricamente. No se observaron RRI graves.

Infecciones

La tasa global de infecciones notificada en estudios clínicos fue de aproximadamente 94 por cada 100 años-paciente en los pacientes tratados con rituximab. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y consistieron sobre todo en infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones del tracto urinario. 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 estudios clínicos se han notificado infecciones del tracto respiratorio inferior (incluida neumonía), con una incidencia similar en los grupos de rituximab en comparación con los grupos de control.

En el contexto postcomercialización, se han reportado infecciones virales graves en pacientes con AR tratados con rituximab.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva con desenlace fatal tras el uso de rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Esto incluye la artritis reumatoide y las enfermedades autoinmunes fuera de lo indicado, 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 (SLPR). Los signos y síntomas incluían alteraciones visuales, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES/SLPR debe confirmarse mediante pruebas de imagen

cerebral. Los casos notificados presentaban factores de riesgo reconocidos de PRES/SLPR, incluida 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. Puede producirse neutropenia varios meses después de la administración de rituximab.

En los periodos controlados de los estudios clínicos con placebo, el 0,94 % (13/1382) de los pacientes tratados con rituximab y el 0,27 % (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave.

Raramente se han notificado eventos neutropénicos, incluyendo neutropenia grave de aparición tardía y persistente en el entorno postcomercialización, algunos de los cuales se asociaron a infecciones mortales.

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.

Anomalías de laboratorio

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgG o IgM inferiores al 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 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.

Experiencia en granulomatosis con poliangéitis (GPA) y poliangéitis microscópica (PAM)

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

En el Estudio 1 de GPA/PAM, 99 pacientes adultos fueron tratados con rituximab (375 mg/m², una vez a la semana durante 4 semanas) y glucocorticoides para la inducción de la remisión de GPA y PAM.

Todas las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 5 se produjeron con una incidencia ≥ 5 % en el grupo de rituximab y con una frecuencia superior a la del grupo de comparación.

Tabla 3. Reacciones adversas ocurridas a los 6 meses en ≥ 5 % de los pacientes adultos que recibieron rituximab en el Estudio 1 de GPA/PAM (Rituximab n = 99, con una frecuencia superior a la del grupo de comparación) o durante el seguimiento postcomercialización

Clase del sistema orgánico según MedDRA Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	
Infección urinaria	7 %
Bronquitis	5 %
Herpes zóster	5 %
Nasofaringitis	5 %
Infección viral grave ¹	desconocida
Meningoencefalitis por enterovirus ^{1,2}	desconocida
Trastornos del sistema cardiovascular y linfático	
Trombocitopenia	7 %
Trastornos del sistema inmunitario	
Síndrome de liberación de citoquinas	5 %

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Hiperpotasemia	5 %
Clase del sistema orgánico según MedDRA Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos psiquiátricos	
Insomnio	14 %
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos	10 %
Temblor	10 %
Trastornos vasculares	
Hipertensión	12 %
Enrojecimiento	5 %
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	12 %
Disnea	11 %
Epistaxis	11 %
Congestión nasal	6 %
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	18 %
Dispepsia	6 %
Estreñimiento	5 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Acné	7 %
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Espasmos musculares	18 %
Artralgia	15 %
Dolor de espalda	10 %
Debilidad muscular	5 %
Dolor musculoesquelético	5 %
Dolor en las extremidades	5 %
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Edema periférico	16 %
Investigaciones	
Disminución de la hemoglobina	6 %

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

En el Estudio 2 de GPA/PAM, un total de 57 pacientes con GPA activa grave y PAM fueron tratados con rituximab para el mantenimiento de la remisión.

Tabla 4. Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 5 % de los pacientes adultos que recibieron rituximab en el Estudio 2 de GPA/PAM (Rituximab n=57) con una frecuencia superior a la del grupo de comparación o durante el seguimiento postcomercialización

Clase del sistema orgánico según MedDRA Evento adverso	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	
Bronquitis	14 %
Rinitis	5 %

Clase del sistema orgánico según MedDRA Evento adverso	Frecuencia
---	-------------------

Infección viral grave ^{1,2}	desconocida
Meningoencefalitis por enterovirus ¹	Desconocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Disnea	9 %
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	7 %
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Pirexia	9 %
Enfermedad similar a la gripe	5 %
Edema periférico	5 %
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	
Reacciones relacionadas con la infusión ³	12 %

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

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las relacionadas con la infusión y las infecciones.

Seguimiento a largo plazo (Estudio 3 de GPA/PAM)

En un estudio observacional de seguridad a largo plazo, 97 pacientes con GPA/PAM 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 global fue coherente con el perfil de seguridad bien establecido de rituximab en AR y GPA/PAM y no se notificaron nuevas reacciones adversas.

Población pediátrica

Se realizó un estudio abierto de un solo grupo en 25 pacientes pediátricos con GPA o PAM activa grave. El periodo global del estudio consistió en una fase de inducción a 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 25 pacientes recibieron tratamiento adicional con rituximab). Se permitió el tratamiento concomitante con otra terapia inmunosupresora.

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

Durante el periodo global del estudio, el perfil de seguridad de rituximab fue coherente con el comunicado durante la fase de inducción de la remisión.

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas Reacciones relacionadas con la infusión

En el estudio 1 GPA/PAM (estudio de inducción de la remisión en adultos), las RRI se definieron como cualquier evento adverso que se produjera en las 24 horas siguientes a una infusión y que los investigadores de la población de seguridad consideraran relacionado con la infusión. De los 99 pacientes tratados con rituximab, 12 (12 %) experimentaron al menos una RRI. Todas las RRI eran de grado 1 o 2 de CTC. Las RRI más comunes incluyeron síndrome de liberación de

citoquinas, enrojecimiento, irritación de garganta y temblor. El rituximab se administró en combinación con glucocorticoides intravenosos, lo que puede reducir la incidencia y gravedad de estos eventos.

En el estudio 2 de GPA/PAM (estudio de mantenimiento en adultos), 7/57 (12 %) pacientes del grupo de rituximab experimentaron al menos una reacción relacionada con la infusión. La incidencia de síntomas de RRI fue mayor durante o después de la primera infusión (9 %) y disminuyó con las infusiones posteriores (<4 %). Todos los síntomas de RRI fueron leves o moderados y la mayoría de ellos se notificaron en los Clases de órgano del sistema de Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos y Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

En el estudio clínico en pacientes pediátricos con GPA o PAM, las RRI notificadas se observaron predominantemente con la primera perfusión (8 pacientes [32%]), y luego disminuyeron con el tiempo con el número de perfusiones de rituximab (20% con la segunda perfusión, 12% con la tercera perfusión y 8% con la cuarta perfusión). Los síntomas de RRI más frecuentes notificados durante la fase de inducción de la remisión fueron: cefalea, erupción cutánea, rinorrea y pirexia (8%, para cada síntoma). Los síntomas observados de RRI fueron similares a los conocidos en pacientes adultos con GPA o PAM tratados con rituximab. La mayoría de las RRI fueron de grado 1 y grado 2, hubo dos RRI de grado 3 no graves y no se notificó ninguna RRI de grado 4 o 5. Se notificó una RRI grave de Grado 2 (edema generalizado que se resolvió con el tratamiento) en un paciente.

Infecciones

En el estudio 1 de GPA/PAM, la tasa global de infección fue de aproximadamente 237 por cada 100 años-paciente (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 urinarias. La tasa de infecciones graves fue de aproximadamente 25 por cada 100 años-paciente. La infección grave notificada con mayor frecuencia en el grupo de rituximab fue la neumonía, con una frecuencia del 4 %.

En el estudio 2 de GPA/PAM, 30/57 (53 %) pacientes del grupo de rituximab experimentaron infecciones. La incidencia de infecciones de todos los grados fue similar entre los grupos. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas. Las infecciones más frecuentes en el grupo de rituximab fueron infecciones del tracto respiratorio superior, gastroenteritis, infecciones del tracto urinario 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 una bronquitis leve o moderada.

En el estudio clínico en pacientes pediátricos con GPA grave activa y PAM, el 91% de las infecciones notificadas eran no graves y el 90% eran de leves a moderados.

Las infecciones más comunes en la fase general fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (ITRI) (48%), gripe (24%), conjuntivitis (20%), nasofaringitis (20%), infecciones del tracto respiratorio inferior (16%), sinusitis (16%), infecciones urinarias virales (16%), infección de oído (12%), gastroenteritis (12%), faringitis (12%), infección urinaria (12%). Se notificaron infecciones graves en 7 pacientes (28%), que incluyeron: gripe (2 pacientes [8%]) e infección del tracto respiratorio inferior (2 pacientes [8%]) como los eventos notificados con mayor frecuencia.

En el entorno postcomercialización, se han notificado infecciones víricas graves en pacientes con GPA/PAM tratados con rituximab.

Enfermedades malignas

En el estudio 1 GPA/PAM, la incidencia de neoplasia maligna en pacientes tratados con rituximab en el estudio clínico de GPA y PAM fue de 2,00 por 100 años-paciente en la fecha de cierre común del estudio (cuando el último paciente había completado el periodo de seguimiento). Sobre la base de las ratios de incidencia estandarizados, la incidencia de neoplasias malignas parece ser

similar a la notificada previamente en pacientes con vasculitis asociada con anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA).

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

Reacciones adversas cardiovasculares

En el estudio 1 GPA/PAM, se produjeron eventos cardíacos a una tasa de aproximadamente 273 por 100 años-paciente (IC del 95 %: 149-470) en el criterio de valoración principal a los 6 meses. La tasa de eventos cardíacos graves fue de 2,1 por 100 años-paciente (IC 95 %: 3-15). Los eventos notificados con mayor frecuencia fueron taquicardia (4 %) y fibrilación auricular (3 %).

Eventos neurológicos

Se han descrito casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) en afecciones autoinmunes. Los signos y síntomas incluían alteraciones visuales, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES/SLPR debe confirmarse mediante pruebas de imagen cerebral. Los casos notificados presentaban factores de riesgo reconocidos de PRES/SLPR, incluida la enfermedad subyacente de los pacientes, hipertensión, tratamiento inmunosupresor y/o quimioterapia

Reactivación de la hepatitis B

Se ha notificado un pequeño número de casos de reactivación de la hepatitis B, algunos de ellos con desenlace fatal, en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica que recibieron rituximab en el entorno postcomercialización.

Hipogammaglobulinemia

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad) en adultos y niños con GPA y PAM tratados con rituximab.

En el Estudio 1 de GPA/PAM, 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 después del desarrollo de niveles bajos de IgA, IgG o IgM.

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

En el estudio 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 se pueden extraer conclusiones firmes sobre si la disminución prolongada de IgG e IgM llevó a un aumento del riesgo de infecciones graves en estos pacientes. Se desconocen las consecuencias de la depleción de células B a largo plazo en pacientes pediátricos.

Neutropenia

En el estudio 1 GPA/PAM, 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 de CTC o superior. La neutropenia no se asoció con un aumento observado de infecciones graves en los pacientes tratados con rituximab.

En el estudio 2 de GPA/PAM, 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 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.

Experiencia con el pénfigo vulgar

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

El perfil de seguridad de rituximab en combinación con glucocorticoides a dosis bajas y de corta duración 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 a 38 pacientes con pénfigo vulgar (PV) asignados aleatoriamente al grupo de rituximab (Estudio 1 de PV). Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de rituximab recibieron una dosis IV inicial de 1.000 mg el día 1 del estudio y una segunda dosis IV de 1.000 mg el día 15 del estudio. Se administraron dosis de mantenimiento de 500 mg IV en los meses 12 y 18. Los pacientes podrían recibir 1000 mg IV en el momento de la recaída.

