

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	TRUXIMA®. (Rituximab).
Forma farmacéutica:	Concentrado para solución para infusión IV.
Fortaleza:	10 mg/mL.
Presentación:	Estuche por 1 vial de vidrio incoloro con 50 mL. Estuche por 2 viales de vidrio incoloro con 10 mL cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	CELLTRION HEALTHCARE Co. Ltd, Incheon, República de Corea.
Fabricante del producto terminado, ciudad, país:	CELLTRION Inc., Incheon, República de Corea.
Número de Registro Sanitario:	B-18-085-L01.
Fecha de Inscripción:	16 de octubre de 2018.
Composición:	
Cada vial de 50 mL contiene:	
Rituximab	500 mg
Polisorbato 80	
Cloruro de sodio	
Citrato trisódico dihidratado	
Cada vial de 10 mL contiene:	
Rituximab	100 mg
Polisorbato 80	
Plazo de validez:	Producto sin diluir: 36 meses. Producto diluido: 24 horas de 2 – 8 °C y, posteriormente, 12 horas a temperatura ambiente (no más de 30 °C).
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C.
Indicaciones terapéuticas:	
Linfoma no Hodgkin (LNH)	
	<ul style="list-style-type: none">• TRUXIMA® está indicado en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular en etapa III – IV que no han sido tratados previamente.• TRUXIMA® está indicado para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que hayan respondido a la terapia de inducción.

- TRUXIMA® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular en estadio III - IV que son quimio - resistentes o están en su segunda o subsiguiente recaída tras la quimioterapia.

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

Leucemia linfocítica crónica (LLC)

TRUXIMA® está indicado en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con LLC, con recaída, refractarios o que no hayan sido tratados previamente.

Artritis reumatoide

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

TRUXIMA® ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido por rayos X y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato.

Granulomatosis con poliangéitís y poliangéitís microscópica

TRUXIMA®, en combinación con glucocorticoides, está indicado para la inducción de la remisión en pacientes adultos con granulomatosis con poliangéitís activa y grave (de Wegener) (GP) y poliangéitís microscópica (PAM).

Contraindicaciones:

Contraindicaciones para su uso en el linfoma no-Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica

- Hipersensibilidad al principio activo, las proteínas murinas o a cualquiera de los otros excipientes declarados.
- Infecciones graves y activas.
- Pacientes en un estado de inmunodepresión grave.

Contraindicaciones para su uso en artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangéitís y poliangéitís microscópica

- Hipersensibilidad al principio activo, las proteínas murinas o a cualquiera de los otros excipientes declarados.
- Infecciones graves y activas.
- Pacientes en un estado de inmunodepresión grave.
- Insuficiencia cardíaca severa (New York Heart Association Clase IV) o enfermedad cardíaca grave, no controlada.

Precauciones:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y número de lote del producto administrado debe ser claramente registrado (o declarado) en el archivo del paciente.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Todos los pacientes tratados con TRUXIMA® para la artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica, deben tener la tarjeta de alerta con cada infusión. La tarjeta de alerta contiene información de seguridad importante para los pacientes con respecto al potencial aumento del riesgo de infecciones, como la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Muy raros casos de LMP fatales se han reportado después del uso de rituximab. Los pacientes deben ser monitoreados a intervalos regulares para cualquier síntoma o signo neurológico nuevo o peor, que puedan ser indicativos de LMP. Si se sospecha de LMP, deberá interrumpirse la administración hasta que se haya descartado una LMP. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP. La consulta con un neurólogo se debe considerar como clínicamente indicada.

Si existe alguna duda, se debe considerar la evaluación adicional, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para el ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente no puede notar (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Los pacientes deben ser advertidos de reportar a su pareja o cuidadores acerca de su tratamiento, ya que pueden notar síntomas que el paciente no.

Si un paciente desarrolla LMP, la dosificación de TRUXIMA® deberá suspenderse permanentemente. Después de la reconstitución del sistema inmune en pacientes inmunocomprometidos con LMP, se ha observado la estabilización o la mejora de los resultados. Aún se desconoce si la detección precoz de la LMP y la suspensión de la terapia con TRUXIMA® pueden conducir a una estabilización similar o un mejor resultado.

Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la infusión

TRUXIMA® se asocia con 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.

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

Infusión severa: las reacciones relacionadas con desenlace fatal se han reportado durante la post comercialización para uso de la formulación intravenosa de rituximab, con un inicio que van dentro de 30 minutos a 2 horas después de comenzar la primera infusión intravenosa de rituximab. Se caracterizaron por acontecimientos pulmonares y en algunos casos incluían lisis tumoral rápida y las características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas.

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, a menudo acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas de las características del síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, lactato deshidrogenasa elevada (LDH), insuficiencia respiratoria aguda y la muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede ir acompañada de eventos tales como la infiltración intersticial pulmonar o edema, visible en una radiografía. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de una o dos horas de iniciada la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden estar en mayor riesgo y deben ser tratados con mayor precaución. Los pacientes que desarrollan un síndrome de liberación de citoquinas grave deben interrumpir la infusión

inmediatamente y deben recibir el tratamiento sintomático agresivo. Dado que la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede ser seguido por deterioro, estos pacientes deben ser estrechamente monitoreados hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o descartado. El tratamiento posterior de los pacientes después de la resolución completa de los signos y síntomas, raramente resulta en síndrome de liberación de citoquinas grave repetido.

Los pacientes con una alta carga tumoral o con un número alto ($\geq 25 \times 10^9/L$) de células malignas circulantes (tales como pacientes con LLC) que pueden estar en mayor riesgo de síndrome de liberación de citoquinas especialmente grave, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser monitoreados muy de cerca a lo largo de la primera infusión. Se debe considerar el uso de una velocidad de infusión reducida para la primera infusión en estos pacientes o una fracción de la dosificación de más de dos días durante el primer ciclo y cualquier ciclo subsiguiente si el recuento de linfocitos es todavía $> 25 \times 10^9/L$.

Las reacciones adversas relacionadas con la infusión de todo tipo se han observado en el 77 % de los pacientes tratados con rituximab (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10 % de los pacientes). Estos síntomas son generalmente reversibles con la interrupción de la infusión de rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico, y, ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides, si es necesario.

Las reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad se han reportado después de la administración intravenosa de proteínas a los pacientes. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las verdaderas reacciones de hipersensibilidad suelen producirse en cuestión de minutos después de iniciar la infusión. Medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, como la epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, deben estar disponibles para uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de TRUXIMA®. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (descrito anteriormente). Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han reportado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

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

Dado que se puede producir hipotensión durante la administración de TRUXIMA®, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de TRUXIMA®.

Trastornos cardíacos

Se ha producido angina de pecho, arritmias cardíacas (tales como el aleteo auricular y la fibrilación), insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en los pacientes tratados con rituximab. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o quimioterapia cardiotoxicidad deben ser estrechamente monitoreados.

Toxicidades hematológicas

A pesar de que TRUXIMA® no es mielosupresor en monoterapia, se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con recuento de neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/L$ y/o recuento de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, pues la experiencia clínica en esta población es limitada. El rituximab se ha utilizado en 21 pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida sin inducir mielotoxicidad. Deben llevarse a cabo conteos sanguíneos regulares completos, incluyendo neutrófilos y plaquetas, durante la terapia con TRUXIMA®.

Infecciones

Pueden ocurrir infecciones graves, incluso fatales, durante el tratamiento con TRUXIMA®. TRUXIMA® no debe ser administrado a pacientes con una infección activa o grave (por ejemplo, tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas).

Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de TRUXIMA® en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves.

Han sido reportados casos de reactivación de hepatitis B en los sujetos que recibieron rituximab, incluyendo hepatitis fulminante con desenlace fatal. La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a la 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 por hepatitis B primarias. Se debe realizar el cribado de virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con TRUXIMA®. Como mínimo, ésta debe incluir estado de HBsAg y estado de HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. Los pacientes con enfermedad activa de la hepatitis B no deben ser tratados con TRUXIMA®. Los pacientes con serología positiva de la hepatitis B (HBsAg o bien HBcAb) deben consultar a los expertos en enfermedades del hígado antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Se han reportado casos muy raros de LMP durante el uso postcomercialización 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.

Inmunizaciones

La seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de la terapia con TRUXIMA® no se ha estudiado para los pacientes con LNH y LLC y la vacunación con vacunas de virus vivos no es recomendable. Los pacientes tratados con TRUXIMA® no pueden recibir vacunas vivas. Sin embargo, con vacunas no vivas las tasas de respuesta pueden ser reducidas. En un estudio no aleatorizado, los pacientes con LNH de bajo grado en recaída que recibieron la monoterapia de rituximab cuando se compara con los controles no tratados sanos tenían una tasa de respuesta menor a la vacunación con antígeno de recuerdo del tétanos (16 % vs. 81 %) y neoantígeno de hemocianina de Lapa de ojo de cerradura (KLH) (4 % frente a 76 % cuando se evaluó por > 2 veces el título del anticuerpo). Para los pacientes con LLC son asumibles resultados similares teniendo en cuenta las similitudes entre ambas enfermedades pero no se han investigado en ensayos clínicos.

La media de los títulos de los anticuerpos pre-terapéuticos contra un panel de antígenos (Streptococcus pneumoniae, gripe A, las paperas, la rubéola, varicela) se mantuvieron durante al menos 6 meses después del tratamiento con rituximab.

Reacciones cutáneas

Se han reportado reacciones graves en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de un evento de este tipo, con una sospechosa relación con TRUXIMA®, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

Artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica

Metotrexato (MTX) en poblaciones sin tratamiento farmacológico previo con artritis reumatoide

El uso de TRUXIMA® no se recomienda en pacientes no tratados previamente con MTX ya que no ha sido establecida una relación riesgo - beneficio favorable.

Reacciones relacionadas con la infusión

TRUXIMA® se asocia con reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos. Siempre se debe administrar la premedicación con un fármaco antipirético / analgésico y un medicamento antihistamínico, antes de cada infusión de TRUXIMA®. También se debe administrar premedicación con glucocorticoides en la artritis reumatoide antes de cada infusión de TRUXIMA® con el fin de reducir la frecuencia y severidad de las RRI.

Se han reportado RRI graves con resultado de muerte en pacientes con artritis reumatoide en el ajuste postcomercialización. En la artritis reumatoide, la mayoría de los eventos relacionados con la infusión observados en los ensayos clínicos fueron de intensidad leve a moderada. Los síntomas más comunes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de la garganta, enrojecimiento, erupción cutánea, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentaron cualquier reacción a la infusión fue mayor después de la primera infusión seguida de la segunda infusión de cualquier curso de tratamiento. La incidencia de RRI se redujo con cursos posteriores. Las reacciones reportadas fueron generalmente reversibles con una reducción de la tasa, o la interrupción, de la infusión de rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, de vez en cuando si se requería, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides. Se recomienda monitorear de cerca a los pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes y los que hayan experimentado reacciones adversas cardiopulmonares previas. Dependiendo de la severidad de la RRI y las intervenciones necesarias, se debe suspender TRUXIMA® de manera temporal o permanente. En la mayoría de los casos, la infusión se puede reanudar a una reducción del 50 % en la tasa (por ejemplo de 100 mg/h hasta 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo.

Los medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo la epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, se deben tener disponibles para su uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de TRUXIMA®.

No existen datos sobre la seguridad de TRUXIMA® en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (NYHA clase III) o enfermedad cardiovascular grave o no controlada. En los pacientes tratados con rituximab se ha observado que la ocurrencia de condiciones cardíacas isquémicas preexistentes se convierten en sintomáticas, tales como angina de pecho, fibrilación auricular y flúter. Por lo tanto, en pacientes con antecedentes de cardiopatía y aquellos que experimentaron reacciones adversas cardiopulmonares previas, el riesgo de complicaciones cardiovasculares derivadas de las reacciones a la infusión se debe considerar antes del tratamiento con TRUXIMA®, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados durante la administración. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión de rituximab, debe considerarse la posibilidad de retirar la medicación antihipertensiva 12 horas antes de la infusión de TRUXIMA®.

Las RRI para los pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica fueron similares a las observadas en los pacientes con artritis reumatoide en ensayos clínicos.