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

El perfil de seguridad de rituximab en PV fue coherente con el perfil de seguridad establecido en otras indicaciones autoinmunes aprobadas.

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

Las reacciones adversas de los Estudios 1 y 2 de PV se presentan en la Tabla 7. En el estudio 1 de PV, las RAM se definieron como eventos 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 de dosis estándar de prednisona hasta el mes 24. En el estudio 1 no se retiró ningún paciente debido a reacciones adversas. En el estudio 2 de PV, las RAM se definieron como eventos adversos ocurridos en $\geq 5\%$ de los pacientes del grupo de rituximab y evaluados como relacionados.

Tabla 5 Reacciones adversas en pacientes con pénfigo vulgar tratados con rituximab en el estudio 1 de PV (hasta el mes 24) y en el estudio 2 de PV (hasta la semana 52), o durante el seguimiento postcomercialización

Clase de Órgano del Sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	Infección por el virus del herpes Herpes zoster Herpes oral Conjuntivitis Nasofaringitis Candidiasis oral Infección del tracto urinario	Infección vírica grave ^{1,2} Meningoencefalitis por enterovirus ¹
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Papiloma cutáneo	
Trastornos psiquiátricos	Trastorno depresivo persistente	Depresión grave Irritabilidad	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos	
Trastornos cardiacos		Taquicardia	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal superior	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Prurito Urticaria Trastornos cutáneos	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos		Dolor musculoesquelético Artralgia Dolor de espalda	
Desordenes generales y condiciones del lugar de administración		Fatiga Astenia Pirexia	
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Reacciones relacionadas con la perfusión ³		

¹ Observado durante el seguimiento post-comercialización.

² Ver también la sección sobre infecciones.

³ Las reacciones relacionadas con la perfusión para el estudio 1 de PV incluyeron síntomas recogidos en la siguiente visita programada después de cada perfusión, y eventos adversos ocurridos el día de la perfusión o un día después de la misma. Los síntomas/términos preferidos más frecuentes de reacciones relacionadas con la perfusión para el estudio 1 de PV incluyeron cefaleas, escalofríos, hipertensión arterial, náuseas, astenia y dolor.

Los síntomas/términos preferidos más frecuentes de reacciones relacionadas con la perfusión para el estudio 2 de PV

fueron disnea, eritema, hiperhidrosis, sofoco/enrojecimiento, hipotensión/baja tensión arterial y erupción cutánea/sarpullido pruriginoso.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la perfusión

En el estudio 1 de PV, las reacciones relacionadas con la perfusión fueron frecuentes (58%). Casi todas las reacciones relacionadas con la perfusión fueron de leves a moderadas. La proporción de pacientes que experimentaron una reacción relacionada con la perfusión fue del 29% (11 pacientes), 40% (15 pacientes), 13% (5 pacientes) y 10% (4 pacientes) tras la primera, segunda, tercera y cuarta perfusión, respectivamente. No se retiró el tratamiento a ningún paciente debido a reacciones relacionadas con la perfusión. Los síntomas de las reacciones relacionadas con la perfusión fueron similares en tipo y severidad a los observados en pacientes con AR y GPA/PAM. En el estudio PV 2, las RRI se produjeron principalmente en la primera perfusión y la frecuencia de RRI disminuyó con las perfusiones posteriores: El 17,9%, 4,5%, 3% y 3% de los pacientes experimentaron RRI en la primera, segunda, tercera y cuarta perfusión, respectivamente. En 11/15 pacientes que experimentaron al menos una RRI, las RRI fueron de grado 1 o 2. En 4/15 pacientes se notificaron RRI de grado ≥ 3 que obligaron a interrumpir el tratamiento con rituximab; tres de los cuatro pacientes experimentaron RRI graves (potencialmente mortales). Se produjeron RRI graves en la primera (2 pacientes) o segunda (1 paciente) perfusión y se resolvieron con tratamiento sintomático.

Infecciones

En el estudio 1 de PV, 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 2 de PV, 42 pacientes (62,7%) del grupo de rituximab experimentaron infecciones. Las infecciones más frecuentes en el grupo de rituximab fueron infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, candidiasis oral e infección del tracto urinario. Seis pacientes (9%) del grupo de rituximab sufrieron infecciones graves.

En el entorno postcomercialización, se han notificado infecciones víricas graves en pacientes con PV tratados con rituximab.

Anomalías de laboratorio

En el Estudio 2 de PV, en el grupo de rituximab, se observaron muy comúnmente disminuciones transitorias en el recuento de linfocitos, impulsadas por disminuciones en las poblaciones de células T periféricas, así como una disminución transitoria en el nivel de fósforo después de la

perfusión. Estos se consideraron inducidos por la perfusión premedicación de metilprednisolona IV.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento. Esto permite un seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de notificación.

Posología y modo de administración:

ACELLBIA debe administrarse bajo la estrecha supervisión de un profesional sanitario con experiencia, y en un entorno en el que se disponga inmediatamente de medios de reanimación completos.

Premedicación y medicamentos de profilaxis

Antes de cada administración de ACELLBIA debe administrarse siempre una premedicación consistente en un antipirético y un antihistamínico, por ejemplo, paracetamol y difenhidramina.

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

En pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin, se debe administrar premedicación con paracetamol y antihistamínico H1 (= difenhidramina o equivalente) de 30 a 60 minutos antes del inicio de la infusión de ACELLBIA. Además, se debe administrar prednisona según lo indicado en la Tabla 6.

Se recomienda la profilaxis con una hidratación adecuada y la administración de uricostáticos 48 horas antes del inicio del tratamiento en pacientes con LLC para reducir el riesgo de síndrome de lisis tumoral. Para los pacientes con LLC cuyos recuentos de linfocitos sean $> 25 \times 10^9/L$ se recomienda administrar prednisona/prednisolona 100 mg por vía intravenosa poco antes de la infusión con ACELLBIA para disminuir la tasa y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

En pacientes con artritis reumatoide, GPA, PAM o o pénfigo vulgar la premedicación con 100 mg de metilprednisolona intravenosa debe completarse 30 minutos antes de cada administración de ACELLBIA para disminuir la incidencia y gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión (RRI).

En pacientes adultos con GPA o PAM, se recomienda administrar metilprednisolona por vía intravenosa durante 1 a 3 días a una dosis de 1000 mg al día antes de la primera infusión de ACELLBIA (la última dosis de metilprednisolona puede administrarse el mismo día que la primera infusión de ACELLBIA). A continuación, se administrará prednisona oral 1 mg/kg/día (sin superar los 80 mg/día, y se reducirá lo más rápidamente posible en función de las necesidades clínicas) durante y después del tratamiento de inducción de 4 semanas con ACELLBIA.

Se recomienda la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) en pacientes adultos con GPA/PAM o PV durante y después de la administración de ACELLBIA según proceda de acuerdo con las directrices locales de práctica clínica.

Población pediátrica

En pacientes pediátricos con GPA o PAM, antes de la primera infusión IV de ACELLBIA, se debe administrar metilprednisolona IV durante tres dosis diarias de 30 mg/kg/día (sin exceder 1 g/día) para tratar los síntomas graves de vasculitis. Se pueden administrar hasta tres dosis diarias adicionales de metilprednisolona IV de 30 mg/kg antes de la primera infusión de ACELLBIA.

Tras completar la administración de metilprednisolona IV, los pacientes deben recibir prednisona oral 1 mg/kg/día (sin exceder 60 mg/día) y disminuirla lo más rápidamente posible según la necesidad clínica.

Se recomienda profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) para los pacientes pediátricos con GPA o PAM durante y después del tratamiento con ACELLBIA, según corresponda.

Posología

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

Linfoma no Hodgkin Linfoma no Hodgkin folicular Terapia combinada

La dosis recomendada de ACELLBIA 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.

ACELLBIA 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 ACELLBIA utilizada como tratamiento de mantenimiento para pacientes con linfoma folicular no tratado previamente que hayan respondido al tratamiento de inducción es: 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 perfusiones en total).

- Linfoma folicular recidivante/refractario

La dosis recomendada de ACELLBIA utilizada como tratamiento de mantenimiento para pacientes con linfoma folicular en recaída/refractario que han respondido al tratamiento de inducción es: 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 período máximo de dos años (8 perfusiones en total).

Monoterapia

- Linfoma folicular recidivante/refractario

La dosis recomendada de ACELLBIA utilizada como tratamiento de inducción en pacientes adultos con linfoma folicular en estadios III-IV quimiorresistentes o en segunda o posterior recaída tras quimioterapia es: 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

Para el tratamiento repetido con ACELLBIA en monoterapia en pacientes que han respondido a un tratamiento previo con rituximab en monoterapia para el linfoma folicular recidivante/refractario, la dosis recomendada es la siguiente: 375 mg/m² de superficie corporal, administrados como infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes en adultos

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

Ajustes de la dosis durante el tratamiento

No se recomienda reducir la dosis de ACELLBIA. Cuando ACELLBIA se administra en combinación con quimioterapia, deben aplicarse las reducciones de dosis estándar para los medicamentos quimioterapéuticos.

Leucemia linfocítica crónica

La dosis recomendada de ACELLBIA 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 posterior durante 6 ciclos en total. La quimioterapia debe administrarse después de ACELLBIA infusión.

Artritis reumatoide

Los pacientes tratados con ACELLBIA deben recibir la Tarjeta de Alerta al Paciente con cada perfusión.

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

La necesidad de nuevos cursos debe evaluarse 24 semanas después del curso anterior. El tratamiento repetido debe administrarse en ese momento si persiste la actividad residual de la enfermedad; de lo contrario, el retratamiento debe retrasarse hasta que vuelva la actividad de la enfermedad.

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 atentamente en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico en este periodo de tiempo.

Granulomatosis con poliangéitis (GPA) y poliangéitis microscópica (PAM)

Los pacientes tratados con ACELLBIA deben recibir la Tarjeta de Alerta al Paciente con cada perfusión.

Inducción de la remisión en adultos

La dosis recomendada de ACELLBIA para el tratamiento de inducción de la remisión en pacientes adultos con GPA y PAM es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión intravenosa una vez por semana durante 4 semanas (cuatro perfusiones en total).

Tratamiento de mantenimiento en adultos

Tras la inducción de la remisión con ACELLBIA, el tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con GPA y PAM debe iniciarse no antes de 16 semanas después del último tratamiento con ACELLBIA.

Tras la inducción de la remisión con otros inmunosupresores de tratamiento estándar, el tratamiento de mantenimiento con ACELLBIA debe iniciarse durante el periodo de 4 semanas que sigue a la remisión de la enfermedad.

ACELLBIA debe administrarse en dos perfusiones intravenosas de 500 mg separadas por dos semanas, seguidas de una infusión intravenosa de 500 mg cada 6 meses a partir de entonces.

Los pacientes deben recibir ACELLBIA durante al menos 24 meses después de alcanzar la remisión (ausencia de signos y síntomas clínicos). Para los pacientes con mayor riesgo de recaída, los médicos deben considerar una duración más prolongada del tratamiento de mantenimiento con ACELLBIA, hasta 5 años.

Pénfigo vulgar

Los pacientes tratados con ACELLBIA deben recibir la Tarjeta de Alerta del paciente con cada perfusión.

La dosis recomendada de ACELLBIA para el tratamiento del pénfigo vulgar es de 1.000 mg administrados en perfusión intravenosa, seguidos dos semanas más tarde por una segunda perfusión intravenosa de 1.000 mg en combinación con una pauta decreciente de glucocorticoides.

Tratamiento de mantenimiento

Debe administrarse una perfusión de mantenimiento de 500 mg IV en los meses 12 y 18, y luego cada 6 meses, si es necesario, en función de la evaluación clínica.

Tratamiento de las recaídas

En caso de recaída, los pacientes pueden recibir 1000 mg IV. El profesional sanitario también debe considerar la reanudación o el aumento de la dosis de glucocorticoides para un paciente en función de la evaluación clínica.

Las perfusiones posteriores pueden administrarse no antes de 16 semanas tras la perfusión anterior.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Linfoma no Hodgkin

En pacientes pediátricos de ≥ 6 meses a < 18 años de edad con LDCB/BL/BAL/BLL en estadio avanzado CD20 positivo no tratados previamente, ACELLBIA debe utilizarse en combinación con quimioterapia sistémica Lymphome Malin B (LMB). La dosis recomendada de ACELLBIA es de 375 mg/m^2 de ASC, administrados en perfusión intravenosa. No se requieren ajustes de la dosis de ACELLBIA, salvo por ASC.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ACELLBIA en pacientes pediátricos ≥ 6 meses a < 18 años de edad en indicaciones distintas a DLBCL/BL/BAL/BLL en estadio avanzado CD20 positivo no tratado previamente. Sólo se dispone de datos limitados para pacientes menores de 3 años. Para más información.

ACELLBIA no debe utilizarse en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta < 6 meses de edad con linfoma difuso de células B grandes CD20 positivo.

Tabla 6. Posología de administración de ACELLBIA en pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin

Ciclo	Día del tratamiento	Datos detallados de administración
Prefase (COP)	Sin administración de ACELLBIA	-
Curso de iniciación 1 (COPDAM1)	Día -2 (correspondiente al día 6 de la prefase) 1 perfusión de ACELLBIA	Durante el 1 ciclo de inducción, se administra prednisona como parte del ciclo de quimioterapia, y debe administrarse antes de ACELLBIA.
	Día 1 2 perfusión de ACELLBIA	Acellbia [®] se administrará 48 horas después de la primera perfusión de ACELLBIA.

Curso de iniciación 2 (COPDAM2)	Día -2 3 perfusión de ACELLBIA	En el 2 ciclo de inducción, no se administra prednisona durante la administración de ACELLBIA.
	Día 1 4 perfusión de ACELLBIA	ACELLBIA se administrará 48 horas después de la tercera perfusión de ACELLBIA.
Curso de consolidación 1 (CYM/CYVE)	Día 1 5 perfusión de ACELLBIA	No se administra prednisona durante la administración de ACELLBIA.

Curso de consolidación 2 (CYM/CYVE)	Día 1 6 perfusión de ACELLBIA	No se administra prednisona durante la administración de ACELLBIA.
Curso de mantenimiento 1 (M1)	Días 25 a 28 del curso de consolidación 2 (CYVE) Sin administración de ACELLBIA	Comienza cuando los recuentos periféricos se han recuperado del ciclo de consolidación 2 (CYVE) con ANC > 1,0 x10 ⁹ /L y plaquetas > 100 x10 ⁹ /L
Curso de mantenimiento 2 (M2)	Día 28 del curso de mantenimiento 1 (M1) Sin administración de ACELLBIA	-

ANC – Recuento Absoluto de Neutrófilos; COP – Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona; COPDAM – Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisolona, Doxorubicina, Metotrexato; CYM – CYtarabina (Aracytine, Ara-C), Metotrexato; CYVE – CYtarabina (Aracytine, Ara-C), VEposide (VP16)

Tabla 7. Plan de tratamiento para pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin: Quimioterapia concomitante con ACELLBIA

Plan de tratamiento	Estadificación de pacientes	Datos detallados de administración
Grupo B	Estadio III con nivel elevado de LDH (> N x 2), Estadio IV, negativo para SNC	Prefase seguida de 4 ciclos: 2 ciclos de inducción (COPADM) con HDMTX 3g/m ² y 2 ciclos de consolidación (CYM)
Grupo C	Grupo C1: BAL negativo para SNC, Estadio IV & BAL SNC positivo y LCR negativo	Prefase seguida de 6 ciclos: 2 ciclos de inducción (COPADM) con HDMTX 8g/m ² , 2 cursos de consolidación (CYVE) y 2 cursos de mantenimiento (M1 y M2)
	Grupo C3: BAL LCR positivo, estadio IV LCR positivo	

Los ciclos consecutivos deben administrarse tan pronto como se recupere el hemograma y el estado del paciente lo permita, excepto los ciclos de mantenimiento, que se administran a intervalos de 28 días

BAL – leucemia de Burkitt (leucemia aguda de células B maduras); LCR – líquido cefalorraquídeo; SNC – sistema nervioso central; HDMTX – metotrexato a dosis altas; LDH – deshidrogenasa del ácido láctico

Granulomatosis con poliangéitis (GPA) y poliangéitis microscópica (PAM)

Inducción de la remisión

La dosis recomendada de ACELLBIA para la inducción de la terapia de remisión en pacientes pediátricos con GPA o PAM activa grave es de 375 mg/m² del ASC, administrados en perfusión IV una vez por semana durante 4 semanas.

La seguridad y eficacia de ACELLBIA en pacientes pediátricos (≥ 2 a < 18 años de edad) no se ha establecido en indicaciones distintas de la GPA grave y activa o la PAM.

ACELLBIA no debe utilizarse en pacientes pediátricos menores de 2 años con GPA grave y activa o PAM, ya que existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria inadecuada frente a las vacunas infantiles contra las enfermedades infantiles comunes prevenibles mediante vacunación (por ejemplo, sarampión, parotiditis, rubéola y poliomielitis).

Personas de edad avanzada

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

Vía de administración

El preparado ACELLBIA debe administrarse en infusión intravenosa a través de una línea dedicada. No debe administrarse como empuje o bolo intravenoso.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar la aparición del síndrome de liberación de citoquinas. En los pacientes que presenten síntomas de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia, deberá interrumpirse inmediatamente la perfusión. Los pacientes con linfoma no Hodgkin deben ser evaluados en busca de evidencias de síndrome de lisis tumoral, incluyendo las 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 anterior. Si se producen las mismas reacciones adversas graves por segunda vez, debe considerarse seriamente la decisión de interrumpir el tratamiento en cada caso.

Las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) leves o moderadas (sección 4.8) suelen responder a una reducción de la velocidad de perfusión. La velocidad de infusión puede aumentarse al producirse una mejoría de los síntomas.

Primera infusión

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

Infusiones posteriores

Todas las indicaciones

Dosis posteriores de ACELLBIA pueden administrarse a una velocidad inicial de 100 mg/h, y aumentarse en incrementos de 100 mg/h a intervalos de 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/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 incrementos de 0,5 mg/kg/h cada 30 minutos si no hay reacciones de hipersensibilidad ni reacciones relacionadas con la infusión, hasta un máximo de 400 mg/h.

Infusiones posteriores

Las dosis siguientes de ACELLBIA pueden administrarse a una velocidad inicial de 1 mg/kg/h (máximo 50 mg/h); puede aumentarse en incrementos de 1 mg/kg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.

Sólo artritis reumatoide

Programa alternativo de infusión posterior más rápido

Si los pacientes no experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión con su primera infusión o infusiones posteriores de una dosis de 1000 mg de ACELLBIA administrada según el programa de infusión estándar, se puede realizar una infusión más rápida para la segunda infusión y las siguientes utilizando la misma concentración que de las infusiones anteriores (4 mg/mL en un volumen de 250 mL). Inicie a una velocidad de 250 mg/hora durante los primeros 30 minutos y después 600 mg/hora durante los siguientes 90 minutos. Si se tolera la infusión más rápida, se puede utilizar este programa de infusión al administrar las infusiones siguientes.

No debe administrarse la infusión más rápida a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, incluidas arritmias, o con reacciones previas graves a la infusión de cualquier terapia biológica previa o de rituximab.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

En la actualidad, se dispone de datos limitados sobre posibles interacciones medicamentosas con ACELLBIA.

En pacientes con LLC, la coadministración con rituximab no pareció tener efecto sobre la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida. Además, no se observó ningún efecto aparente de la fludarabina y la ciclofosfamida sobre la farmacocinética del rituximab.

La administración conjunta con metotrexato no afectó a la farmacocinética de rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos antirratón (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 FAME biológicos tras 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 FAME biológicos.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria.

Niveles de células B en neonatos humanos tras la exposición materna a rituximab no se han estudiado en estudios clínicos. 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 lactantes nacidos de madres expuestas a rituximab durante el embarazo. Se han observado efectos similares en estudios con animales. Por estas razones, ACELLBIA 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 concentraciones muy bajas de rituximab en la leche (dosis relativa en el lactante inferior al 0,4 %). En unos pocos casos de seguimiento, los lactantes amamantados presentaron un crecimiento y desarrollo normales hasta los 2 años. Sin embargo, dado que estos datos son limitados y se desconocen

los efectos a largo plazo en los lactantes amamantados, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con rituximab y de manera óptima, hasta 6 meses después de su administración.

Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Fertilidad

Los estudios en animales no revelaron efectos nocivos de rituximab en los órganos reproductores.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias

No se han realizado estudios sobre los efectos de rituximab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha sugieren que ACELLBIA tendría una influencia nula o insignificante sobre 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 estudios 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 evento adverso. Los dos eventos adversos notificados fueron síntomas gripales, con una dosis de 1,8 g de rituximab, e insuficiencia respiratoria mortal, con una dosis de 2 g de rituximab.

Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: L01FA01

L - agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01 – agentes antineoplásicos, L01F- anticuerpos monoclonales y conjugados de fármaco y anticuerpo, L01FA Inhibidores de CD20

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

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

Los recuentos de linfocitos B periféricos descendieron por debajo de lo normal tras la finalización de la primera dosis de rituximab. En los pacientes tratados por neoplasias hematológicas, la recuperación de las células B comenzó a los 6 meses del tratamiento y, por lo general, volvió a los niveles normales a los 12 meses de finalizar 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 la 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 pacientes con GPA o PAM, el número de linfocitos B en sangre periférica disminuyó a <10 células/ μ L tras dos infusiones semanales de rituximab 375 mg/m², y se mantuvo en ese nivel en la mayoría de los pacientes hasta el punto de referencia de 6 meses. La mayoría de los pacientes (81 %) mostraron signos de retorno de células B, con recuentos >10 células/ μ L en el mes 12, aumentando al 87 % de los pacientes en el mes 18.

Experiencia clínica en linfoma no Hodgkin y en leucemia linfocítica crónica

Linfoma folicular

Monoterapia

Tratamiento inicial, semanal 4 dosis.