Trastornos cardíacos

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

Infecciones

Infecciones

Basándose en el mecanismo de acción de TRUXIMA® y el conocimiento de que las células B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmune normal, los pacientes tienen un mayor riesgo de infección después de la terapia con TRUXIMA®. Pueden ocurrir infecciones graves, incluso fatales, durante el tratamiento con TRUXIMA®. Este producto no debe ser administrado en pacientes con una infección activa o grave (por ejemplo, tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas) o pacientes severamente inmunocomprometidos (por ejemplo, donde los niveles de CD4 o CD8 son muy bajos). Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de TRUXIMA® en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con enfermedades subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves, por ejemplo, hipogammaglobulinemia. Se recomienda determinar los niveles de inmunoglobulinas antes de iniciar el tratamiento con TRUXIMA®.

Los pacientes que reportan signos y síntomas de infección después del tratamiento con TRUXIMA® deben ser evaluados con prontitud y tratarse adecuadamente. Antes de administrar los ciclos siguientes del tratamiento con TRUXIMA®, los pacientes deben ser re-evaluados para cualquier riesgo potencial de infecciones.

Se han reportado casos muy raros de LMP fatal después del uso de rituximab para el tratamiento de la artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes, incluyendo lupus eritematoso sistémico (LES) y vasculitis.

Infecciones por hepatitis B

Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, incluyendo los que tienen un desenlace fatal, en la artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis y los pacientes con poliangeítis microscópica que reciben rituximab.

Se debe realizar el cribado del virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con TRUXIMA®. Como mínimo, éste debe incluir estado de HBsAg y estado de HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. Los pacientes con enfermedad activa de la hepatitis B no deben ser tratados con TRUXIMA®. Los pacientes con serología positiva de la hepatitis B (HBsAg o bien HBcAb) deben consultar a los expertos en enfermedades del hígado antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de hepatitis B.

Neutropenia tardía

Se deben realizar conteos de neutrófilos regularmente antes de cada uso de TRUXIMA®, y hasta 6 meses después de la interrupción del tratamiento vigilar los signos o síntomas de infección.

Reacciones cutáneas

Se han reportado reacciones graves en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de un evento de ese tipo con presunta relación con TRUXIMA®, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

Inmunización

Los médicos deben revisar el estado de vacunación del paciente y seguir las pautas de vacunación vigente antes de proceder a la terapia con TRUXIMA®. La vacunación debe completarse al menos 4 semanas antes de la primera administración de TRUXIMA®.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de la terapia con TRUXIMA®. Por lo tanto, no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos mientras se trata con TRUXIMA® o mientras hay depleción de células B periféricas.

Los pacientes tratados con TRUXIMA® no pueden recibir vacunas vivas. Sin embargo, las tasas de respuesta a vacunas no vivas pueden ser reducidas. En un ensayo aleatorio, los pacientes con artritis reumatoide tratados con rituximab y metotrexato tenían tasas de respuesta comparables a antígeno de recuerdo del tétanos (39 % vs 42 %), la reducción de las tasas a la vacuna de polisacárido neumocócico (43 % v. 82 % a por lo menos 2 serotipos de neumococo de anticuerpos), y neoantígeno KLH (47 % vs 93 %), cuando se administra después de 6 meses rituximab, en comparación con los pacientes que sólo recibieron metotrexato. En caso de que se requieran vacunas no vivas mientras se esté recibiendo terapia con TRUXIMA®, estas deben ser completadas al menos 4 semanas antes de comenzar el próximo curso de TRUXIMA®.

En general, la experiencia de TRUXIMA® en la artritis reumatoide, evidencia que la proporción de pacientes con anticuerpos contra *S. pneumoniae*, gripe, paperas, rubéola, varicela y toxoide tetánico es generalmente similar a la del inicio del estudio, en pacientes que cumplieron más de un año de tratamiento.

Uso concomitante / secuencial de otros FARME (fármacos antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad) en la artritis reumatoide

No se recomienda el uso concomitante de TRUXIMA® y terapias antirreumáticas distintas a las incluidas en la indicación y posología de artritis reumatoide.

Existen datos limitados de ensayos clínicos para evaluar plenamente la seguridad del uso secuencial de otros Fármacos Modificadores de la Enfermedad - FAMEs (incluidos los inhibidores de FNT y otros productos biológicos) después de TRUXIMA®. Los datos disponibles indican que la tasa de infección clínicamente relevante no tiene cambios cuando se utilizan este tipo de terapias en pacientes previamente tratados con rituximab. Sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para detectar signos de infección si se utilizan agentes biológicos y/o un FARME después de la terapia con TRUXIMA®.

Malignidad

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidad. Con base en la experiencia limitada con rituximab en pacientes con artritis reumatoide, los datos actuales no parecen sugerir cualquier aumento en el riesgo de malignidad. Sin embargo, el posible riesgo para el desarrollo de los tumores sólidos no se puede excluir en este momento.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver "Precauciones".

Efectos indeseables:

Experiencia de linfoma no-Hodgkin y leucemia linfocítica crónica

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de TRUXIMA® en el linfoma no-Hodgkin y en LLC se basa en los datos de los pacientes de los ensayos clínicos y de información de vigilancia post-comercialización. Estos pacientes fueron tratados con monoterapia de TRUXIMA® (como tratamiento de inducción o el tratamiento de mantenimiento después del tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con TRUXIMA® eran RRI que se produjeron en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las posteriores infusiones y es menor del 1 % después de ocho dosis de rituximab.

Los eventos infecciosos (predominantemente bacterianos y virales) ocurrieron en aproximadamente el 30 - 55 % de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con linfoma no-Hodgkin y en el 30 - 50 % de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con LLC.

Las reacciones adversas graves reportadas u observadas más frecuentes fueron:

- RRI (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral).
- Infecciones.
- Eventos cardiovasculares.

Otras reacciones adversas graves reportadas incluyen reactivación de hepatitis B y LMP.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas reportadas con TRUXIMA® solo o en combinación con quimioterapia se resumen en la Tabla 1. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. 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 frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las RAM identificadas solamente durante la vigilancia post comercialización, y para las cuales no se pudo estimar una frecuencia, se enumeran bajo "no conocido".

Tabla 1. RAM reportadas en los ensayos clínicos o durante la vigilancia post comercialización en los pacientes con linfoma no-Hodgkin y la enfermedad LLC tratada con rituximab en monoterapia / como mantenimiento o en combinación con quimioterapia

Clase de órgano / sistema	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro	No conocido
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas, infecciones virales, +bronquitis	Septicemia, *neumonía, *infección febril, *infección de herpes, *infección del tracto respiratorio, infecciones por hongos, infecciones de etiología desconocida, *bronquitis aguda, *sinusitis, hepatitis B ¹		Infección viral grave ² <i>Pneumocystis jirovecii</i>	LMP	
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Neutropenia, leucopenia, *neutropenia febril, *trombocitopenia	Anemia, *pancitopenia, *granulocitopenia	Trastornos de la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		Aumento transitorio de niveles IgM en suero	Neutropenia tardía ³
Trastornos del sistema inmune	Reacciones relacionadas con la infusión ⁴ , angioedema	Hipersensibilidad		Anafilaxia	Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas ⁴ , enfermedad del suero	Trombocitopenia reversible aguda, relacionada con la infusión ⁴ .

Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiper glucemia, disminución de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
Desórdenes psiquiátricos			Depresión, nerviosismo			
Trastornos del sistema nervioso		Parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareos, ansiedad	Disgeusia		Neuropatía periférica, parálisis del nervio facial ⁵	Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos ⁵
Trastornos oculares		Trastorno de lagrimeo, conjuntivitis			Pérdida severa de la visión ⁵	
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus, dolor de oído				Pérdida auditiva ⁵
Trastornos cardíacos		*Infarto al miocardio ^{4,6} , arritmia, *fibrilación auricular, taquicardia, *trastorno cardíaco	*Insuficiencia ventricular izquierda, *taquicardia supraventricular, *taquicardia ventricular, +angina, *infarto, isquemia, bradicardia	Trastornos cardíacos graves ^{4,6}	Falla cardíaca ^{4,6}	
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			Vasculitis (predominantemente cutánea), vasculitis leucocitoclástica	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo ⁴ , enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de la tos, rinitis	Asma, bronquiolitis obliterante, trastorno pulmonar, hipoxia	Enfermedad pulmonar intersticial ⁷	Falla respiratoria ⁴	Infiltración pulmonar
Desórdenes gastrointestinales	Náusea	Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de la garganta	Agrandamiento del abdomen		Perforación gastrointestinal ⁷	
Piel y tejido subcutáneo	Prurito, rash, +alopecia	Urticaria, sudoración, sudoración nocturna, +trastornos de la piel			Reacciones cutáneas ampulosas severas, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) ⁷	

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos		Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de cuello, dolor de espalda				
Trastornos renales y urinarios					Falle renal ⁴	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fiebre, escalofríos, astenia, dolor de cabeza	Dolor tumoral, enrojecimiento, malestar, síndrome de resfriado, *fatiga, [†] escalofríos, [†] falla multiorgánica ⁴	Dolor en el lugar de la infusión			
Investigaciones	Disminución de los niveles de IgG					

Para cada término, el cálculo de la frecuencia se basa en las reacciones de todos los grados (de leve a grave), a excepción de los términos marcados con "+" en el que el cálculo de la frecuencia se basa únicamente en las reacciones graves (\geq grado 3 de NCI criterios comunes de toxicidad). Sólo la frecuencia más alta observada en los ensayos se reportó.

1 incluye reactivación y las infecciones primarias; Frecuencia función del régimen R - FC en la LLC en recaída / refractaria.

2 ver también la sección infección más abajo.

3 ver también la sección reacciones adversas hematológicas por debajo.

4 ver también la sección reacciones relacionadas con la infusión abajo. Casos fatales reportados raramente.

5 signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurrido en varias ocasiones hasta varios meses después de la finalización de la terapia con rituximab.

6 observados principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente y/o quimioterapia cardiotoxicidad y se asociaron con reacciones relacionadas con la infusión en su mayoría.

7 incluye casos fatales.

Los siguientes términos han sido reportados como eventos adversos durante los ensayos clínicos, sin embargo, fueron reportados con una incidencia similar o inferior en los brazos de rituximab en comparación con los brazos control: toxicidad hematológica, infección neutropénica, infección del tracto urinario, trastornos sensoriales, pirexia.

Los signos y síntomas sugestivos de una reacción relacionada con la infusión se reportaron en más del 50 % de los pacientes en los ensayos clínicos, y fueron observados predominantemente durante la primera infusión, normalmente en la primeras una o dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyen enrojecimiento, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria / sarpullido, fatiga, dolor de cabeza, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (tales como broncoespasmo, hipotensión) se produjeron en hasta el 12 % de los casos. Las reacciones reportadas en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible. La exacerbación de enfermedades cardíacas preexistentes (tales como angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva y trastornos cardíacos graves - insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular) edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, la insuficiencia renal y la insuficiencia respiratoria, fueron reportados en las frecuencias más bajas o desconocidas. La incidencia de los síntomas relacionados

con la infusión disminuyó sustancialmente con las infusiones posteriores y es < 1 % de los pacientes en el octavo ciclo de rituximab.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

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

Las infecciones por *Candida* localizadas, así como por herpes zoster, fueron reportadas con una incidencia mayor en el brazo de rituximab de estudios aleatorios. Se reportaron infecciones graves en aproximadamente el 4 % de los pacientes tratados con monoterapia de rituximab. No se observaron frecuencias más altas de infecciones en general, durante el tratamiento con rituximab. No hubo toxicidad acumulada en términos de infecciones reportadas sobre un período de tratamiento de 2 años. Además, han sido reportadas otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones - algunas de las cuales fueron fatales, con el tratamiento con rituximab. La mayoría de los pacientes había recibido rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las infecciones causadas por los virus del herpes (citomegalovirus, virus Varicela Zoster y Herpes Simplex Virus), el virus JC (LMP) y el virus de la hepatitis C. Los casos de LMP fatales que ocurrieron después de progresión de la enfermedad y el nuevo tratamiento, también se han reportado en los ensayos clínicos. Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, la mayoría de las cuales fueron en pacientes que reciben rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica. En los pacientes con LLC en recaída / refractaria, la incidencia de infección por hepatitis B (reactivación y la infección primaria) fue del 2 % en R - FC vs 0 % FC. La progresión de sarcoma de Kaposi se ha observado en pacientes expuestos a rituximab con sarcoma de Kaposi pre-existente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones adversas hematológicas

En los ensayos clínicos con TRUXIMA® en monoterapia, administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de los pacientes fueron generalmente leves y reversibles.