En el estudio pivotal, 166 pacientes con LNH de células B folicular o de bajo grado recidivante o quimiorresistente recibieron 375 mg/m² de rituximab en infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas. La tasa de respuesta global (TRG) en la población de intención de tratar (ITT) fue del 48 % (IC95 % 41 % - 56 %) con una tasa de respuesta completa (RC) del 6 % y una tasa de respuesta parcial (RP) del 42 %. La mediana de tiempo hasta la progresión (TTP) prevista para los pacientes que respondieron fue de 13,0 meses. En un análisis de subgrupos, la TRG fue mayor en los pacientes con subtipos histológicos B, C y D de IWF en comparación con el subtipo A de IWF (58 % frente a 12 %), mayor en los pacientes cuya lesión más grande tenía < 5 cm frente a > 7 cm de diámetro mayor (53 % frente a 38 %), y mayor en los pacientes con recaída quimiosensible frente a recaída quimiorresistente (definida como la duración de la respuesta < 3 meses) (50 % frente a 22 %). La TRG en pacientes tratados previamente con trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) fue del 78 % frente al 43 % en pacientes sin TAMO. Ni la edad, ni el sexo, ni el grado del linfoma, ni el diagnóstico inicial, ni la presencia o ausencia de linfadenopatía generalizada, ni la LDH normal o elevada, ni la presencia de enfermedad extraganglionar tuvieron un efecto estadísticamente significativo (prueba exacta de Fisher) sobre la respuesta al rituximab. Se observó una correlación estadísticamente significativa entre las tasas de respuesta y la afectación de la médula ósea. El 40 % de los pacientes con afectación de la médula ósea respondieron en comparación con el 59 % de los pacientes sin afectación de la médula ósea ($p=0,0186$). Este hallazgo no se vio respaldado por un análisis de regresión logística por pasos en el que se identificaron los siguientes factores como factores pronósticos: tipo histológico, positividad de bcl-2 al inicio, resistencia a la última quimioterapia y linfadenopatía generalizada.

Tratamiento inicial, semanal 8 dosis

En un estudio multicéntrico de un solo grupo, 37 pacientes con LNH de células B folicular o de bajo grado en recaída o quimiorresistente recibieron 375 mg/m² de rituximab en infusión intravenosa semanalmente durante ocho dosis. La TRG fue del 57 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %; 41 % - 73 %; La 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, linfadenopatía generalizada, semanal 4 dosis

En los datos agrupados de tres estudios, 39 pacientes con linfadenopatía generalizada recidivante o quimiorresistente (lesión única ≥ 10 cm de diámetro), LNH de células B de bajo grado o folicular recibieron 375 mg/m² de rituximab en infusión intravenosa semanal durante cuatro dosis. La TRG

fue del 36 % (IC95 % 21 % - 51 %; RC 3 %, RP 33 %) con una mediana del TTP para los pacientes que respondieron de 9,6 meses (rango de 4,5 a 26,8 meses).

Tratamiento repetido, semanal 4 dosis

En un estudio 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 inscribirse, por lo que se les administró un tercer ciclo en el estudio. Dos pacientes se volvieron a recibir tratamiento dos veces en el estudio. Para los 60 tratamientos repetidos en estudio, la TRG fue del 38 % (IC 95 % 26

% - 51 %); 10 % RC, 28 % RP) con una mediana de TTP prevista para los pacientes que respondieron de 17,8 meses (rango 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 estudio aleatorizado abierto, un total de 322 pacientes con linfoma folicular no tratados previamente fueron aleatorizados para recibir quimioterapia CVP (ciclofosfamida 750 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 8 ciclos o rituximab 375 mg/m² en combinación con CVP (R-CVP). El rituximab se administró el primer día de cada ciclo de tratamiento. Un total de 321 pacientes (162 R-CVP, 159 CVP) recibieron tratamiento y se analizó su eficacia. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 53 meses. La R-CVP produjo un beneficio significativo frente a CVP en el criterio de valoración principal, el 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 (RC, RCn, RP) fue significativamente mayor ($p < 0,0001$ prueba de Chi-cuadrado) 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 en 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 estratificado 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 estudios 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. En la Tabla 8 se resumen los principales resultados de los cuatro estudios.

Tabla 8. Resumen de los resultados clave 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	TRG (%)	RC, %	Mediana TTF/SLP/ SLE, meses	Tasas de SG, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Mediana de 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	TTF medio: 2,6 años No logrado p < 0,001	18 meses 90 95 p = 0,016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Mediana de SLP: 28,8 No logrado p < 0,0001	48 meses 74 87 p = 0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Mediana de la SLE: 36 No logrado p < 0,0001	42 meses 84 91 p = 0,029

SLE - Supervivencia Libre de Eventos

TTP: Tiempo hasta la progresión o la muerte SLP: Supervivencia libre de progresión

TTF - Tiempo hasta el fracaso del tratamiento

Tasas de SG - tasas de supervivencia en el momento de los análisis

Terapia de mantenimiento

Linfoma folicular no tratado previamente

En un estudio prospectivo, abierto, internacional, multicéntrico, 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), según la 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 en una mediana de tiempo de observación de 25 meses desde la aleatorización, el tratamiento de mantenimiento con rituximab dio lugar a 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 los pacientes con linfoma folicular no tratado previamente.

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

Los datos del seguimiento ampliado de los pacientes del estudio (mediana de seguimiento de 9 años) confirmaron el beneficio a largo plazo del tratamiento de mantenimiento con rituximab en términos de SLP, SLE, TNLT y TNCT.

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 Rituximab N=513 N=505	Observación Rituximab N=513 N=505
Eficacia primaria		
Supervivencia libre de progresión (mediana)	NL NL	4,06 años 10,49 años
valor p de log-rank	<0,0001	<0,0001
cociente de riesgos (IC 95 %)	0,50 (0,39, 0,64)	0,61 (0,52, 0,73)
reducción del riesgo	50 %	39 %
Eficacia secundaria		
Supervivencia global (mediana)	NL NL	NL NL
valor p de log-rank	0,7246	0,7948
cociente de riesgos (IC 95 %)	0,89 (0,45, 1,74)	1,04 (0,77, 1,40)
reducción del riesgo	11 %	-6 %
Supervivencia libre de eventos (mediana)	38 meses NL	4,04 años 9,25 años
valor p de log-rank	<0,0001	<0,0001
cociente de riesgos (IC 95 %)	0,54 (0,43, 0,69)	0,64 (0,54, 0,76)
reducción del riesgo	46 %	36 %
TNLT (mediana)	NL NL	6,11 años NL
valor p de log-rank	0,0003	<0,0001
cociente de riesgos (IC 95 %)	0,61 (0,46, 0,80)	0,66 (0,55, 0,78)
reducción del riesgo	39 %	34 %
TNCT (mediana)	NL NL	9,32 años NL
valor p de log-rank	0,0011	0,0004
cociente de riesgos (IC 95 %)	0,60 (0,44, 0,82)	0,71 (0,59, 0,86)
reducción del riesgo	40 %	39 %
Tasa de respuesta global*	55 % 74 %	61 % 79 %
Valor p de prueba chi-cuadrado	<0,0001	<0,0001
razón de momios (IC del 95 %)	2,33 (1,73, 3,15)	2,43 (1,84, 3,22)
Tasa de respuesta completa (RC/RCn)*	48 % 67 %	53 % 67 %
Valor p de prueba chi-cuadrado	<0,0001	<0,0001
razón de momios (IC del 95 %)	2,21 (1,65, 2,94)	2,34 (1,80, 3,03)

*al final del mantenimiento/observación; resultados del análisis final basados en una mediana de seguimiento de 73 meses.

FU: seguimiento; NL: no logrado en el momento del corte clínico, TNCT: tiempo hasta el siguiente tratamiento de quimioterapia; TNLT: tiempo hasta el siguiente tratamiento contra el 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, RCn o RP). Los análisis exploratorios del beneficio del tratamiento de mantenimiento mostraron un efecto menos pronunciado en los pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad), aunque el tamaño de las muestras fue pequeño.

Linfoma folicular recidivante/refractario

En un estudio prospectivo, abierto, internacional, multicéntrico, de fase III, 465 pacientes con linfoma folicular en recaída/refractario fueron aleatorizados 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 la terapia de inducción fueron aleatorizados en un segundo paso a terapia de mantenimiento con rituximab (n=167) u 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 periodo 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 asignados aleatoriamente a la fase de inducción, R-CHOP mejoró significativamente el resultado de los pacientes con linfoma folicular recidivante/refractario en comparación con CHOP.

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

	CHOP	R-CHOP	Valor p	Reducción de riesgo ¹⁾
Eficacia primaria				
TR	74 %	87 %	0,0003	N
G ²⁾	16 %	29 %	0,0005	A
C	58 %	58 %	0,9449	N
R ²⁾				A
PR				NA
2)				

¹⁾ Las estimaciones se calcularon mediante cocientes de riesgos.

²⁾ Última respuesta tumoral evaluada por el investigador. La prueba estadística "primaria" de "respuesta" fue la prueba de tendencia de RC frente a RP frente a sin respuesta (p < 0,0001).

Abreviaturas: NA – no aplicable; TRG: tasa de respuesta global; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

Para los pacientes aleatorizados a la fase de mantenimiento del estudio, 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 log-rank). La mediana de la SLP fue de 42,2 meses en el grupo de mantenimiento con rituximab en comparación con 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 estimadas de Kaplan-Meier de ausencia de progresión 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 prueba de log-rank). 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 eficacia de rituximab frente a observación (28 meses de tiempo medio de observación).

Parámetro de eficacia	Estimación de Kaplan-Meier del tiempo medio transcurrido hasta el evento (meses)			Reducción de riesgos
	Observación (N=167)	Rituximab (N=167)	Valor p de Log-Rank	
Supervivencia sin progresión (SLP)	14,3	42,2	<0,0001	61 %
Supervivencia global	NL	NL	0,0039	56 %
Tiempo hasta el nuevo tratamiento del linfoma	20,1	38,8	<0,0001	50 %
Supervivencia libre de enfermedad ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Análisis de subgrupos				
SLP				
CHOP	11,6	37,5	<0,0001	71 %
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
CR	14,3	52,8	0,0008	64 %
PR	14,3	37,8	<0,0001	54 %
SG				
CHOP	NL	NL	0,0348	55 %
R-CHOP	NL	NL	0,0482	56 %

NL: no logrado; a: sólo aplicable a pacientes que logran una RC.

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) . El tratamiento de mantenimiento con rituximab prolongó significativamente la mediana de la SLP en los pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con 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 con 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 estudio aleatorizado y abierto, un total de 399 pacientes de edad avanzada (de 60 a 80 años) 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). El 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 asociaba a una mejora clínicamente relevante y estadísticamente significativa de la duración de la supervivencia libre de eventos (el parámetro de eficacia primario; donde los eventos 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 eventos fueron

de 35 meses en el grupo R-CHOP frente a 13 meses en el grupo CHOP, lo que representa una reducción del riesgo del 41 %. A los 24 meses, las estimaciones de 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 de recaída en un 51 %.

En todos los subgrupos de pacientes (sexo, edad, IPI ajustado por edad, estadio Ann Arbor, ECOG, β_2 microglobulina, LDH, albúmina, síntomas B, linfadenopatía generalizada, localizaciones extraganglionares, afectación de la médula ósea), los cocientes de riesgo para la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global (R-CHOP en comparación 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 por anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA), no se observaron respuestas. De 356 pacientes evaluados por anticuerpos anti-fármaco (ADA), el 1,1 % (4 pacientes) fueron positivos.

Leucemia linfocítica crónica

En dos estudios aleatorizados abiertos, un total de 817 pacientes no tratados previamente y 552 pacientes con LLC en recaída/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). Se administró rituximab 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 un total de 810 pacientes (403 R-FC, 407 FC) para el estudio de primera línea y de 552 pacientes (276 R-FC, 276 FC) para el estudio de recaída/refractario.

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 ($p < 0,0001$, prueba de log-rank). El análisis de la supervivencia global mostró un beneficio significativo del tratamiento R-FC sobre la quimioterapia FC sola ($p = 0,0319$, prueba de log-rank). 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 12. Tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica. Resumen de los resultados de eficacia de rituximab más FC frente a FC solo - 48,1 meses de mediana de tiempo de observación.