Se reportó neutropenia (grados 3/4) en el 4.2 %, la anemia en un 1.1 % y trombocitopenia en el 1.7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento de rituximab por un máximo de 2 años, leucopenia (5 % vs. 2 %, grado 3/4) y neutropenia (10 % frente al 4 %, grado 3/4) fueron reportadas con una incidencia más alta 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 la quimioterapia, leucopenia grado 3/4 (R - CHOP 88 % vs CHOP 79 %, R - FC 23 % vs FC 12 %), neutropenia (R - CVP 24 % vs CVP 14 %; R - CHOP 97 % vs CHOP 88 %, R - FC 30 % vs FC 19 % en LLC no tratada previamente), pancitopenia (R - FC 3 % vs FC 1 % en la LLC no tratada previamente) se divulgan generalmente con frecuencias más altas en comparación con la quimioterapia sola. Sin embargo, la mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con rituximab y la quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia sola. Los estudios realizados en la LLC no tratada previamente y en recaída / refractaria, han establecido que en hasta el 25 % de los pacientes tratados con R - FC, la neutropenia fue prolongada (definida como recuento de neutrófilos que queda por debajo de $1 \times 10^9/L$ entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o se ha producido con una aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/L$, a más tardar 42 días después de la última dosis en pacientes sin anterior neutropenia prolongada o que se recuperó antes del día 42) después del tratamiento con rituximab además de FC.

No hubo diferencias reportadas por la incidencia de anemia. Fueron reportados algunos casos de neutropenia tardía, ocurridos tras más de cuatro semanas después de la última infusión de rituximab. En el estudio LLC de primera línea, los pacientes en etapa C Binet experimentaron más eventos adversos en el brazo R - FC en comparación con el brazo FC (R - FC 83 % vs FC 71 %). En un estudio de LLC refractaria / en recaída, la trombocitopenia de grado 3 - 4 se reportó en el 11 % de los pacientes en el R - grupo FC en comparación con el 9 % de los pacientes en el grupo de FC.

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

Reacciones adversas cardiovasculares

Las reacciones cardiovasculares durante los ensayos clínicos de monoterapia con rituximab se reportaron en el 18.8 % de los pacientes, siendo los eventos más frecuentes hipotensión e hipertensión. Se reportaron casos de arritmias grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la infusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de trastornos cardíacos grado 3 - 4 fue comparable entre los pacientes tratados con rituximab y el grupo control. Los eventos cardíacos fueron reportados como graves acontecimientos adversos (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 el grupo control. En los estudios de evaluación de rituximab en combinación con la quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas grados 3 y 4, arritmias supraventriculares predominantemente como taquicardia y fibrilación / aleteo auricular, fue mayor en el grupo R - CHOP (14 pacientes, 6.9 %) en comparación con el grupo de CHOP (3 pacientes, 1.5 %). Todas estas arritmias se dieron en el contexto de una infusión de rituximab o se asociaron con factores predisponentes tales como fiebre, infección, infarto de miocardio agudo, condición respiratoria preexistente y las enfermedades cardiovasculares. No se observó diferencia entre los grupos R - CHOP y CHOP en la incidencia de otros eventos cardíacos grados 3 y 4, como insuficiencia cardíaca, enfermedad miocárdica y manifestaciones de la enfermedad de la arteria coronaria. En la LLC, la incidencia global de arritmias cardíacas grados 3 y 4 fue baja, tanto en el estudio de primera línea (4 % R - FC, 3 % FC) como en el estudio en recaída / refractario (4 % R - FC, 4 % FC).

Sistema respiratorio

Se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial, algunos con desenlace fatal.

Trastornos neurológicos

Durante el período de tratamiento (fase de tratamiento de inducción que consta de R - CHOP por un máximo de ocho ciclos), cuatro pacientes (2 %) tratados con R - CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en la incidencia de otros eventos tromboembólicos. En contraste, tres pacientes (1.5 %) tuvieron acontecimientos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el período de seguimiento. En la LLC, la incidencia global de trastornos del sistema nervioso fue baja, tanto en el estudio de primera línea (4 % R - FC, 4 % FC) como en el estudio en recaída / refractario (3 % R - FC, 3 % FC).

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen trastornos de la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR/SLPR exige la confirmación por imágenes del cerebro. Los casos reportados

habían reconocido los factores de riesgo para SEPR/SLPR, incluyendo la enfermedad subyacente de los pacientes, la hipertensión, la terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Desórdenes gastrointestinales

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

Niveles de IgG

En el ensayo clínico para evaluar tratamiento de mantenimiento con rituximab en el linfoma folicular refractario / en recaída, la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior normal (LIN) (< 7 g/L) después del tratamiento de inducción, tanto en el grupo control como en el grupo de rituximab. En el grupo control, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente por encima del LIN, pero se mantuvo constante en el grupo de rituximab. La proporción de pacientes con niveles de IgG por debajo del LIN fue aproximadamente del 60 % en el grupo de rituximab a lo largo del período de tratamiento de 2 años, mientras que disminuyó en el grupo control (36 % después de 2 años).

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

Piel y tejido subcutáneo

Se ha reportado muy raramente la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace fatal.

Subpoblaciones de pacientes con monoterapia con rituximab.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

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

Enfermedad voluminosa

Hubo una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3/4 en pacientes con enfermedad masiva que en pacientes sin enfermedad voluminosa (25.6 % vs 15.4 %). La incidencia de reacciones adversas de cualquier grado fue similar en ambos grupos.

Retratamiento

El porcentaje de pacientes que reportaron RAM en ciclos de retratamiento con rituximab, fue similar al porcentaje de pacientes que reportaron RAM inicial (de cualquier grado y RAM de grado 3/4).

Subpoblaciones de pacientes con terapia combinada con rituximab

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

La incidencia de eventos adversos linfáticos y sanguíneos de grado $\frac{3}{4}$ fue mayor en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes (< 65 años) no tratados previamente con LLC o reincidente / refractaria.

Experiencia de la artritis reumatoide

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de TRUXIMA® en la artritis reumatoide se basa en datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios postcomercialización.

El perfil de seguridad de TRUXIMA® en pacientes con artritis reumatoide moderada a grave (AR) está resumido en las siguientes secciones. En los ensayos clínicos, más de 3100 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento, seguidos por períodos que van desde 6 meses hasta los 5 años, aproximadamente 2400 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento y más de 1000 pacientes recibieron 5 o más cursos. La información de seguridad recogida durante la comercialización se refleja el perfil de reacciones adversas esperado, como se ve en los ensayos clínicos de rituximab.

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

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en la tabla 2. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y muy raras ($< 1/10000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas más frecuentes consideradas debido a la recepción de rituximab fueron RRI. La incidencia global de RRI en los ensayos clínicos fue del 23 % en la primera infusión con disminución en las infusiones posteriores. Las RRI graves fueron poco frecuentes (0.5 % de los pacientes), observándose predominantemente durante el curso inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de AR de rituximab, se ha reportado LMP y reacción tipo enfermedad del suero durante la experiencia post - comercialización.

Tabla 2. Resumen de las reacciones adversas a medicamentos reportadas en los ensayos clínicos o durante la vigilancia posterior a la comercialización en pacientes con artritis reumatoide que recibieron rituximab

Clase de órgano / sistema	Muy común	Común	Poco común	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario	Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tinea pedis			LMP, reactivación de la hepatitis B
Sangre y del sistema linfático		Neutropenia ¹		Neutropenia final ²	Reacción tipo enfermedad del suero
Trastornos cardíacos				Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio	Aleteo auricular
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, náuseas, erupción cutánea, fiebre, prurito,		Reacciones relacionadas con la infusión (edema generalizado, broncoespasmo,		

	urticaria, irritación de la garganta, sofocos, hipotensión, rinitis, escalofríos, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema) ³		sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide) ³		
Trastornos del metabolismo y nutricionales		Hipercolesterolemia			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia, cefalea, mareos, ciática			
Piel y del tejido subcutáneo		Alopecia			Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Stevens-Johnson) ⁵
Desórdenes psiquiátricos		Depresión, ansiedad			
Desórdenes gastrointestinales		Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor abdominal superior			
Trastornos musculoesqueléticos		Artralgia / dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis			
Investigaciones	Disminución de niveles de IgM	Disminución de niveles de IgG ⁴			

1: Categoría de frecuencia derivada de los valores de laboratorio que se recoge como parte de la vigilancia de laboratorio de rutina en ensayos clínicos.

2: Categoría de frecuencia derivada de datos postcomercialización.

3: Reacciones que se producen durante o dentro de las 24 horas de la infusión.

4: Incluye observaciones recogidas como parte de la vigilancia de laboratorio de rutina.

5: Incluye casos fatales.

Cursos múltiples

Los cursos múltiples de tratamiento están asociados con un perfil de RAM similar a las observadas después de la primera exposición. La tasa de todas las reacciones adversas tras la primera exposición a rituximab fue mayor durante los primeros seis meses y disminuyó a partir de entonces. Esto se debe principalmente a RRI (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento), exacerbación de la AR e infecciones, todas las cuales fueron más frecuentes en los primeros 6 meses de tratamiento.

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones adversas más frecuentes después de la recepción de rituximab en los estudios clínicos fueron RRI (ver tabla 2). Entre los 3189 pacientes tratados con rituximab, 1135 (36 %) experimentaron al menos un RRI, y 733 (23 %) experimentaron una RRI tras la primera infusión de rituximab. La

incidencia de RRI se redujo con infusiones posteriores. En los ensayos clínicos, menos de un 1 % (17/3189) de los pacientes experimentaron una RRI grave. No hubo CCT RRI de grado 4 y alguna muerte debido a RRI en los ensayos clínicos. La proporción de eventos de CCT grado 3 y de IRR que conducen a la retirada disminuyó en curso y eran raras. La premedicación con glucocorticoides por vía intravenosa redujo significativamente la incidencia y la gravedad de RRI. Han sido reportados RRI graves con resultado de muerte en la configuración postcomercialización.

La incidencia, tipo y gravedad de la RRI fueron consistentes con lo observado históricamente y no se observaron RRI graves.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

La tasa global de infección fue de aproximadamente 94 por cada 100 pacientes por año en los pacientes tratados con rituximab. Las infecciones fueron predominantemente 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 requieren antibióticos por vía intravenosa, fue de aproximadamente 4 por 100 pacientes por año. La tasa de infecciones graves no mostró algún aumento significativo después de múltiples ciclos de rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (como la neumonía) han sido reportadas durante los ensayos clínicos, con una incidencia similar en los brazos de rituximab en comparación con los brazos control.

Los casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva con resultado de muerte se han reportado siguiendo el uso de rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Esto incluye la artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes no especificadas, incluyendo LES y vasculitis.

En pacientes con linfoma no-Hodgkin que recibieron rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han reportado casos de reactivación de hepatitis B (ver linfoma no-Hodgkin). La reactivación de la infección por hepatitis B también se ha reportado muy raramente en pacientes con artritis reumatoide que reciben rituximab.

Reacciones adversas cardiovasculares

Las reacciones cardíacas graves se registraron a una tasa de 1.3 por cada 100 pacientes por año en los pacientes tratados con rituximab, en comparación con 1.3 por 100 pacientes por año en los pacientes tratados con placebo. Las proporciones de pacientes que experimentan reacciones cardíacas (todas o graves) no aumentaron durante varios cursos.

Trastornos neurológicos

Se han reportado casos de SEPR/SLPR. Los signos y síntomas incluyen trastornos de la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR/SLPR exige la confirmación por imágenes del cerebro. Los casos reportados han reconocido los factores de riesgo para SEPR/SLPR, incluyendo la enfermedad subyacente de los pacientes, la hipertensión, la terapia inmunosupresora y/o la quimioterapia.

Neutropenia

No se observaron eventos de neutropenia con el tratamiento con rituximab, la mayoría de los cuales fueron transitorios y leves o moderados en gravedad. La neutropenia puede ocurrir varios meses después de la administración de rituximab.

En grupos controlados con placebo, 0.94 % (13/1382) de pacientes tratados rituximab y 0.27 % (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave.

Los acontecimientos neutropénicos, incluyendo la aparición tardía grave y la neutropenia persistente, rara vez se han reportado en el post ajuste de comercialización, algunos de los cuales estaban asociados con infecciones fatales.

Piel y del tejido subcutáneo

Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal, se han reportado muy raramente.

Anormalidades de laboratorio

Hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior normal) se ha observado en pacientes con AR tratados con rituximab. No hubo aumento en la tasa de infecciones generales o infecciones graves después del desarrollo de baja IgG o IgM.

Las consecuencias de depleción de células B a largo plazo en pacientes pediátricos son desconocidas.

Experiencia de granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica

Resumen del perfil de seguridad

En el ensayo clínico en granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica, 99 pacientes fueron tratados con rituximab (375 mg/m², una vez por semana durante 4 semanas) y glucocorticoides.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones en la tabla 3 fueron todos los eventos adversos que ocurrieron con una incidencia ≥ 5 % en el grupo de rituximab.

Tabla 3. Reacciones adversas medicamentosas que ocurrieron a los 6 meses en ≥ 5 % de los pacientes que recibieron rituximab, y a una frecuencia más alta que el grupo de comparación, en el estudio clínico pivotal

Sistema corporal – Reacción adversa	TRUXIMA® (n = 99)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	
Trombocitopenia	7 %
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	18 %
Dispepsia	6 %
Estreñimiento	5 %
Trastornos generales y del sitio de administración	
Edema periférico	16 %
Trastornos del sistema inmunológico	
Síndrome de liberación de citoquinas	5 %
Infecciones e infestaciones	
Infección del tracto urinario	7 %

Bronquitis	5 %
Infección de herpes	5 %
Nasofaringitis	5 %
Investigaciones	
Disminución de la hemoglobina	6 %
Trastornos metabólicos y nutricionales	
Hiperpotasemia	5 %
Trastornos musculoesqueléticos	
Espasmos musculares	18 %
Artralgia	15 %
Dolor de espalda	10 %
Debilidad muscular	5 %
Dolor musculoesquelético	5 %
Dolor en las extremidades	5 %
Trastornos del sistema nervioso	
Mareo	10 %
Temblores	10 %
Desórdenes psiquiátricos	
Insomnio	14 %
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	12 %
Disnea	11 %
Epistaxis	11 %
Congestión nasal	6 %
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	
Acné	7 %
Trastornos vasculares	
Hipertensión	12 %
Flushing	5 %

Descripción de reacciones adversas a medicamentos elegidos

Reacciones relacionadas con la infusión

Las RRI en el ensayo clínico de GP y PAM se definieron como cualquier evento adverso que ocurre dentro de las 24 horas de la infusión y que se consideran relacionadas con la infusión por los investigadores. Noventa y nueve pacientes fueron tratados con rituximab y el 12 % experimentó al menos un RRI. Todos las RRI fueron CCT Grado 1 ó 2. Las RRI más comunes incluyen el síndrome de liberación de citoquinas, enrojecimiento, irritación de la garganta y temblor. TRUXIMA® se administró en combinación con glucocorticoides por vía intravenosa, lo que puede reducir la incidencia y gravedad de estos eventos.

Infecciones

En los 99 pacientes tratados con rituximab, la tasa global de infección fue de aproximadamente 237 por 100 pacientes (IC del 95 %: 197 - 285), en el criterio de valoración primario de 6 meses. Las infecciones fueron predominantemente leves a moderadas y consistieron sobre todo en infecciones del tracto respiratorio superior, herpes zoster e infecciones del tracto urinario.

La tasa de infecciones graves fue de aproximadamente 25 por cada 100 pacientes por año. La infección grave reportada más frecuentemente en el grupo de rituximab fue neumonía a una frecuencia del 4 %.

Tumores malignos

La incidencia de tumores malignos en los pacientes tratados con rituximab en el estudio clínico de granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica fue de 2.00 por 100 pacientes por año, en la fecha de cierre de estudio común (cuando el último paciente había completado el período de seguimiento). Con base en razones de incidencia estandarizadas, la incidencia de tumores malignos parece ser similar a la descrita previamente en pacientes con vasculitis asociada a ANCA.

Reacciones adversas cardiovasculares

Los eventos cardíacos ocurrieron a una velocidad de aproximadamente 273 por 100 pacientes (IC del 95 %: 149 – 470) en el criterio de valoración primario de 6 meses. La tasa de eventos cardíacos graves fue de 2.1 por 100 pacientes (IC 95 %: 3 - 15). Los eventos más frecuentes fueron taquicardia (4 %) y la fibrilación auricular (3 %).

Reactivación de hepatitis B

Un pequeño número de casos de reactivación de la hepatitis B, algunos con desenlace fatal, han sido reportados en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica que reciben rituximab en el ajuste post comercialización.

Hipogammaglobulinemia

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior normal) en los pacientes con granulomatosis con poliangeítis y con poliangeítis microscópica tratados con rituximab. A los 6 meses, en el ensayo de no inferioridad, controlado con activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, en el grupo de rituximab, 27 %, 58 % y 51 % de los pacientes con niveles basales normales de inmunoglobulina, tenían bajos niveles de IgA, IgG e IgM, respectivamente, en comparación con 25 %, 50 % y 46 % en el grupo de ciclofosfamida. No hubo aumento en la tasa de infecciones generales o infecciones graves en pacientes con IgA, IgG o IgM baja.

Neutropenia

En el ensayo controlado con activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, el 24 % de los pacientes del grupo rituximab (curso individual) y el 23 % de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida

desarrollaron neutropenia CCT grado 3 o mayor. La neutropenia no se asoció con un aumento observado en la infección grave en los pacientes tratados con rituximab. El efecto de múltiples cursos de rituximab sobre el desarrollo de la neutropenia en granulomatosis con poliangeítis y los pacientes poliangeítis microscópica no se ha estudiado en ensayos clínicos.

Piel y del tejido subcutáneo

Se ha reportado muy raramente necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace fatal.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Reportar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el monitoreo continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacción adversa.

Posología y modo de administración:

TRUXIMA® debe administrarse bajo la estrecha supervisión de un profesional de la salud con experiencia y en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible.

La premedicación consistente en un antipirético y un antihistamínico, por ejemplo, paracetamol y difenhidramina: Siempre se deben aplicar antes de cada administración de TRUXIMA®.

En pacientes con linfoma no-Hodgkin y LLC, se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si TRUXIMA® no se va a administrar en combinación con quimioterapia que incluya corticoides.

En pacientes con artritis reumatoide, la premedicación con 100 mg de metilprednisolona por vía intravenosa debe administrarse 30 minutos antes de la infusión de TRUXIMA® para disminuir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión (RRI).

En los pacientes con granulomatosis con poliangeítis (Wegener) o poliangeítis microscópica, se recomienda administrar metilprednisolona por vía intravenosa de 1 a 3 días, en una dosis de 1000 mg por día antes de la primera infusión de TRUXIMA® (la última dosis de metilprednisolona se puede administrar el mismo día de la primera infusión de TRUXIMA®). A esto le debe seguir prednisona oral en 1 mg/kg/día (que no exceda los 80 mg/día y la reducción lo más rápidamente posible con base en la necesidad clínica) durante y después del tratamiento con TRUXIMA®.

Dosis

Linfoma no-Hodgkin

Linfoma folicular no-Hodgkin

Terapia combinada

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

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

Terapia de mantenimiento

Linfoma folicular no tratado previamente

La dosis recomendada de TRUXIMA® utilizada como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular no tratado previamente y que han respondido al tratamiento de inducción es de 375 mg/m² de superficie corporal una vez cada 2 meses (a partir de 2 meses después de la última dosis de

la terapia de inducción) hasta la progresión de la enfermedad o durante un período máximo de dos años.

Linfoma folicular en recaída / refractario

La dosis recomendada de TRUXIMA® utilizada como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular en recaída / refractario que han respondido al tratamiento de inducción es de 375 mg/m² de superficie corporal una vez cada 3 meses (a partir de 3 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta la progresión de la enfermedad o durante un período máximo de dos años.

Monoterapia

Linfoma folicular en recaída / refractario

La dosis recomendada de la monoterapia de TRUXIMA® usada como tratamiento de inducción para pacientes adultos con linfoma folicular en estadio III - IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o subsiguiente recaída después de la quimioterapia, es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada como una infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

Para repetir el tratamiento de monoterapia con TRUXIMA® para pacientes que han respondido al tratamiento previo de monoterapia con TRUXIMA® para el linfoma folicular refractario / en recaída, la dosis recomendada es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada como una infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes

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

Ajustes de dosis durante el tratamiento

No se recomiendan las reducciones de dosis de TRUXIMA®. Cuando TRUXIMA® se administre en combinación con quimioterapia, se deben aplicar las reducciones de dosis estándar para los medicamentos quimioterapéuticos.

Leucemia linfocítica crónica

Se recomienda la profilaxis con la hidratación y administración de uricostáticos a partir de 48 horas antes del inicio de la terapia adecuada para pacientes con LLC para reducir el riesgo de síndrome de lisis tumoral. Para los pacientes con LLC cuyos recuentos de linfocitos son > 25 x 10⁹/L, se recomienda administrar prednisona / prednisolona 100 mg por vía intravenosa poco antes de la infusión con TRUXIMA® para disminuir la velocidad y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y/o síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de TRUXIMA® en combinación con quimioterapia en pacientes no tratados previamente y en recaída / refractarios es de 375 mg/m² de superficie corporal administrados en el día 0 del primer ciclo de tratamiento, seguido de 500 mg/m² de superficie corporal administrados el día 1 de cada subsecuente ciclo durante 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión con TRUXIMA®.

Artritis reumatoide

Los pacientes tratados con TRUXIMA® deben tener la tarjeta de alerta con cada infusión.

Un curso de TRUXIMA® consiste en dos infusiones intravenosas de 1000 mg. La dosis recomendada de TRUXIMA® es 1000 mg por infusión intravenosa seguida de una segunda infusión intravenosa de 1000 mg dos semanas más tarde.

La necesidad de realizar más cursos debe ser evaluada 24 semanas siguiendo el curso anterior. La repetición del tratamiento se debe administrar en ese momento si la actividad de la enfermedad permanece, de otro modo la repetición del tratamiento debe retrasarse hasta que vuelva la actividad de la enfermedad.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de 16 - 24 semanas de un curso de tratamiento inicial.

La continuación del tratamiento debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no muestran alguna evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

Granulomatosis con poliangeitís y poliangeitís microscópica

Los pacientes tratados con TRUXIMA® deben tener la tarjeta de alerta con cada infusión.

La dosis recomendada de TRUXIMA® para la inducción de la remisión de la terapia de Granulomatosis con poliangeitís y poliangeitís microscópica es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada como una infusión intravenosa una vez por semana durante 4 semanas (cuatro infusiones en total).

La profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) se recomienda para pacientes con granulomatosis con poliangeitís o poliangeitís microscópica durante y después del tratamiento con TRUXIMA®, según el caso.

Uso en poblaciones especiales

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de TRUXIMA® en niños menores de 18 años no ha sido establecida. No se dispone de datos.

Población geriátrica

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

Forma de administración

La solución preparada de TRUXIMA® debe ser administrada como una infusión intravenosa a través de una línea dedicada. No se debe administrar como una inyección intravenosa o bolo.

Los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para detectar la aparición de un síndrome de liberación de citoquinas. Los pacientes con datos de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia, deben interrumpir inmediatamente la infusión. Los pacientes con linfoma no-Hodgkin deben entonces ser evaluados para la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuadas, y la 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 ser inicialmente reanudada a no más de la mitad de la tasa anterior. Si se producen por segunda vez las mismas reacciones adversas graves, debe considerarse seriamente la decisión de interrumpir el tratamiento sobre la base del análisis caso por caso.

Las reacciones relacionadas con la infusión, leves o moderadas, suelen responder a una reducción de la velocidad de infusión. La velocidad de infusión puede incrementarse cuando mejoren los síntomas.

Primera infusión

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

Infusiones posteriores

Todas las indicaciones

Las dosis posteriores de TRUXIMA® se pueden infundir a una velocidad inicial de 100 mg/h y aumentar en incrementos de 100 mg/h a intervalos de 30 minutos, a un máximo de 400 mg/h.