Parámetro de eficacia	Estimación de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo transcurrido hasta el evento (meses)			Reducción de riesgos
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Valor p de Log-Rank	
Supervivencia libre de progresión(SLP)	32,8	55,3	<0,0001	45 %
Supervivencia global	NL	NL	0,0319	27 %
Supervivencia libre de eventos	31,3	51,8	<0,0001	44 %
Tasa de respuesta (RC, RPN (respuesta parcial de nódulos) o RP)	72,6 %	85,8 %	<0,0001	n/a.
	16,9 %	36,0 %	<0,0001	n/a.
Duración de la respuesta*	36,2	57,3	<0,0001	44 %
Supervivencia libre de enfermedad	48,9	60,3	0,0520	31 %
Tiempo hasta el nuevo tratamiento	47,2	69,7	<0,0001	42 %

Tasa de respuesta y tasas de RC analizadas mediante la prueba de Chi-cuadrado. NL: no logrado; n.a.: no aplicable.

*sólo aplicable a pacientes que alcanzan una RC, una nRP o una RP.

** : sólo aplicable a pacientes que logran una RC.

Tabla 13. Tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica. Cocientes de riesgo de supervivencia libre de progresión según el estadio de Binet (ITT) - 48,1 meses de tiempo medio de observación.

Supervivencia libre de progresión (SLP)	Número de pacientes		Cociente de riesgo (IC 95 %)	valor p (prueba de Wald, no ajustada)
	FC	R-FC		
Estadio A de Binet	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Estadio B de Binet	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0,0001
Estadio C de Binet	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 20,6 meses en el grupo FC (p=0,0002, prueba de log rank). 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 leve pero no significativa mejora de la supervivencia global en el grupo R-FC en comparación con el grupo FC.

Tabla 14. Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica recidivante/refractaria. Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica recidivante/refractaria: resumen de los resultados de eficacia de rituximab más FC frente a FC solo (mediana de tiempo de observación de 25,3 meses).

Parámetro de eficacia	Estimación de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo transcurrido hasta el evento			Reducción de riesgos
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Valor p de Log-Rank	
Supervivencia libre de progresión(SLP)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Supervivencia global	51,9	NL	0,2874	17 %
Supervivencia libre de eventos	19,3	28,7	0,0002	36 %
Tasa de respuesta (RC, RPn (respuesta parcial de nódulos) o RP)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n/a.
Tasas de RC	13,0 %	24,3 %	0,0007	n/a.
Duración de la respuesta *	27,6	39,6	0,0252	31 %
Supervivencia libre de enfermedad (SLE)**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Tiempo hasta el nuevo tratamiento de la LLC	34,2	NL	0,0024	35 %

Tasa de respuesta y tasas de RC analizadas mediante la prueba de Chi-cuadrado.

* sólo aplicable a pacientes que logran una RC, RPn, RP;

NL: no logrado

n/a - no aplicable

** sólo aplicable a pacientes que logran una RC.

Los resultados de otros estudios de apoyo que utilizan 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 tasas de respuesta global elevadas con beneficios en términos de tasas de SLP, aunque con una toxicidad modestamente superior (especialmente mielotoxicidad). Estos estudios apoyan el uso de rituximab con cualquier quimioterapia.

Los datos de aproximadamente 180 pacientes pretratados con rituximab han demostrado un beneficio clínico (incluida la RC) y apoyan el tratamiento repetido 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 para adultos (> Nx2)] o cualquier estadio IV o BAL. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir quimioterapia LMB o seis perfusiones IV de rituximab a una dosis de 375mg/m² del ASC 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. En los análisis de eficacia se incluyó a un total de 328

pacientes aleatorizados, 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 grupo LMB y en el grupo R-LMB, respectivamente. Aproximadamente la mitad de los pacientes pertenecían al Grupo B (50,6% en el grupo LMB y 49,4% en el grupo R-LMB), el 39,6% al Grupo C1 en ambos grupos, y el 9,8% y el 11,0% al Grupo C3 en los grupos LMB y R-LMB, respectivamente. Según la clasificación de Murphy, la mayoría de los pacientes se encontraban en el estadio III de BL (45,7% en el grupo LMB y 43,3% en el grupo R-LMB) o BAL, negativo para SNC (21,3% en el grupo LMB y 24,4% en el grupo R-LMB). Menos de la mitad de los pacientes (45,1% en ambos grupos) tenían afectación de la médula ósea, y la mayoría de los pacientes (72,6% en el grupo LMB y 73,2% en el grupo R-LMB) no tenían afectación del SNC. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la SLE, 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 el residuo 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 SLE, con una tasa estimada a 1 año del 94,2% (IC del 95%, 88,5% - 97,2%) en el grupo R-LMB frente al 81,5% (IC del 95%, 73,0%, 87,8%) en el grupo LMB, y un CR 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 grupo LMB pasaran a recibir rituximab. Los análisis primarios de eficacia se realizaron en 328 pacientes aleatorizados con una mediana de seguimiento de 3,1 años.

Tabla 15. Resumen de los resultados de eficacia primaria (población ITT)

Análisis	LMB (N = 164)	R- LMB (N=16 4)
SLE	28 eventos	10 eventos
	Valor p de la prueba log-rank unilateral 0,0006	
	CR de Cox ajustado 0,32 (IC 90%: 0,17, 0,58)	
Tasas de SLE a 3 años	82,3% (IC 95%: 75,7%, 87,5%)	93,9% (IC 95%: 89,1%, 96,7%)
SG	20 muertes	8 muertes
	Valor p de la prueba log-rank unilateral 0,0061.	
	Modelo de Cox ajustado, CR 0,36 (IC 95%: 0,16; 0,81)	
Tasas de SG a 3 años	87,3% (IC 95%: 81,2%, 91,6%)	95,1% (IC 95%: 90,5%, 97,5%)
Tasa de RC	93,6% (IC 95%: 88,2%; 97,0%)	94,0% (IC 95%: 88,8%, 97,2%)

El análisis primario de eficacia mostró un beneficio en la SLE de la adición de rituximab a la quimioterapia LMB frente a la quimioterapia LMB sola, con un CR de la SLE 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 LMB también se demostró en el criterio de valoración secundario de la SG, con un CR 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 LLCy de 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 estudio pivotal aleatorizado, controlado, doble ciego y multicéntrico (Estudio 1).

El estudio 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 lograron una respuesta ACR20 en la semana 24. 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 del estudio de ampliación sin enmascaramiento.

Los estudios 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. El 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 lograron al menos un 20 % de mejoría en la puntuación ACR en comparación con los pacientes tratados sólo con metotrexato. 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 16. Resultados de respuesta clínica en el criterio de valoración primario del estudio 1 (población ITT).

	Resultado†	Placebo+MTX	Rituximab+MTX X (2 x 1000 mg)
Estudio 1		N= 201	N= 298
	ACR20	36 (18 %)	153 (51 %)***
	ACR 50	11 (5 %)	80 (27 %)***
	ACR 70	3 (1 %)	37 (12 %)***
	Respuesta EULAR (Buena/Moderada)	44 (22 %)	193 (65 %)***
	Cambio medio en DAS	-0,34	-1,83***

† Resultado a las 24 semanas.

Diferencia significativa respecto a placebo + MTX en el punto temporal primario: ***p ≤ 0,0001.

Los pacientes tratados con rituximab en combinación con metotrexato presentaron una reducción significativamente mayor de la puntuación de actividad de la enfermedad (DAS28) que los pacientes tratados únicamente con metotrexato. Del mismo modo, un número significativamente mayor de pacientes tratados con rituximab y metotrexato alcanzaron una respuesta de buena a moderada de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) en comparación con los pacientes tratados únicamente con metotrexato.

Respuesta radiográfica

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

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

Tabla 17. Resultados radiográficos a 1 año (población mITT).

	Placebo+MTX	Rituximab +MTX 2 × 1000 mg
Estudio 1	(n = 184)	(n = 273)
Cambio medio con respecto al valor inicial:		
Puntuación total de Sharp modificada	2,30	1,01*
Puntuación de erosión	1,32	0,60*
Puntuación del estrechamiento del espacio articular	0,98	0,41**
Proporción de pacientes sin cambios radiográficos	46 %	53 %, NS
Proporción de pacientes sin cambios erosivos	52 %	60 %, NS

150 pacientes aleatorizados inicialmente a placebo + MTX en el estudio 1 recibieron al menos un ciclo de RTX + MTX al año.

* p < 0,05, ** p < 0,001. Abreviatura: NS, no significativo.

También se observó a largo plazo una inhibición de la tasa de daño articular progresivo. El análisis radiográfico a los 2 años en el estudio 1 demostró una progresión significativamente menor del daño articular estructural en los pacientes que recibieron rituximab en combinación con metotrexato en comparación con metotrexato solo, así como una proporción significativamente mayor de pacientes sin progresión del daño articular durante el periodo de 2 años.

Función física y 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 únicamente 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.

También se demostró una mejora significativa en la calidad de vida relacionada con la salud, con una mejora 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 18. Resultados de la función física y la calidad de vida en la semana 24 en el estudio 1.

Resultado†	Placebo+MTX	Rituximab +MTX (2 x 1000 mg)
	n=201	n=298
Cambio medio en HAQ-DI	0,1	-0,4***
% HAQ-DI MCID	20 %	51 %
Cambio medio en FACIT-T	-0,5	-9,1***
	n=197	n=294
Cambio medio en SF-36PHS	0,9	5,8***
% SF-36PHS MCID	13 %	48 %***
Cambio medio en SF-36MHS	1,3	4,7**
% SF-36MHS MCID	20 %	38 %*

† Resultado a las 24 semanas.

Diferencia significativa con respecto al placebo en el punto temporal primario: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$.

*** $p \leq 0,0001$ MCID HAQ-DI $\geq 0,22$, 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 al péptido cíclico citrulinado (anti-CCP) que fueron 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 FR y/o anti-CCP al inicio del estudio tenían una probabilidad significativamente mayor de alcanzar respuestas ACR20 y 50 en comparación con los pacientes seronegativos ($p=0,0312$ y $p=0,0096$). Estos resultados se repitieron en la semana 48, en la que la seropositividad a los autoanticuerpos también aumentó significativamente la probabilidad de alcanzar el ACR70. En la semana 48, los pacientes seropositivos tenían 2-3 veces más probabilidades de lograr respuestas ACR en

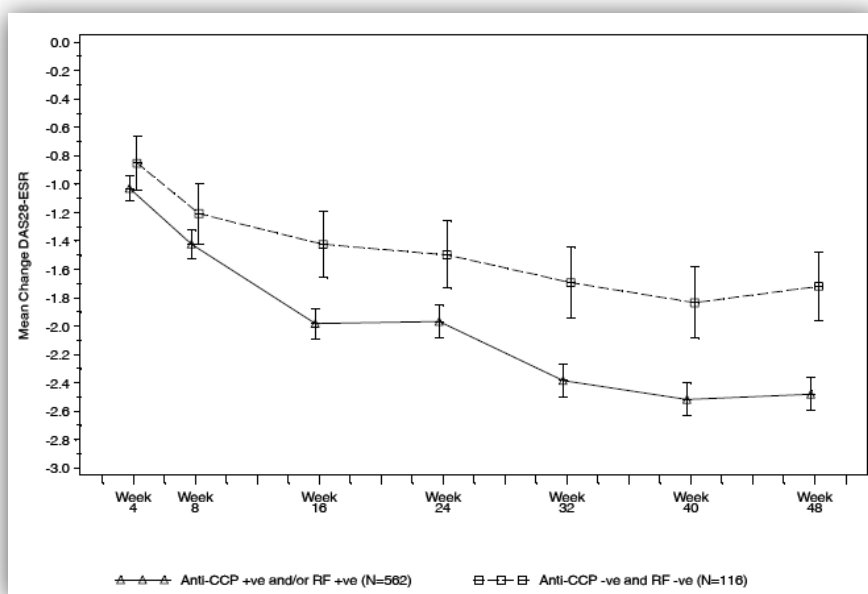
comparación con los pacientes seronegativos. Los pacientes seropositivos también presentaron una disminución significativamente mayor de DAS28-ESR en comparación con los pacientes seronegativos (Figura 1).