Solo artritis reumatoide

Programa de infusión alternativa posterior, más rápida

Si los pacientes no experimentaron una reacción seria relacionada con la infusión con su primer o subsiguientes infusiones de una dosis de 1000 mg de TRUXIMA® administrada durante el programa de infusión estándar, se puede administrar una infusión más rápida para la segunda infusión y posteriores utilizando la misma concentración que en infusiones anteriores (4 mg/mL en un volumen de 250 mL). Iniciar a una velocidad de 250 mg/h durante los primeros 30 minutos y luego a 600 mg/h durante los próximos 90 minutos. Si se tolera la infusión más rápida, este programa de infusión se puede utilizar cuando se administran infusiones posteriores.

Los pacientes que tienen enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, incluyendo arritmias, o reacciones anteriores graves a la infusión a cualquier terapia biológica previa o ante el rituximab, no deben recibir la infusión más rápida.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Actualmente, existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con TRUXIMA®.

En pacientes con LLC, la coadministración con rituximab no parece tener un efecto sobre la farmacocinética de fludarabina o ciclofosfamida. Además, no hubo algún efecto aparente de fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética de rituximab.

La administración concomitante con metotrexato no tuvo algún efecto sobre la farmacocinética de rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con anticuerpos humanos anti-ratón o anticuerpos humanos anti-quimérico (HAMA/HACA) pueden tener reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando son tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo

Las inmunoglobulinas IgG son conocidas por cruzar la barrera placentaria.

Los niveles de células B en recién nacidos de madres expuestas a TRUXIMA® no se han estudiado en ensayos clínicos. No hay datos adecuados y bien controlados de estudios en mujeres embarazadas, sin embargo se han reportado la 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 TRUXIMA® no debe ser administrado a mujeres embarazadas a menos que el posible beneficio supere el riesgo potencial.

Lactancia

Si rituximab se excreta en la leche humana no se conoce. Sin embargo, debido a que la IgG materna se excreta en la leche humana, y rituximab fue detectable en la leche de monas en periodo de lactancia,

las mujeres no deben amamantar mientras se tratan con TRUXIMA® y hasta 12 meses después del tratamiento con TRUXIMA®.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

No se han estudiado los efectos de TRUXIMA® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas reportadas hasta la fecha sugieren que TRUXIMA® tendría un efecto nulo o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sobredosis:

La experiencia limitada con dosis superiores a la dosis aprobada de la formulación de rituximab intravenoso está disponible a partir de ensayos clínicos en seres humanos. La dosis intravenosa más alta de rituximab probada en seres humanos hasta la fecha es de 5000 mg (2250 mg/m²), probado en un estudio de escalado de dosis en pacientes con LLC. No se identificaron señales adicionales de seguridad.

Los pacientes que experimentan una sobredosis deben interrumpir inmediatamente su infusión y tener una vigilancia estricta.

En el ajuste post comercialización se han reportado cinco casos de sobredosis de rituximab. Tres de los casos no habían reportado eventos adversos. Los dos eventos adversos que se reportaron fueron síntomas similares a la gripe, 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: L01XC02.

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, rituximab.

Mecanismo de acción

TRUXIMA® es un medicamento biosimilar. La información detallada está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos. <http://www.ema.europa.eu>.

TRUXIMA® se une específicamente al antígeno transmembrana CD20, una fosfoproteína no glicosilada que se encuentra en los linfocitos B maduros pre-B. El antígeno se expresa en > 95 % de todas las células B del linfoma no-Hodgkin.

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

El dominio Fab de rituximab se une al antígeno CD20 en los linfocitos B y el dominio Fc puede reclutar funciones efectoras inmunes para mediar la lisis de células B. Los posibles mecanismos de la lisis celular incluyen citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) como resultado de la unión de C1q y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) mediada por uno o más de los receptores Fc gamma en la superficie de los granulocitos, macrófagos y células NK. La unión de rituximab al antígeno CD20 en los linfocitos B también ha sido demostrada para inducir la muerte celular a través de apoptosis.

Los recuentos de células B periféricas disminuyeron por debajo de lo normal después de completar la primera dosis de rituximab. En los pacientes tratados por neoplasias malignas hematológicas, la recuperación de células B comenzó dentro de los 6 meses de tratamiento y, en general, volvió a niveles

normales dentro de los 12 meses después de la finalización del tratamiento, aunque en algunos pacientes esto puede tomar más tiempo (hasta una mediana de tiempo de recuperación de 23 meses posteriores a la terapia de inducción). En pacientes con artritis reumatoide, no se observó disminución inmediata de las células B en la sangre periférica después de dos infusiones de 1000 mg de rituximab separados por un intervalo de 14 días. Los recuentos de células B en sangre periférica empiezan a aumentar desde la semana 24 y la evidencia de repoblación se observa en la mayoría de los pacientes en la semana 40, ya sea que rituximab sea administrado como monoterapia o en combinación con metotrexato. Una pequeña proporción de los pacientes habían prolongado la depleción de células B periféricas con duración de 2 años o más después de la última dosis de rituximab. En los pacientes con granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica, el número de células B de sangre periférica se redujo a < 10 células/ μL después de dos infusiones semanales de rituximab 375 mg/m^2 , y se mantuvo en ese nivel en la mayoría de los pacientes hasta el punto de tiempo de 6 meses. La mayoría de los pacientes (81 %) mostraron signos de retorno de las células B, con recuentos > 10 células/ μL por el mes 12, aumentando a 87 % de los pacientes por el mes 18.

Experiencia clínica en el linfoma no-Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica

Linfoma folicular

Monoterapia

Tratamiento inicial, semanal, por 4 dosis

En el ensayo pivotal, 166 pacientes con LNH de bajo grado en recaída, quimiorresistente o folicular de células B, recibieron 375 mg/m^2 de rituximab como una infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas. La tasa de respuesta global (TRG) en la población por intención de tratar (ITT) fue del 48 % (IC del 95 %: 41 % - 56 %) con una respuesta completa de 6 % (RC) y una tasa de 42 % respuesta parcial (RP). La mediana del tiempo proyectado hasta la progresión (ThP) para los pacientes respondedores fue de 13.0 meses. En un análisis de subgrupos, la TRG fue mayor en los pacientes con IWF B, C, D y subtipos histológicos en comparación con el subtipo IWF A (58 % vs 12 %), superior en pacientes con lesiones $< 5 \text{ cm}$ vs $> 7 \text{ cm}$ de diámetro mayor (53 % vs 38 %), y mayor en pacientes con recaída quimiosensible en comparación con quimiorresistente (definida como duración de la respuesta < 3 meses) de recaída (50 % vs 22 %). La TRG en pacientes previamente tratados con trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) fue del 78 % frente al 43 % en pacientes sin TAMO. Ni la edad, sexo, grado del linfoma, diagnóstico inicial, presencia o ausencia de enfermedad voluminosa, LDH normal o alta o la presencia de enfermedad extranodal tuvieron un efecto estadísticamente significativo (prueba exacta de Fisher) en respuesta a 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 respondió, en comparación con el 59 % de los pacientes sin compromiso de médula ósea ($p = 0.0186$). Este hallazgo no fue apoyado por un análisis de regresión logística paso a paso en el que se identificaron los siguientes factores como factores pronósticos: tipo histológico, positividad bcl-2 basal, la resistencia a la última quimioterapia y enfermedad voluminosa.

Tratamiento inicial, semanal, por 8 dosis

En un estudio multicéntrico, de un solo brazo, de 37 pacientes con LNH en recaída o quimiorresistente, de bajo grado o folicular de células B, recibieron 375 mg/m^2 de rituximab como infusión intravenosa, semanalmente durante ocho dosis. La TRG fue del 57 % (intervalo de confianza del 95 % (IC); 41 % - 73 %; RC 14 %, RP 43 %) con una mediana proyectada del ThP para los pacientes que respondieron de 19.4 meses (rango 5.3 a 38.9 meses).

Tratamiento inicial, enfermedad voluminosa, semanal, 4 semanas

En los datos agrupados de tres ensayos, 39 pacientes con enfermedad voluminosa en recaída o quimiorresistente (única lesión ≥ 10 cm de diámetro), de bajo grado o folicular de células B LNH, recibieron 375 mg/m² de rituximab como infusión intravenosa, semanalmente durante cuatro dosis. La TRG fue del 36 % (IC 95 %: 21 % - 51 %; RC 3 %, RP 33 %) con una mediana del ThP para los pacientes que respondieron de 9.6 meses (rango 4.5 a 26.8 meses).

Re-tratamiento, semanal, por 4 dosis

En un estudio multicéntrico, de un solo brazo, 58 pacientes con LNH en recaída o quimiorresistente, de bajo grado o folicular de células B, que habían logrado una respuesta clínica objetiva en un tratamiento previo de rituximab, fueron re-tratados con 375 mg/m² de rituximab como infusión intravenosa, semanalmente durante cuatro dosis. Tres de los pacientes habían recibido dos cursos de rituximab antes de la inscripción y por lo tanto se les dio un tercer curso en el estudio. Dos pacientes fueron retratados dos veces en el estudio. A los 60 re-tratamientos en estudio, la TRG fue del 38 % (IC 95 %: 26 % - 51 %; RC 10 %, RP 28 %) con una mediana proyectada del ThP para los pacientes que respondieron de 17.8 meses (rango 5.4 a 26.6). Esto se compara favorablemente con el ThP conseguido tras el tratamiento previo de rituximab (12,4 meses).

Tratamiento inicial, en combinación con quimioterapia

En un ensayo abierto aleatorizado, un total de 322 pacientes con linfoma folicular no tratados previamente fueron asignados al azar para recibir quimioterapia CVP (ciclofosfamida 750 mg/m², vincristina de 1.4 mg/m² hasta un máximo de 2 mg en el día 1, y prednisolona 40 mg/m²/día en los días 1 - 5) cada 3 semanas durante 8 ciclos o rituximab 375 mg/m² en combinación con CVP (R - CVP).

TRUXIMA® se administró en el primer día de cada ciclo de tratamiento. Un total de 321 pacientes (162 R - CVP, 159 CVP) recibió terapia y se analizaron para determinar la eficacia. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 53 meses. R - CVP condujo a un beneficio significativo sobre el CVP para el objetivo primario, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (27 meses frente a 6.6 meses, $p < 0.0001$, prueba log-rank). La proporción de pacientes con una respuesta tumoral (RC, RCu, RP) fue significativamente mayor ($p < 0.0001$ prueba Chi - cuadrado) en el grupo R - CVP (80.9 %) que el grupo CVP (57.2 %). El tratamiento con R - CVP prolongó significativamente el tiempo hasta la progresión de la enfermedad o muerte en comparación con CVP, 33.6 meses y 14.7 meses, respectivamente ($p < 0.0001$, prueba 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 log-rank).

La diferencia entre los grupos de tratamiento con respecto a la supervivencia global mostró una diferencia clínica significativa ($p = 0.029$, prueba log-rank estratificada por centro): las tasas de supervivencia a los 53 meses fueron del 80.9 % para los pacientes en el grupo R - CVP en comparación con el 71.1 % para los pacientes en el grupo de CVP.

Los resultados de otros tres ensayos aleatorios que utilizaron rituximab en combinación con régimen de quimioterapia distinto de CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferón α) también han demostrado mejoras significativas en las tasas de respuesta, los parámetros dependientes del tiempo así como en la supervivencia global. Los resultados clave de los cuatro estudios se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Resumen de los principales resultados de cuatro estudios de fase II aleatorizados, con diferentes regímenes de quimioterapia en la terapia del linfoma folicular

Estudio	Tratamiento, N	Mediana de FU, meses	TRG, %	RC, %	Mediana de ThF/SLP/SSC mes	Tasas RG, %

M39021	CVP, 159 R - CVP, 162	53	57 81	10 41	Mediana de ThP: 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	ThF mediana: 2,6 años No alcanzado p < 0.001	18 meses 90 95 p = 0.016
Osho - 39	MCP, 96 R - MCP, 105	47	75 92	25 50	Mediana de la SSA: 28.8 No alcanzado p < 0.0001	48 meses 74 87 p = 0.0096
FL2000	CHVP - IFN, 183 R - CHVP - IFN, 175	42	85 94	49 76	SLE mediana: 36 No se ha alcanzado p < 0.0001	42 meses 84 91 p = 0.029

SLE: supervivencia libre de eventos.

ThP: tiempo hasta la progresión o muerte.

SLP: Supervivencia libre de progresión.

ThF: Tiempo hasta el fracaso terapéutico.

Tasas de SG: tasas de supervivencia en el momento de los análisis.

Terapia de mantenimiento

Linfoma folicular no tratado previamente

En un ensayo abierto prospectivo, internacional, multicéntrico, de fase III con 1193 pacientes no tratados previamente de linfoma folicular avanzado recibieron 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 al tratamiento de inducción, de los cuales 1018 fueron asignados aleatoriamente a terapia de mantenimiento de rituximab (n = 505) o de observación (n = 513). Los dos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados en cuanto a las características basales y estado de la enfermedad. El tratamiento de mantenimiento de rituximab consistió en una sola infusión de rituximab a 375 mg/m² de superficie corporal administrada cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años.

Después de una mediana de tiempo de observación de 25 meses a partir de la aleatorización, la terapia de mantenimiento con rituximab se tradujo en una mejoría clínicamente relevante y estadísticamente significativa en la variable principal (supervivencia libre de progresión, SLP) en comparación con la observación en pacientes con linfoma folicular no tratados previamente (tabla 5).

También se observó el beneficio significativo del tratamiento de mantenimiento con rituximab por criterios secundarios de valoración de supervivencia libre de eventos (SLE), tiempo al próximo tratamiento anti-linfoma (TPTL), tiempo a la próxima quimioterapia (TPQT) y la tasa de respuesta global (TRG) (tabla 5). Los resultados del análisis primario se confirmaron con un seguimiento más largo (mediana de tiempo de observación: 48 meses y 73 meses), y se han añadido a la tabla 5 para mostrar la comparación entre los meses 25 y el 48 y 73 de períodos de seguimiento.

Tabla 5. Fase de mantenimiento: resumen de los resultados de eficacia rituximab vs observación después de 73 meses de tiempo de observación media (en comparación con los resultados del análisis

primario basado en una mediana de tiempo de 25 meses de observación y análisis actualizado con base en una mediana de tiempo de 48 meses de observación)

	Observación N = 513	rituximab N = 505	Valor P Log - rank	Reducción de riesgos
Eficacia primaria				
SLP (mediana)	48.5 meses [48.4 meses] (NL)	NL [NL] (NL)	< 0.0001 [< 0.0001] (< 0.0001)	42 % [45 %] (50 %)
Eficacia Secundaria				
SLE (mediana)	48.4 meses [47.6 meses] (37.8 meses)	NL [NL] (NL)	< 0.0001 [< 0.0001] (< 0.0001)	39 % [42 %] (46 %)
SG (mediana)	NL [NL]	NL [NL]	0.8959 [0.9298]	- 2 % [- 2 %]
	(NL)	(NL)	(0.7246)	(11 %)
TPTL (mediana)	71.0 meses [60.2 meses] (NL)	NL [NL] (NL)	< 0.0001 [< 0.0001] (0.0003)	37 % [39 %] (39 %)
TPQT (mediana)	85.1 meses [NL] (NL)	NL [NL] (NL)	0.0006 [0.0006] (0.0011)	30 % [34 %] (40 %)
TRG *	60.7 % [60.7 %] (55.0 %)	79.0 % [79.0 %] (74.0 %)	< 0.0001 # [< 0.0001 #] (<	OR = 2.43 [OR = 2.43] (OR = 2.33)
Respuesta completa (RC / RCu) *	52.7 % [52.7 %] (47.7 %)	66.8 % [72.2 %] (66.8 %)	< 0.0001 [< 0.0001] (< 0.0001)	OR = 2.34 [OR = 2.34] (OR = 2.21)

* Al final de mantenimiento / observación; # valores p de la prueba de chi - cuadrado

Los valores principales corresponden a un tiempo mediano de observación de 73 meses, los valores en *itálicas* entre corchetes corresponden a un tiempo mediano de observación de 48, y los valores entre paréntesis corresponden a un tiempo mediano de observación de 25 (análisis fundamental). SLP: supervivencia libre de progresión; SLE: supervivencia libre de eventos; SG: supervivencia global; TPTL: tiempo hasta el próximo tratamiento anti-linfoma; TPQT: tiempo hasta el próximo tratamiento de quimioterapia; TRG: tasa de respuesta global; NL: no logrado al momento del corte clínico, OR: odds ratio.

El tratamiento de mantenimiento de rituximab proporciona beneficio consistente en todos los subgrupos predefinidos probados: el género (masculino, femenino), la edad (< 60 años, ≥ 60 años), la puntuación FLIPI (≤ 1 , 2 o ≥ 3), la terapia de inducción (R - CHOP, R - CVP o R - FCM) e independientemente de la calidad de la respuesta al tratamiento de inducción (RC, RCu o RP). Los análisis exploratorios de los beneficios del tratamiento de mantenimiento mostraron un efecto menos pronunciado en los pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad), sin embargo los tamaños de muestra fueron pequeños.

Linfoma folicular en recaída / refractario

En un estudio abierto, prospectivo, internacional, multicéntrico, de fase III de 465 pacientes con linfoma folicular en recaída / refractario, los sujetos se asignaron al azar en un primer paso a terapia 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 estado de la enfermedad. Un total de 334 pacientes que lograron una remisión completa o parcial tras la terapia de inducción se asignaron al azar en una segunda etapa a terapia de mantenimiento de rituximab (n = 167) o de observación (n = 167). El tratamiento de mantenimiento de rituximab consistió en una sola infusión de rituximab a 375 mg/m² de superficie corporal administrada cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años.

El análisis final de eficacia incluyó todos los pacientes aleatorizados en ambas partes del estudio. Después de un tiempo de observación mediano de 31 meses en los pacientes asignados al azar a la fase de inducción, R - CHOP mejoró significativamente el pronóstico de los pacientes con linfoma folicular en recaída / refractario, en comparación con CHOP (ver tabla 6).

Tabla 6. Fase de inducción: resumen de los resultados de eficacia de CHOP vs R - CHOP (tiempo de observación mediano de 31 meses)

	CHOP	R - CHOP	Valor p	Reducción del Riesgo ¹
Eficacia primaria				
TRG ²	74 %	87 %	0.0003	ND ND ND
RC ²	16 %	29 %	0.0005	
RP ²	58 %	58 %	0.9449	

1: Las estimaciones se calcularon por cociente de riesgos.

2: Última respuesta tumoral evaluada por el investigador. La prueba estadística "primaria" para la "respuesta" fue la prueba de tendencia de RC frente a RP frente a sin respuesta ($p < 0.0001$).

Abreviaturas:

ND: no disponible; TRG: tasa de respuesta global; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

Para los pacientes asignados al azar a la fase de mantenimiento del estudio, la mediana de tiempo de observación fue de 28 meses a partir de la aleatorización. El tratamiento de mantenimiento con rituximab condujo a una mejora clínicamente relevante y estadísticamente significativa en la variable principal, SLP, (tiempo desde la aleatorización hasta la recaída, progresión de la enfermedad o la muerte) si se compara con la observación solamente ($p < 0.0001$ prueba log-rank). La mediana de SLP fue de 42.2 meses en el rituximab grupo de mantenimiento en comparación con 14.3 meses en el grupo de observación. Utilizando un análisis de regresión de Cox, el riesgo de sufrir enfermedad progresiva o muerte se redujo en un 61 % con tratamiento de mantenimiento de rituximab si se compara con la observación (IC 95 %; 45 % - 72 %). Un análisis de la supervivencia global confirmó el beneficio significativo de rituximab de mantenimiento a lo largo de observación ($p = 0.0039$, prueba log-rank). El tratamiento de mantenimiento de rituximab reduce el riesgo de muerte en un 56 % (IC del 95 %; 22 % - 75 %).

Tabla 7. Fase de mantenimiento: resumen de los resultados de eficacia de rituximab frente a la observación (tiempo mediano de observación de 28 meses)

Parámetro de eficacia	Kaplan - Meier estimación del tiempo mediano al evento (meses)			Reducción del riesgo
	Observación (N = 167)	rituximab (N = 167)	Valor de p Log - rank	
Supervivencia libre de progresión (SLP)	14.3	42.2	< 0.0001	61 %
Sobrevivencia promedio	NL	NL	0.0039	56 %
Tiempo al 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	11.6	37.5	< 0.0001	71 %
CHOP R - CHOP RC	22.1	51.9	0.0071	46 %
RP	14.3	52.8	0.0008	64 %
SG	14.3	37.8	< 0.0001	54 %
CHOP R - CHOP				
	NL NL	NL NL	0.0348	55 %
			0.0482	56 %

NL: no logrado; a: Sólo aplicable a pacientes que consiguieron una RC.

El beneficio del tratamiento de mantenimiento de rituximab se confirmó en todos los subgrupos analizados, independientemente del régimen de inducción (CHOP o R - CHOP) o la calidad de la respuesta al tratamiento de inducción (RC o RP) (tabla 7). El tratamiento de mantenimiento de rituximab prolongó significativamente la mediana de SLP en los pacientes que respondieron a la terapia de inducción con CHOP (mediana de SLP de 37.5 meses frente a 11.6 meses, $p < 0.0001$), así como en aquellos que responden a R – CHOP en inducción (SLP media 51.9 meses frente a 22,1 meses, $p = 0.0071$). A pesar de que los subgrupos eran pequeños, el tratamiento de mantenimiento de rituximab proporciona un beneficio significativo en términos de supervivencia global para los pacientes que respondieron a CHOP y pacientes que respondieron al R - CHOP, aunque se requiere un seguimiento más prolongado para confirmar esta observación.

Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes

En un ensayo aleatorizado, abierto, un total de 399 pacientes de edad avanzada (edad 60 a 80 años) tratados previamente por linfoma difuso de células B grandes, recibieron quimioterapia CHOP (ciclofosfamida 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², vincristina 1.4 mg/m² hasta un máximo de 2 mg en el día 1, y prednisolona 40 mg/m²/día en los días 1 - 5) cada 3 semanas durante ocho ciclos, o rituximab 375 mg/m² más CHOP (R - CHOP). TRUXIMA® se administró en el primer día del ciclo de tratamiento.

El análisis final de eficacia incluyó todos los pacientes aleatorizados (197 CHOP, 202 R - CHOP) y tuvo una duración mediana de seguimiento de aproximadamente 31 meses. Los dos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados en las características basales y el estado de la enfermedad. El análisis final confirmó que el tratamiento R - CHOP se asoció con una mejoría clínicamente relevante y estadísticamente significativa en la duración de la supervivencia libre de eventos (el parámetro de eficacia primaria, donde los eventos fueron la muerte, recaída, progresión de linfoma o instauración de un nuevo tratamiento contra el linfoma) ($p = 0.0001$). Las estimaciones de Kaplan-Meier de la mediana de la duración de la supervivencia libre de eventos fue de 35 meses en el R - CHOP en comparación con 13 meses en el grupo de CHOP, lo que representa una reducción del riesgo del 41 %. A los 24 meses, las estimaciones para la supervivencia global fueron del 68.2 % en el R - CHOP frente al 57.4 % en el grupo CHOP. Un análisis posterior de la duración de la supervivencia global, llevado a cabo con una duración mediana de seguimiento de 60 meses, confirmó el beneficio de R - CHOP sobre el CHOP ($p = 0.0071$), lo que representa una reducción del riesgo del 32 %.

El análisis de todos los parámetros secundarios (tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de enfermedad, duración de la respuesta) verificó el efecto del tratamiento con R - CHOP frente a CHOP. La tasa de respuesta completa tras el ciclo 8 fue del 76.2 % en el R - grupo CHOP y 62.4 % en el grupo CHOP ($p = 0.0028$). El riesgo de progresión de la enfermedad se redujo en un 46 % y el riesgo de recaída en 51 %.

En todos los subgrupos de pacientes (sexo, edad, IPI ajustado por edad, estadio de Ann Arbor, ECOG, microglobulina-β₂, LDH, albúmina, síntomas B, enfermedad voluminosa, sitios extraganglionares, afectación de la médula ósea), las relaciones de riesgo para la supervivencia libre de eventos y en

general supervivencia (R - CHOP comparado con CHOP) fueron menos de 0.83 y 0.95, respectivamente. R - CHOP se asoció con mejoras en los resultados para los pacientes de alto y bajo riesgo según IPI ajustado a la edad.

Resultados de laboratorio

De 67 pacientes evaluados para anticuerpos anti-ratón humano (HAMA), no se observaron respuestas. De 356 pacientes se evaluados para HACA, 1.1 % (4 pacientes) fueron positivos.