Tabla 19. Resumen de la eficacia según el estado basal de autoanticuerpos.

	Semana 24		Semana 48	
	Seropositivos (n=514)	Seronegativos (n=106)	Seropositivos (n=506)	Seronegativos (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 significación se definieron como * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$.

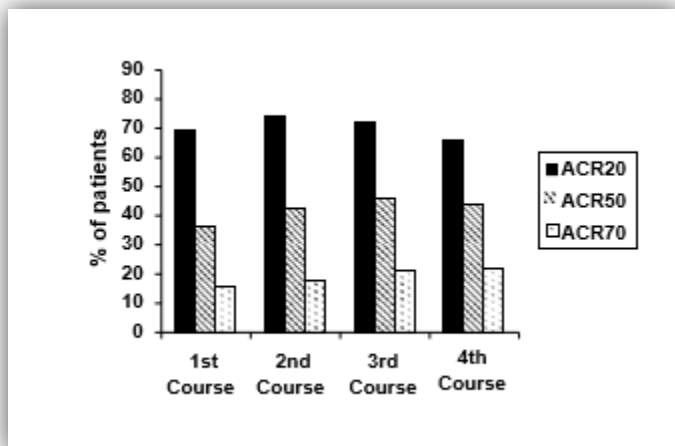
Figura 1. Cambio de la DAS28-ESR con respecto al valor basal en función del estado basal de los autoanticuerpos.



Eficacia a largo plazo con terapia de cursos 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, como indican 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 por HAQ-DI.

Figura 2. Respuestas ACR durante 4 ciclos de tratamiento (24 semanas después de cada ciclo (en el mismo paciente, en la misma visita) en pacientes con una respuesta inadecuada a los inhibidores del TNF (n=146).



Resultados del laboratorio clínico

Un total de 392/3095 (12,7 %) pacientes con artritis reumatoide dieron positivo para ADA en estudios clínicos tras el tratamiento con rituximab. La aparición de ADA no se asoció con 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 cursos 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. Véase la sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico.

Experiencia clínica en granulomatosis con poliangeítis (GPA) y poliangeítis microscópica (PAM)

Inducción de la remisión en adultos

En el Estudio 1 de GPA/PAM, en total de 197 pacientes mayores de 15 años con GPA grave (75 %) y PAM (24 %) fueron incluidos y tratados en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y de no inferioridad del medicamento activo de referencia.

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 grupo de ciclofosfamida recibieron tratamiento de mantenimiento con azatioprina durante el seguimiento. Los pacientes de ambos grupos recibieron 1000 mg de metilprednisolona intravenosa (IV) de pulso (u otro glucocorticoide de dosis equivalente) al día durante 1 a 3 días, seguidos de prednisona oral (1 mg/kg/día, sin superar los 80 mg/día). La reducción de la prednisona debía completarse a los 6 meses del inicio del tratamiento del estudio.

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

Se observó eficacia tanto en pacientes con enfermedad recién diagnosticada como en pacientes con enfermedad recidivante.

Tabla 20. Porcentaje de pacientes adultos que alcanzaron la remisión completa a los 6 meses (población con intención de tratar*).

	Rituximab (n = 99)	Ciclofosfamida (n = 98)	Diferencia de tratamiento (Rituximab - Ciclofosfamida)
Tasa	63,6 %	53,1 %	10,6 % IC 95,1 % ^b (-3,2 %, 24,3 %) ^a

– IC = intervalo de confianza.
– * Imputación en el peor de los casos
a Se demostró la no inferioridad, ya que el límite inferior (- 3,2 %) fue superior al margen de no inferioridad predeterminado (- 20 %).
b El nivel de confianza del 95,1 % refleja un alfa adicional de 0,001 para tener en cuenta un análisis de eficacia provisional.

Tabla 21. Remisión completa a los 6 meses por estado de la enfermedad.

	Rituximab	Ciclofosfamida	Diferencia (IC 95 %)
Todos los pacientes	n=99	n=98	
Recién diagnosticado	n=48	n=48	
Recaída	n=51	n=50	

Remisión completa			
Todos los pacientes	63,6 %	53,1 %	10,6 % (-3,2, 24,3)
Recién diagnosticado	60,4 %	64,6 %	- 4,2 % (- 23,6, 15,3)
Recaída	66,7 %	42,0 %	24,7 % (5,8, 43,6)

Se aplica la imputación del peor caso a los pacientes con datos ausentes

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. Entre el mes 12 y el mes 18, se observaron 8 recaídas en el grupo de rituximab frente a las 4 del grupo de ciclofosfamida.

Evaluaciones de laboratorio

Un total de 23/99 (23 %) pacientes tratados con Rituximab del estudio de inducción de la remisión dieron positivo para ADA a los 18 meses. Ninguno de los 99 pacientes tratados con Rituximab dio positivo en ADA en el cribado. No hubo tendencia aparente o impacto negativo de la presencia de ADA en la seguridad o eficacia en el estudio de inducción de la remisión.

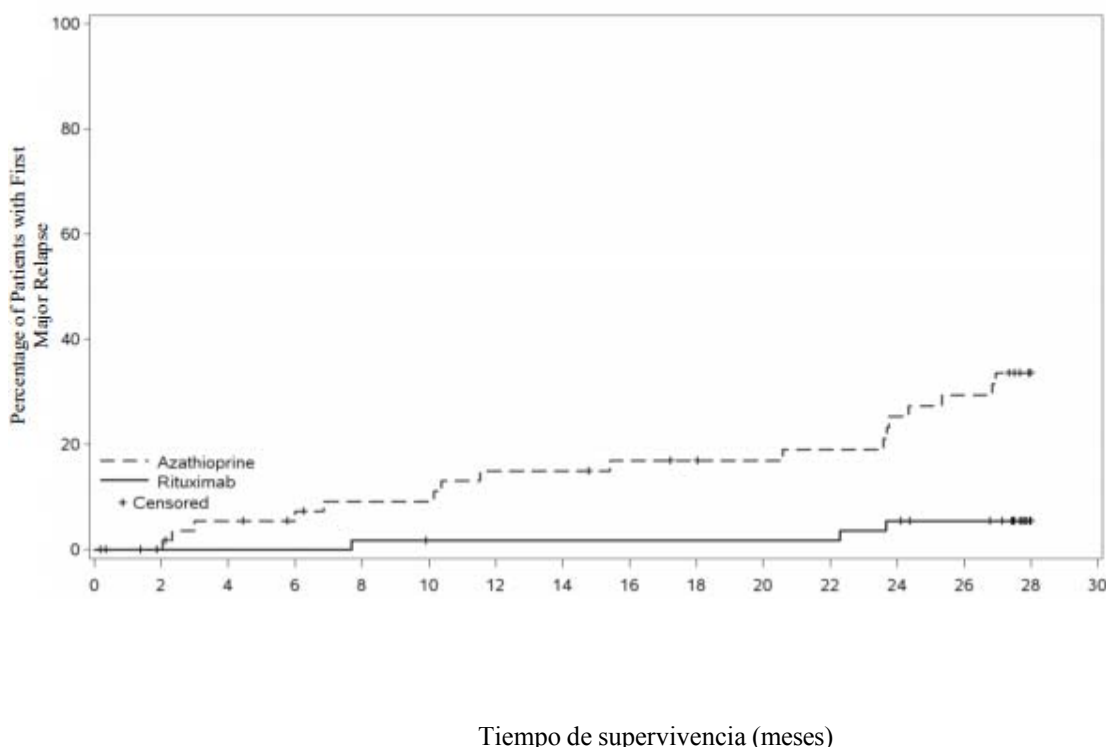
Tratamiento de mantenimiento para adultos

Un total de 117 pacientes (88 con GPA, 24 con PAM 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; presentaban vasculitis necrotizante de pequeño vaso confirmada histológicamente con un fenotipo clínico de GPA o PAM, o vasculitis renal limitada asociada a ANCA; o ambos.

El tratamiento de inducción de la remisión incluía prednisona IV, administrada según el criterio del investigador, precedida en algunos pacientes por pulsos de metilprednisolona, y ciclofosfamida en pulsos hasta alcanzar 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 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, por último, 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 se dejaron 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). Se exigió profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* a todos los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a 250 por milímetro cúbico. La medida de resultado primaria fue la tasa de recaídas graves en el mes 28. Resultados en el mes 28: se produjo una recaída grave (definida por la reaparición de signos clínicos y/o de laboratorio de actividad de la vasculitis ([BVAS] > 0) que podría 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 ($p=0,0007$). Siete pacientes del grupo de rituximab (12 %) y ocho pacientes del grupo de azatioprina (14 %) sufrieron recaídas leves (sin riesgo para la vida ni daño orgánico importante). Las curvas de la tasa de incidencia acumulada mostraron que el tiempo transcurrido hasta la primera recaída grave fue mayor en los 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



Número de sujetos con recaída grave															
Azatioprina	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rituximab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Número de sujetos de riesgo															
Azatioprina	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rituximab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

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

Evaluaciones de laboratorio

Un total de 6/34 (18 %) de los pacientes tratados con rituximab del estudio clínico de terapia de mantenimiento desarrollaron ADA. No hubo ninguna tendencia aparente o impacto negativo de la presencia de ADA en la seguridad o eficacia en el estudio clínico de terapia de mantenimiento.

Población pediátrica

Granulomatosis con poliangéitis (GPA) y poliangéitis microscópica (PAM)

El estudio WA25615 (PePRS) fue un estudio multicéntrico, abierto, de un solo grupo y no controlado en 25 pacientes pediátricos (≥ 2 a < 18 años) con GPA o PAM grave y activa. La mediana de edad de los pacientes del estudio era: 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 PAM al inicio del estudio. Dieciocho pacientes (72%) tenían la enfermedad recién diagnosticada al entrar en el estudio (13 pacientes con GPA y 5 pacientes con PAM) y 7 pacientes tenían la enfermedad recidivante (6 pacientes con GPA y 1 paciente con PAM).

El diseño del estudio consistió 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, sin superar 1 g/día) antes de la primera perfusión IV de rituximab. Si estuviera clínicamente indicado, podrían administrarse dosis diarias adicionales (hasta tres), de metilprednisolona IV. El régimen de

inducción de la remisión consistió en cuatro perfusiones IV una vez por semana de rituximab a una dosis de 375 mg/m² de ASC, los días de estudio 1, 8, 15 y 22 en combinación con prednisolona o prednisona oral a 1 mg/kg/día (máx. 60 mg/día) disminuida a 0,2 mg/kg/día mínimo (máx. 10 mg/día) en el Mes 6. Después de la fase de inducción de la remisión, los pacientes podrían, a discreción del investigador, recibir perfusiones posteriores de rituximab en el mes 6 o después para mantener la remisión de la PVAS y controlar la actividad de la enfermedad (incluida la enfermedad progresiva o el brote) o para lograr la primera remisión.