Leucemia linfocítica crónica

En dos ensayos abiertos y aleatorizados, 817 pacientes no tratados previamente y 552 pacientes con LLC en recaída / refractaria, fueron asignados al azar para recibir quimioterapia 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). TRUXIMA® se administró a una dosis de 375 mg/m² durante el primer ciclo un día antes de la quimioterapia y a una dosis de 500 mg/m² en el día 1 de cada ciclo de tratamiento posterior. Los pacientes fueron excluidos del estudio en la LLC en recaída / refractaria si habían sido tratados previamente con anticuerpos monoclonales o era refractaria (definida como imposibilidad de lograr una remisión parcial durante al menos 6 meses) a la fludarabina o cualquier análogo de nucleósido. Un total de 810 pacientes (403 R - FC, FC 407) para el estudio de primera línea (tablas 8a y 8b) y 552 pacientes (276 R - FC, 276 FC) para el estudio en recaída / refractario (tabla 9) se analizaron para la eficacia.

En el estudio de primera línea, después de una mediana de tiempo de observación de 48.1 meses, la mediana de la SLP fue de 55 meses en el grupo R - FC y 33 meses en el grupo FC (p < 0.0001, prueba log-rank). El análisis de la supervivencia global mostró un beneficio significativo del tratamiento R - FC en la quimioterapia FC sola (p = 0.0319, prueba log-rank) (tabla 8a). El beneficio en términos de SLP se observó consistentemente en más subgrupos de pacientes analizados de acuerdo con el riesgo de la enfermedad al inicio del estudio (es decir, etapas Binet A - C) (tabla 8b).

Tabla 8a. Tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica. Descripción general de los resultados de eficacia para rituximab además FC vs FC solo - mediana de tiempo de 48.1 meses de observación

Parámetro de eficacia	Estimado de Kaplan - Meier de mediana de tiempo al evento (meses)			Reducción de riesgo
	FC (N = 276)	R - FC (N = 276)	Valor p 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, nRP o RP)	72.6 %	85.8 %	< 0.0001	n.a. n.a.
tasas de RC	16.9 %	36.0 %	< 0.0001	
Duración de la respuesta *	36.2	57.3	< 0.0001	44 %
Supervivencia libre de enfermedad (DFS) **	48.9	60.3	0.0520	31 %
Tiempo de tratamiento nuevo	47.2	69.7	< 0.0001	42 %

La tasa de respuesta y las tasas de RC se analizaron mediante la prueba de Chi - cuadrado.

NL: no logrado; n.a.: no aplicable

*: Sólo es aplicable a pacientes que consiguieron una RC, nRP, RP.

** : Sólo es aplicable a pacientes que consiguieron una RC.

Tabla 8b. Tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica. Índices de riesgo de supervivencia libre de progresión según el estadio de Binet (ITT) - mediana de tiempo de 48.1 meses de observación

La supervivencia libre de progresión (SLP)	Número de pacientes		Proporción de riesgos (IC del 95 %)	valor p (Test de Wald, no depurado)
	FC	R - FC		
Etapa A de Binet	22	18	0.39 (0.15; 0.98)	0.0442
Etapa B de Binet	259	263	0.52 (0.41; 0.66)	< 0.0001
Etapa C de Binet	126	126	0.68 (0.49; 0.95)	0.0224

IC: Intervalo de confianza

En el estudio de recaída / refractario, la mediana de la supervivencia libre de progresión (variable principal) fue de 30.6 meses en el grupo R - FC y 20.6 meses en el grupo FC (p = 0.0002, prueba log-rank). Se observó el beneficio en términos de SLP en casi todos los subgrupos de pacientes analizados de acuerdo con el riesgo de enfermedad al inicio del estudio. Se reportó una mejora leve pero no significativa en la supervivencia global en el brazo de R - FC en comparación con el brazo de FC.

Tabla 9. Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica en recaída / refractaria - resumen de los resultados de eficacia para rituximab más FC vs FC sola (mediana de tiempo de 25.3 meses de observación)

Parámetro de eficacia	Estimado de Kaplan - Meier de mediana de tiempo al evento (meses)			Reducción de riesgo
	FC (N = 276)	R - FC (N = 276)	Valor p 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, nRP, 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 supervivencia libre de enfermedad (SLE)	27.6	39.6	0.0252	31 %
** Tiempo para nuevo tratamiento LLC	42.2	39.6	0.8842	- 6 %

La tasa de respuesta y tasas de RC se analizaron mediante la prueba de Chi - cuadrado.

*: Sólo es aplicable a pacientes que consiguieron una RC, nRP, RP; NL: no logrado; n.a. no aplicable

** : Sólo es aplicable a pacientes que consiguieron una RC.

Los resultados de otros estudios de apoyo que utilizan rituximab en combinación con otros regímenes de quimioterapia (incluyendo CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustina y cladribina) para el tratamiento de pacientes con LLC no tratados previamente y/o en recaída / refractarios también han demostrado altas tasas globales de respuesta con beneficio en términos de tasas de SLP, aunque con la toxicidad modestamente más alta (especialmente mielotoxicidad). Estos estudios apoyan el uso de rituximab con cualquier quimioterapia.

Los datos en aproximadamente 180 pacientes pre-tratados con rituximab han demostrado beneficio clínico (incluyendo RC) y son de apoyo para el re-tratamiento con rituximab.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con rituximab en los diferentes grupos de la población pediátrica con linfoma folicular y la leucemia linfocítica crónica.

Experiencia clínica en artritis reumatoide

La eficacia y seguridad de rituximab en el alivio de los síntomas y signos de la artritis reumatoide en pacientes con una respuesta inadecuada a los inhibidores del FNT se demostró en un ensayo pivotal aleatorizado, controlado, doble ciego, multicéntrico (prueba 1).

El ensayo 1 evaluó 517 pacientes que habían experimentado una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más tratamientos inhibidores de FNT. Los pacientes elegibles tenían artritis reumatoide activa, diagnosticados según los criterios del American College of Rheumatology (ACR). TRUXIMA® se administró como dos infusiones IV separadas por un intervalo de 15 días. Los pacientes recibieron 2 x 1000 mg de infusiones intravenosas de rituximab o placebo en combinación con MTX. Todos los pacientes recibieron 60 mg de prednisona oral concomitante en los días 2 - 7 y 30 mg en días 8 - 14 después de la primera infusión. El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en la semana 24.

Los pacientes fueron seguidos después de la semana 24 con criterios de valoración a largo plazo, incluida la evaluación radiográfica a las 56 semanas y a las 104 semanas. Durante este tiempo, el 81 % de los pacientes, de entre el grupo placebo original, recibieron rituximab entre las semanas 24 y 56, en virtud de un protocolo de estudio de extensión de etiqueta abierta.

Estudios de rituximab en pacientes con artritis temprana (pacientes sin tratamiento previo con metotrexato y los pacientes con una respuesta inadecuada a metotrexato, pero aún no tratados con inhibidores de FNT - alfa) han cumplido con sus objetivos primarios. TRUXIMA® no está indicado para estos pacientes, ya que los datos sobre la seguridad de largo plazo del tratamiento de rituximab son insuficientes, en particular en relación con el riesgo de desarrollo de tumores malignos y LMP.

Resultados de actividad de la enfermedad

TRUXIMA® en combinación con metotrexato aumentó significativamente la proporción de pacientes que lograron al menos una mejora del 20 % en la puntuación ACR en comparación con los pacientes tratados con metotrexato solo (tabla 10).

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

Tabla 10. Resultados de respuesta clínica en el criterio de valoración primario en el Ensayo 1 (Población ITT)

	Resultado†	Placebo + MTX	rituximab + MTX (2 x 1000 mg)
Prueba 1		N = 201	N = 298
	ACR20	36 (18 %)	153 (51 %)***
	ACR50	11 (5 %)	80 (27 %)***
	ACR70	3 (1 %)	37 (12 %)***

	respuesta EULAR (buena / moderada)	44 (22 %)	193 (65 %) ***
	Cambio en el DAS	- 0.34	- 1.83 ***

† Resultado a las 24 semanas

Diferencia significativa respecto al placebo + MTX en el punto de tiempo principal: *** $p \leq 0.0001$

Los pacientes tratados con rituximab en combinación con metotrexato tuvieron una reducción significativamente mayor en la puntuación de actividad de la enfermedad (DAS28) que los pacientes tratados con metotrexato solo (tabla 9). Del mismo modo, todos los estudios lograron una respuesta buena a moderada de la European League Against Rheumatism (EULAR) significativamente mayor en pacientes tratados con rituximab, tratados con rituximab y metotrexato en comparación con los pacientes tratados con metotrexato solo (tabla 10).

Respuesta radiográfica

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

En un ensayo clínico conducido en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más tratamientos inhibidores de FNT y que recibieron rituximab en combinación con metotrexato, se demostró progresión radiográfica significativamente menor que en los pacientes inicialmente tratados sólo con metotrexato a las 56 semanas. De los pacientes que recibieron metotrexato solo inicialmente, el 81 % recibió rituximab ya sea como rescate entre las semanas 16 - 24 o en el ensayo de extensión, antes de la semana 56. Una mayor proporción de pacientes que recibieron el tratamiento original de rituximab / MTX no tenía alguna progresión erosiva en más de 56 semanas (tabla 11).

Tabla 11. Resultados radiográficos en 1 año (población mITT)

	Placebo + MTX	Rituximab + MTX 2 x 1000 mg
Ensayo 1	(N = 184)	(N = 273)
La media de cambio desde el inicio		
Puntuación total de Sharp modificada	2.30	1.01 *
Puntuación de la erosión	1.32	0.60 *
Puntuación de estrechamiento del espacio articular	0.98	0.41 **
Proporción de pacientes sin algún cambio radiográfico	46 %	53 %, NS
Proporción de pacientes sin cambios erosivos	52 %	60 %, NS

150 pacientes originalmente asignados al azar al placebo + MTX en el Ensayo 1 recibieron al menos un curso de RTX + MTX en un año.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$. Abreviatura: NS, no significativo.

La inhibición de la tasa de daño articular progresiva también se observó a largo plazo. El análisis radiográfico a los 2 años en el Ensayo 1 demostró reducción significativa de la progresión del daño estructural de las articulaciones en pacientes que reciben rituximab en combinación con metotrexato en comparación con metotrexato solo, así como una proporción significativamente mayor de pacientes sin progresión del daño articular en el período de 2 años.

Resultados de la función física y calidad de vida

Se observaron reducciones significativas en los puntajes de índice de discapacidad (HAQ - DI) y fatiga (FACIT - fatiga) en los pacientes tratados con rituximab en comparación con los pacientes tratados con 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 estado físico (PSF) como en la puntuación de salud mental (PSM) de la SF - 36. Además, una proporción significativamente mayor de pacientes logró DMCI de estos resultados (tabla 12).

Tabla 12. Resultados de función física y calidad de vida en la semana 24 en el ensayo 1

Resultado [†]	Placebo + MTX	rituximab + MTX (2 x 1000 mg)
Cambio medio en el HAQ - DI	n = 201 0.1	n = 298 - 0.4 ***
% DMCI HAQ - DI	20 %	51 %
Cambio medio FACIT - T	- 0.5	- 9.1 ***
Cambio medio en SF - 36 PSF	n = 197 0.9	n = 294 5.8 ***
% DMCI SF - 36 PSF	13 %	48 % ***
Cambio medio en SF - 36 PSM	1.3	4.7 **
% DMCI SF - 36 PSM	20 %	38 % *

† Resultado a las 24 semanas.

Diferencia significativa respecto al placebo en el punto de tiempo principal: * p < 0.05, ** p < 0.001 *** p ≤ 0.0001 DMCI HAQ - DI ≥ 0.22, DMCI SF - 36 PSF > 5.42, DMCI SF - 36 PSM > 6.33.

Eficacia en autoanticuerpos de pacientes seropositivos (RF y/o anti - CCP)

Los pacientes seropositivos al Factor reumatoide (RF) y/o anti - 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 fueron analizados en base al estado de autoanticuerpos antes de comenzar el tratamiento. En la semana 24, los pacientes que eran seropositivos para RF y/o anti - CCP al inicio del estudio tenían una probabilidad significativamente mayor de lograr respuestas ACR20 y 50 en comparación con los pacientes seronegativos (p = 0.0312 y p = 0.0096) (tabla 13). Estos resultados fueron replicados en la semana 48, en donde la seropositividad de los autoanticuerpos también aumentó significativamente la probabilidad de lograr un ACR70. En la semana 48, pacientes seropositivos tenían 2 - 3 veces más probabilidades de lograr respuestas ACR en comparación con los pacientes seronegativos. Los pacientes seropositivos también tuvieron una disminución significativamente mayor en DAS28 - ESR en comparación con los pacientes seronegativos (Figura 1).