Los 25 pacientes completaron las cuatro perfusiones intravenosas semanales de la fase de inducción de la 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 PK y la eficacia de rituximab en pacientes pediátricos con GPA y PAM (≥ 2 a < 18 años). Los objetivos de eficacia del estudio fueron exploratorios y se evaluaron principalmente mediante la puntuación de actividad de la vasculitis pediátrica (PVAS).

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

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

Se observó una disminución de la mediana del uso total de glucocorticoides orales desde la Semana 1 (mediana = 45 mg de dosis equivalente de prednisona [IQR: 35 - 60]) hasta el Mes 6 (mediana = 7,5 mg [IQR: 4-10]), que se mantuvo posteriormente en el mes 12 (mediana = 5 mg [IQR: 2-10]) y en el mes 18 (mediana = 5 mg [IQR: 1-5]).

Tratamiento de seguimiento

Durante el periodo total del estudio, los pacientes recibieron entre 4 y 28 perfusiones 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 22. Estudio WA25615 (PePRS) - Remisión de PVAS en el mes 1, 2, 4, 6, 12 y 18

Visita de estudio	Número de respondedores en remisión según PVAS* (tasa de respuesta [%]) n=25	IC ^a 95%
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/día, lo que sea menor) en el momento de la evaluación.

^a los resultados de eficacia son exploratorios y no se realizaron pruebas estadísticas formales para estos criterios de valoración de rituximab, el tratamiento (375 mg/m² x 4 perfusiones) hasta el Mes 6 fue idéntico para todos los pacientes. El tratamiento de seguimiento después del 6 mes quedó a discreción del investigador.

Evaluaciones de laboratorio

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

No hubo ninguna tendencia aparente o impacto negativo de la presencia de RAM en la seguridad o eficacia en los estudios clínicos pediátricos de GPA y PAM.

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 grave y activa o PAM. Ver sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico.

Experiencia clínica en el pénfigo vulgar Estudio 1 de PV (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 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 según la gravedad basal de la enfermedad (moderada o grave) y aleatorizados 1:1 para recibir rituximab y dosis bajas de prednisona o dosis estándar de prednisona. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de rituximab recibieron una perfusión intravenosa inicial de 1.000 mg de rituximab el día 1 del estudio en combinación con 0,5 mg/kg/día de prednisona oral disminuida gradualmente durante 3 meses si tenían una enfermedad moderada o 1 mg/kg/día de prednisona oral disminuida gradualmente durante 6 meses si tenían una enfermedad grave, y una segunda perfusión intravenosa de 1.000 mg el día 15 del estudio. Se administraron perfusiones de mantenimiento de rituximab 500 mg en los meses 12 y 18. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de dosis estándar de prednisona recibieron una dosis inicial de 1 mg/kg/día de prednisona oral, disminuida gradualmente a lo largo de 12 meses si tenían una enfermedad moderada, o de 1,5 mg/kg/día de prednisona oral, disminuida gradualmente a lo largo de 18 meses si tenían una enfermedad grave. Los pacientes del grupo de rituximab que recayeron pudieron recibir una perfusión adicional de rituximab 1000 mg en combinación con dosis reintroducidas o aumentadas de prednisona. Las perfusiones de mantenimiento y recaída se administraron no antes de 16 semanas después de la infusión anterior.

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

Resultados del estudio 1 de PV

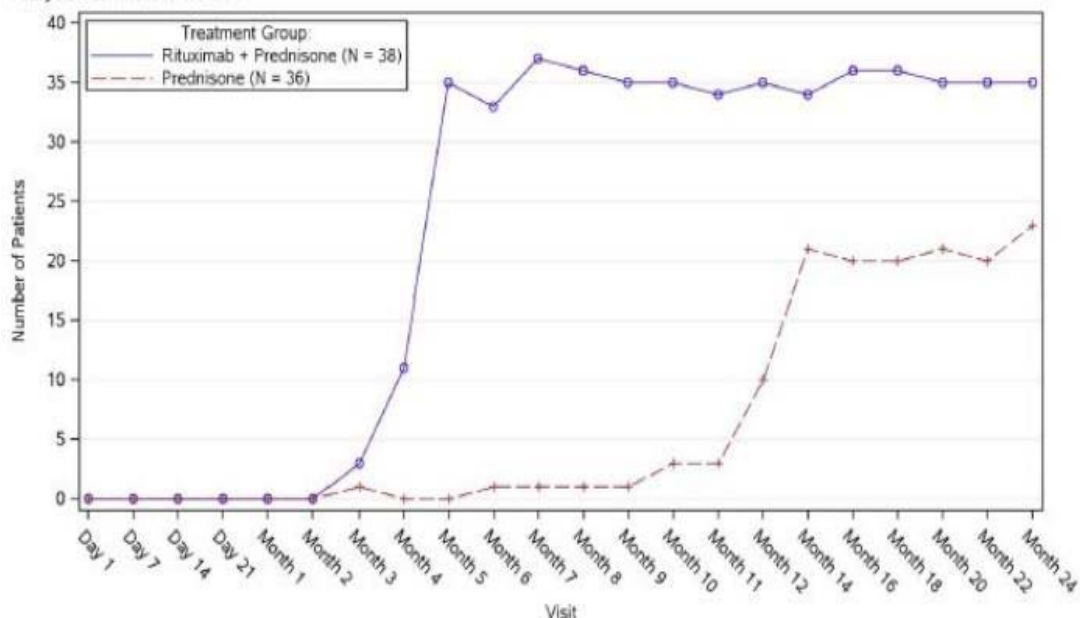
El estudio mostró resultados estadísticamente significativos de rituximab y dosis bajas de prednisona frente a la dosis estándar de prednisona en la consecución de RCoff ≥ 2 meses en el mes 24 en pacientes con PV.

Tabla 23. Porcentaje de pacientes con PV que lograron una remisión completa sin corticosteroides durante dos meses o más en el mes 24 (Población con intención de tratar - PV)

	Rituximab + Prednisona N=38	Prednisona N=36	Valor p ^a	IC ^b 95%
Número de respondedores (tasa de respuesta [%])	34 (89,5 %)	10 (27,8 %)	< 0,0001	61,7 % (38,4, 76,5)
^a El valor p procede de la prueba exacta de Fisher con corrección mid-p				
^b El intervalo de confianza del 95% es el intervalo de Newcombe corregido				

El número de pacientes tratados con rituximab más dosis bajas de prednisona que no recibieron tratamiento con prednisona o recibieron un tratamiento mínimo (dosis de prednisona de 10 mg o menos al día) en comparación con los pacientes tratados con dosis estándar de prednisona durante el periodo de tratamiento de 24 meses muestra un efecto ahorrador de esteroides del rituximab (Figura 4).

Figura 4. Número de pacientes que dejaron o siguieron un tratamiento mínimo con corticosteroides (≤ 10 mg/día) a lo largo del tiempo



Number of Patients	Número de pacientes
Visit	Visita
Day	Día
Month	Mes
Treatment Group	Grupo de tratamiento
Rituximab + Prednisone	Rituximab + Prednisona

Prednisone	Prednisona
------------	------------

Evaluación de laboratorio retrospectiva post-hoc

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

Estudio 2 de PV (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 mofetil (MMF) en pacientes con PV moderada a grave que recibían prednisona oral 60-120 mg/día o 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 Pemphigus Disease Area Index (Índice de área de la enfermedad del pénfigo), PDAI, ≥ 15).

Ciento treinta y cinco pacientes fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con rituximab 1000 mg administrado el Día 1, el Día 15, la Semana 24 y la 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 disminuir progresivamente a 0 mg/día de prednisona en la Semana 24.

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

Resultados del estudio 2 de PV

El estudio demostró la superioridad de rituximab sobre MMF en combinación con un ciclo de reducción progresiva de corticosteroides orales para lograr CRoff corticosteroides ≥ 16 semanas en la semana 52 en pacientes con PV. 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 habían recibido tratamiento previo para la PV).

Tabla 24. Porcentaje de pacientes con PV que alcanzaron una remisión completa sostenida sin tratamiento con corticosteroides durante 16 semanas o más en la semana 52 (población con intención de tratamiento modificada)

	Rituximab (N=62)	MMF (N=63)	Diferencia (IC 95%)	Valor p
Número de respondedores (tasa de respuesta [%])	25 (40,3%)	6 (9,5%)	30,80% (14,70%	< 0,0001
Pacientes recién diagnosticados	19 (39,6%)	4 (9,1%)	45,15%)	

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 PV.

Pacientes con enfermedad establecida – duración de la enfermedad \geq 6 meses y que hayan recibido tratamiento previo para la PV.

Para el valor p se utiliza la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.

El análisis de todos los parámetros secundarios (incluida la dosis acumulada de corticosteroides orales, el número total de brotes de la enfermedad y el cambio en la calidad de vida relacionada con la salud, medida por el Índice de Calidad de Vida en Dermatología) verificó los resultados estadísticamente significativos de rituximab en comparación con MMF. Las pruebas de los criterios de valoración secundarios se controlaron por 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 ($p=0,0005$).

Reagudización de la enfermedad

El número total de reagudizaciones de la enfermedad fue significativamente inferior en los pacientes tratados con rituximab en comparación con MMF (6 frente a 44, $p < 0,0001$) y hubo menos pacientes que sufrieron al menos una reagudización de la enfermedad (8,1% frente a 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 RAM. No se observó ningún efecto negativo aparente de la presencia de RAM sobre la seguridad o la eficacia en el estudio 2 de PV

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

Linfoma no Hodgkin en adultos

A partir de un análisis farmacocinético poblacional en 298 pacientes con LNH que recibieron infusiones únicas o múltiples de rituximab como agente único o en combinación con tratamiento CHOP (las dosis de rituximab aplicadas oscilaron entre 100 y 500 mg/m²), las estimaciones poblacionales típicas del aclaramiento inespecífico (CL₁), el aclaramiento específico (CL₂) probablemente aportado por las células B o la carga tumoral, y el volumen de distribución del compartimento central (V₁) fueron de 0,14 L/día, 0,59 L/día y 2,7 L, respectivamente. La semivida de eliminación terminal media estimada de rituximab fue de 22 días (rango, 6,1 a 52 días). Los recuentos basales de células CD19 positivas y el tamaño de las lesiones tumorales mensurables contribuyeron a parte de la variabilidad del CL₂ de rituximab en los datos de 161 pacientes a los que se administró 375 mg/m² en infusión intravenosa durante 4 dosis semanales. Los pacientes con mayores recuentos de células CD19 positivas o lesiones tumorales tenían un CL₂ más elevado. Sin embargo, se mantuvo un gran componente de variabilidad interindividual para CL₂ tras la corrección por recuentos de células CD19 positivas y tamaño de la lesión tumoral. V₁ varió en función del área de la superficie corporal (ASC) y del tratamiento con CHOP. Esta variabilidad en V₁ (27,1 % y 19,0 %) contribuida por el rango en ASC (1,53 a 2,32 m²) y la terapia concurrente CHOP, respectivamente, fueron relativamente pequeñas. La edad, el sexo y el estado funcional de la OMS no afectaron a la farmacocinética del rituximab. Este análisis sugiere que no se espera que el ajuste de la dosis de rituximab con ninguna de las covariables probadas resulte en una reducción significativa de su variabilidad farmacocinética.

Rituximab, administrado en infusión intravenosa a una dosis de 375 mg/m² a intervalos semanales durante 4 dosis a 203 pacientes con LNH no tratados con rituximab, produjo una C_{máx} media tras la cuarta infusión de 486 µg/mL (rango, 77,5 a 996,6 µg/mL). El rituximab era detectable en el suero de los pacientes entre 3 y 6 meses después de finalizar 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_{max} media aumentó con cada infusión sucesiva, pasando de una media de 243 µg/mL (rango, 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.

LDCB/BL/BAL/BLL pediátrico

En el estudio clínico en el que se estudió el DLBCL/BL/BAL/BLL pediátrico, la PK se estudió en un subconjunto de 35 pacientes de 3 años o más. La PK fue comparable entre los dos grupos de edad (≥ 3 a < 12 años frente a ≥ 12 a < 18 años). Tras dos perfusiones IV de rituximab de 375 mg/m² en cada uno de los dos ciclos de inducción (ciclos 1 y 2) seguidas de una perfusión IV de rituximab de 375 mg/m² en cada uno de los ciclos de consolidación (ciclos 3 y 4), la concentración máxima fue máxima tras la cuarta perfusión (ciclo 2) con una media geométrica de 347 µg/mL seguida de concentraciones máximas medias geométricas más bajas a partir de entonces (ciclo 4: 247 µg/mL). Con este régimen de dosis, los niveles mínimos se mantuvieron (promedios geométricos: 41,8 µg/mL (predosis Ciclo 2; después de 1 ciclo), 67,7 µg/mL (predosis Ciclo 3, después de 2 ciclos) y 58,5 µg/mL (predosis Ciclo 4, después de 3 ciclos)). La semivida de eliminación media en pacientes pediátricos a partir de 3 años fue de 26 días.

Las características PK de rituximab en pacientes pediátricos con LDCB/LB/BAL/BLL fueron similares a las observadas en pacientes adultos con LNH.

No se dispone de datos PK en el grupo de edad de ≥ 6 meses a < 3 años, sin embargo, la predicción de PK de la población apoya una exposición sistémica comparable (AUC, C_{trough}) en este grupo de edad en comparación con ≥ 3 años. Sin embargo, las exposiciones sistémicas afectadas por los diferentes tamaños tumorales se mantienen en el rango de exposición que fue eficaz y tuvo un perfil de seguridad aceptable.

Tabla 25. Parámetros de PK previstos tras el régimen de dosificación de rituximab en pacientes pediátricos con DLBCL/BL/BAL/BLL

Grupo de edad	≥ 6 meses a < 3 años	≥ 3 a < 12 años	≥ 12 a < 18 años
C _{trough} (µg/mL)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
AUC ₁₋₄ ciclos (µg*día/mL)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Los resultados se presentan como mediana (mín.-máx.); C_{trough} es el ciclo 4 previo a la dosis.

Leucemia linfocítica crónica

Rituximab se administró en infusión intravenosa a una dosis de 375 mg/m² en el primer ciclo, aumentada a 500 mg/m² 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

Tras dos infusiones intravenosas de rituximab a una dosis de 1.000 mg, con dos semanas de intervalo, la semivida terminal media fue de 20,8 días (intervalo 8,58 a 35,9 días), el aclaramiento sistémico medio fue de 0,23 L/día (intervalo 0,091 a 0,67 L/día) y el volumen de distribución medio en estado estacionario fue de 4,6 l (intervalo 1,7 a 7,51 L). El análisis farmacocinético poblacional de los mismos datos arrojó valores medios similares para el aclaramiento sistémico y la semivida, 0,26 L/día y 20,4 días, respectivamente. El análisis farmacocinético poblacional reveló que el ASC y el sexo eran las covariables más significativas para explicar la variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos. Después de ajustar por ASC, los sujetos masculinos tuvieron un mayor volumen de distribución y un aclaramiento más rápido que los sujetos femeninos. Las diferencias farmacocinéticas relacionadas con el sexo no se consideran clínicamente relevantes y no es necesario ajustar la dosis. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

La farmacocinética de rituximab se evaluó tras dos dosis intravenosas (IV) de 500 mg y 1.000 mg los días 1 y 15 en cuatro estudios. En todos estos estudios, la farmacocinética del rituximab fue proporcional a la dosis en el intervalo limitado de dosis estudiado. La $C_{\text{máx}}$ media de rituximab sérico tras la primera infusión osciló entre 157 y 171 $\mu\text{g/mL}$ para la dosis de 2 x 500 mg y entre 298 y 341 $\mu\text{g/mL}$ para la dosis de 2 x 1000 mg. Tras la segunda infusión, la $C_{\text{máx}}$ media osciló entre 183 y 198 $\mu\text{g/mL}$ para la dosis de 2 x 500 mg y entre 355 y 404 $\mu\text{g/mL}$ para la dosis de 2 x 1000 mg. La semivida de eliminación terminal media osciló entre 15 y 16 días para el grupo de dosis de 2 x 500 mg y entre 17 y 21 días para el grupo de dosis de 2 x 1000 mg. La $C_{\text{máx}}$ media fue entre un 16 y un 19 % superior tras la segunda infusión en comparación con la primera infusión para ambas dosis.

Se evaluó la farmacocinética del rituximab tras dos dosis IV de 500 mg y 1.000 mg al repetir el tratamiento en el segundo ciclo. La $C_{\text{máx}}$ media de rituximab sérico tras la primera infusión fue de 170 a 175 $\mu\text{g/mL}$ para la dosis de 2 x 500 mg y de 317 a 370 $\mu\text{g/mL}$ para la dosis de 2 x 1000 mg. C_{max} tras la segunda infusión, fue de 207 $\mu\text{g/mL}$ para la dosis de 2 x 500 mg y osciló entre 377 y 386 $\mu\text{g/mL}$ 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 de FC del rituximab fueron comparables en los dos ciclos de tratamiento.

Los parámetros farmacocinéticos (FC) en la población de respondedores inadecuados de anti-TNF, siguiendo el mismo régimen de dosificación (2 x 1000 mg, IV, con 2 semanas de intervalo), fueron similares, con una concentración sérica máxima media de 369 $\mu\text{g/mL}$ y una semivida terminal media de 19,2 días.

Granulomatosis con poliangeítis (GPA) y poliangeítis microscópica (PAM)

Población adulta

Basándose en el análisis farmacocinético poblacional de los datos de 97 pacientes con granulomatosis con poliangeítis 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 (rango, 9 a 49 días).

El aclaramiento medio y el volumen de distribución de rituximab fueron de 0,313 L/día (intervalo de 0,116 a 0,726 L/día) y 4,50 L (intervalo de 2,25 a 7,39 L), respectivamente. La concentración máxima durante los primeros 180 días (C_{max}), la concentración mínima en el día 180 (C₁₈₀) y el área bajo la curva acumulada durante 180 días (AUC₁₈₀) fueron (mediana [rango]) 372.6 (252.3-533.5) µg/mL, 2.1 (0-29.3) µg/mL y 10302 (3653-21874) µg/mL*días, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos de rituximab en pacientes adultos con GPA y PAM parecen ser similares a los observados en pacientes con artritis reumatoide.

Población pediátrica

Según el análisis farmacocinético poblacional de 25 niños (6-17 años) con GPA y PAM que recibieron 375 mg/m² de rituximab una vez por semana durante cuatro dosis, la semivida de eliminación terminal media estimada fue de 22 días (intervalo, 11 a 42 días). El aclaramiento medio y el volumen de distribución de rituximab fueron de 0,221 L/día (intervalo de 0,0996 a 0,381 L/día) y 2,27 L (intervalo de 1,43 a 3,17 L), respectivamente. La concentración máxima durante los primeros 180 días (C_{máx}), la concentración mínima en el día 180 (C₁₈₀) y el área acumulada bajo la curva durante 180 días (AUC₁₈₀) fueron (mediana [intervalo]) 382,8 (270,6-513,6) µg/mL, 0,9 (0-17,7) µg/mL y 9787 (4838-20446) µg/mL*día, respectivamente. Los parámetros de PK de rituximab en pacientes pediátricos con GPA o PAM fueron similares a los de adultos con GPA o PAM, una vez tenido en cuenta el efecto del ASC en los parámetros de aclaramiento y volumen de distribución.

Pénfigo vulgar

Los parámetros de PK en pacientes adultos con PV que recibieron rituximab 1000 mg en los días 1, 15, 168 y 182 se resumen en la Tabla 26.

Tabla 26. PK de la población en pacientes adultos con PV del Estudio 2 de PV

Parámetro	Ciclo de perfusión	
	1 ciclo de 1000 mg Día 1 y Día 15 N=67	2 ciclo de 1000 mg Día 168 y Día 182 N=67
Vida media terminal (días) Mediana (Rango)	21,0 (9,3-36,2)	26,5 (16,4-42,8)
Aclaramiento (L/día) Media (Rango)	391 (159-1510)	247 (128-454)
Volumen central de distribución (L) Media (Rango)	3,52 (2,48-5,22)	3,52 (2,48-5,22)

Tras las dos primeras administraciones de rituximab (en los días 1 y 15, correspondientes al ciclo 1), los parámetros de PK de rituximab en pacientes con PV fueron similares a los de pacientes con GPA/PAM 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 no clínicos sobre seguridad

El 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 las células B en la sangre periférica y en el tejido linfóide.

Se han realizado estudios de toxicidad en el desarrollo en monos cynomolgus a dosis de hasta 100 mg/kg (tratamiento en los días de gestación 20-50) y no han revelado evidencias de toxicidad para el feto debida al rituximab. Sin embargo, se observó una depleción farmacológica dosis-dependiente de las células B en los órganos linfoides de los fetos, que persistió postnatalmente 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 dichas 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 especiales de uso, manipulación y eliminación

No se han observado incompatibilidades entre ACELLBIA y bolsas o equipos de infusión de cloruro de polivinilo o polietileno.

Vida útil

Vial sin abrir: 36 meses.

Producto diluido

La solución preparada para infusión de ACELLBIA es física y químicamente estable durante 48 horas a 2 °C–8 °C o 24 horas a temperatura ambiente.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución de infusión preparada debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 48 horas a 2 °C–8 °C o no más de 24 horas a temperatura ambiente, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar en frigorífico (2 °C–8 °C). Conservar el envase en la caja exterior para protegerlo de la luz. No congelar.

Naturaleza y contenido del contenedor**ACELLBIA 100 mg concentrado para solución para perfusión**

Viales de vidrio transparente tipo I con tapón de goma engarzado con tapas de aluminio conteniendo 100 mg en 10 mL. Envases de 2 viales.

ACELLBIA 500 mg concentrado para solución para perfusión

Viales de vidrio transparente tipo I con tapón de goma engarzado con tapas de aluminio conteniendo 500 mg en 50 mL. Envases de 1 vial.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

ACELLBIA se suministra en viales estériles sin conservantes no pirogénicos de un solo uso.

Extraer asépticamente la cantidad necesaria de ACELLBIA y diluir hasta una concentración calculada de 1 a 4 mg/mL de rituximab en una bolsa de infusión que contenga la solución inyectable de cloruro sódico estéril y libre de pirógenos de 9 mg/mL (0,9 %) 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 garantizar 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.

Todo medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Conservación

Conservar en frigorífico (2 °C–8 °C). Conservar el envase en la caja exterior para protegerlo de la luz. No congelar.

Período de validez: 36 meses.

Fecha de aprobación/revisión del texto: 2025/11/25