Tabla 13. Resumen de la eficacia por la condición de autoanticuerpos basales

	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 en DAS28	- 1,97***	- 1,50	- 2,48**	- 1,72

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

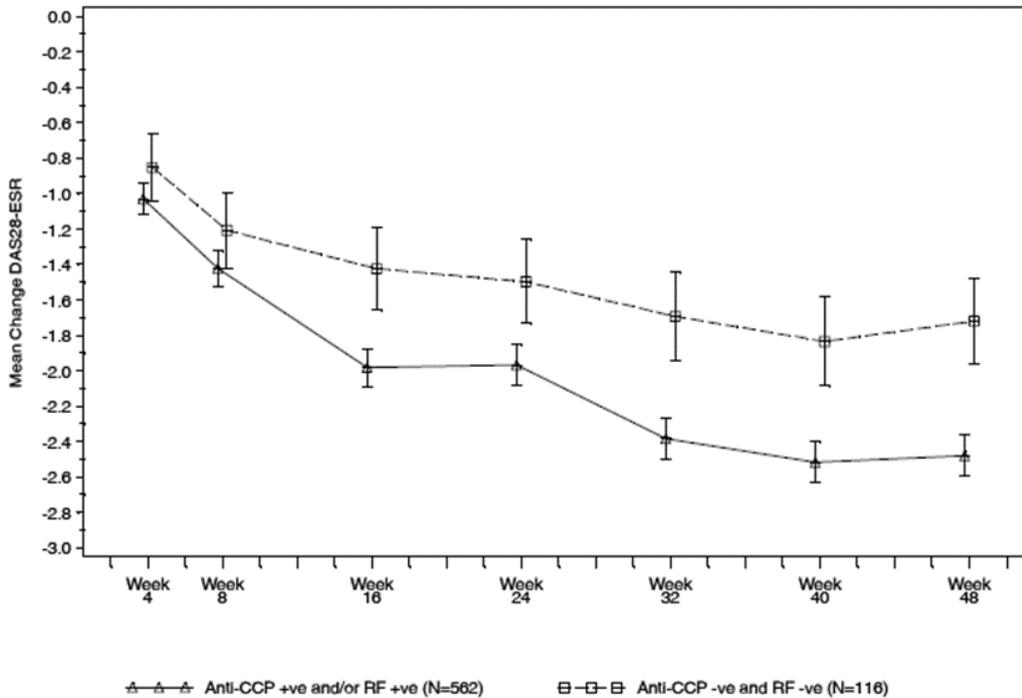


Figura 1. Cambio del valor inicial del DAS28 – VSG según la situación basal de autoanticuerpos.

Eficacia a largo plazo con la terapia de curso múltiple

El tratamiento con rituximab en combinación con metotrexato durante varios cursos se tradujo en una mejora sostenida de los signos y síntomas clínicos de la AR, como se indica por la ACR y que era evidente en todas las poblaciones de pacientes estudiados (Figura 2). La mejora sostenida de la función física, como lo indica la puntuación HAQ – DI, se observó en la proporción de pacientes que alcanzaron DMCI para HAQ - DI.

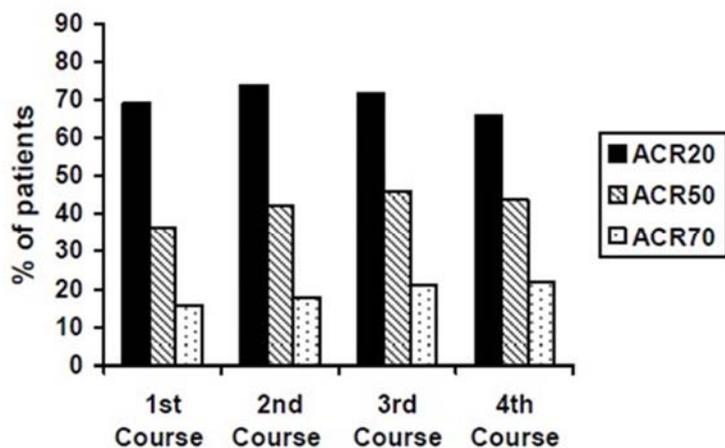


Figura 2. Respuestas ACR para 4 ciclos de tratamiento (24 semanas después de cada curso (intra paciente, intra visita) en pacientes con una respuesta inadecuada a los inhibidores del FNT (n = 146).

Hallazgos de laboratorio clínico

Un total de 392/3095 (12.7 %) pacientes con artritis reumatoide dio positivo de HACA en los análisis clínicos después de la terapia con rituximab. La aparición de HACA no se asoció con deterioro clínico o con un mayor riesgo de reacciones a las infusiones posteriores en la mayoría de los pacientes. La presencia de los HACA puede estar asociada con el empeoramiento o reacciones alérgicas después de la segunda infusión de los ciclos siguientes.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con rituximab en los diferentes grupos de la población pediátrica con la artritis autoinmune.

Experiencia clínica en granulomatosis con poliangeítis (Wegener) y poliangeítis microscópica

Un total de 197 pacientes de 15 años o más con granulomatosis activa con poliangeítis (75 %) y poliangeítis microscópica (24 %) severa se inscribieron y se trataron en un ensayo de no inferioridad, comparado con activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir ciclofosfamida oral diaria (2 mg/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 terapia de mantenimiento con azatioprina durante el seguimiento. Los pacientes de ambos brazos recibieron 1000 mg de pulso intravenoso (IV) de metilprednisolona (u otra dosis equivalente de glucocorticoides) por día durante 1 a 3 días, seguido de prednisona oral (1 mg/kg/día, que no exceda de 80 mg/día). La prednisona estrechada debía ser completada por 6 meses desde el inicio del tratamiento del estudio.

El objetivo principal fue lograr la remisión completa a los 6 meses, definida como Puntuación Actividad de Vasculitis de Birmingham para la granulomatosis de Wegener (BVAS/WG) de 0, y fuera de la terapia con glucocorticoides. El margen de no inferioridad especificado de antemano por la diferencia de tratamiento fue del 20 %. El ensayo demostró la no inferioridad de rituximab a la ciclofosfamida para la remisión completa (RC) a los 6 meses (Tabla 14).

Se observó eficacia tanto para los pacientes con enfermedad recién diagnosticada como para los pacientes con enfermedad recurrente (Tabla 15).

Tabla 14. Porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión completa a los seis meses (población por intención de tratar)

	Rituximab (n = 99)	Ciclofosfamida (n = 98)	Diferencia de tratamiento (rituximab - ciclofosfamida)
Tasa	63.6 %	53.1 %	10.6 % 95.1 % ^b IC (- 3.2 %, 24.3 %) ^a

IC = intervalo de confianza.

Imputación de Peor de los casos.

^a La no inferioridad se demostró debido a que la banda baja (- 3.2 %) fue mayor que el margen de no inferioridad pre - determinado (- 20 %).

^b El nivel de confianza del 95.1 % refleja un alfa adicional de 0.001 para dar cuenta de un análisis intermedio de eficacia.

Tabla 15. Remisión completa a los 6 meses de estado de la enfermedad

	Rituximab	ciclofosfamida	Diferencia (IC del 95 %)
Todos los pacientes recién diagnosticados con recaídas	n = 99	n = 98	
Remisión completa			
Todos los pacientes	63.6 %	53.1 %	10.6 % (- 3.2, 24.3)
Recién diagnosticados	60.4 %	64.6 %	- 4.2 % (- 23.6, 15.3)
Reincidente	66.7 %	42.0 %	24.7 % (5.8, 43.6)

Imputación del peor de los casos se aplica a los pacientes con datos faltantes.

Remisión completa a los 12 y 18 meses

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

Repetición del tratamiento con rituximab

Con base en el juicio del investigador, 15 pacientes recibieron un segundo curso de la terapia de rituximab para el tratamiento de la recaída de la actividad de la enfermedad que se produjo entre los 6 y 18 meses después del primer curso de rituximab. Los datos limitados del presente estudio impiden establecer conclusiones con respecto a la eficacia de los ciclos siguientes de rituximab en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica.

La terapia inmunosupresora continua puede ser especialmente apropiada en pacientes con riesgo de recaídas (es decir, con la historia de las recaídas anteriores y granulomatosis con poliangeítis, o pacientes con la reconstitución de los linfocitos B, además de PR3 - ANCA en el monitoreo). Cuando la remisión con rituximab se ha logrado, la terapia inmunosupresora continua se puede considerar para prevenir una recaída. No se ha establecido la eficacia y seguridad de rituximab en la terapia de mantenimiento.

Valoraciones de laboratorio

Un total de 23/99 (23 %) pacientes tratados con rituximab en el ensayo dieron positivo por HACA por 18 meses. Ninguno de los 99 pacientes tratados con rituximab fueron HACA positivos en la selección. La relevancia clínica de la formación de HACA en los pacientes tratados con rituximab no está clara.

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

Linfoma no-Hodgkin

Con base en un análisis farmacocinético de población en 298 pacientes con LNH que recibieron infusiones únicas o múltiples de rituximab como agente único o en combinación con la terapia CHOP (aplicando dosis de rituximab de 100 a 500 mg/m²), las estimaciones de la población típica de aclaramiento no específico (CL1), aclaramiento específico (CL2) fueron de 0.14 L/día, 0.59 L/día, y 2.7 L, respectivamente. La vida media de eliminación terminal estimada de rituximab fue de 22 días (rango, 6.1 a 52 días). Los recuentos de células positivas CD19 basales y el tamaño de las lesiones tumorales mensurables contribuyeron a parte de la variabilidad en CL2 de rituximab en los datos de 161 pacientes que recibieron 375 mg/m² en infusión intravenosa semanal durante 4 semanas. Los pacientes con

recuentos de células CD19 positivas más altas o lesiones tumorales tenían un mayor CL2. Sin embargo, un gran componente de la variabilidad interindividual permaneció durante CL2 después de la corrección de los recuentos de células CD19 positivas y el tamaño de la lesión tumoral. V1 varía según el área de superficie corporal (ASC) y la terapia CHOP. Esta variabilidad en V1 (27.1 % y 19.0 %) aportada por el rango en ASC (1.53 a 2.32 m²) y la terapia CHOP concomitante, respectivamente, fueron relativamente pequeñas. La edad, el sexo y el estado funcional de la OMS no tuvieron algún efecto sobre la farmacocinética de rituximab. Este análisis sugiere que el ajuste de la dosis de rituximab con cualquiera de las covariables estudiadas no se espera que resulte en una reducción significativa en su variabilidad farmacocinética.

Tras la administración de rituximab a una dosis de 375 mg/m² en infusión intravenosa a intervalos semanales durante 8 dosis a 37 pacientes con LNH, la C_{máx} media aumentó con cada infusión sucesiva, desde una media de 243 µg/mL (rango, 16 - 582 µg/mL) después de la primera infusión, a 550 µg/mL (intervalo, 171 - 1.177 µg/mL) después de la octava infusión.

El perfil farmacocinético de rituximab cuando se administra como 6 infusiones de 375 mg/m² en combinación con 6 ciclos de quimioterapia CHOP fue similar a la observada con rituximab solo.

Leucemia linfocítica crónica

TRUXIMA® se administró como una infusión intravenosa a una dosis de primer ciclo de 375 mg/m² que se aumentó a 500 mg/m² en 5 dosis en combinación con fludarabina y ciclofosfamida en pacientes con LLC. La C_{max} media (N = 15) fue de 408 µg/mL (rango, 97 - 764 µg/mL) después de la quinta infusión de 500 mg/m² y la vida media terminal fue de 32 días (rango, 14 - 62 días).

Artritis reumatoide

Después de dos infusiones intravenosas de rituximab a una dosis de 1000 mg, dos semanas de diferencia, la vida media terminal fue de 20.8 días (rango de 8.58 a 35.9 días), la media de aclaramiento sistémico fue de 0.23 L/día (rango, 0.091 - 0.67 L/día), y el volumen medio de distribución en estado estacionario fue de 4.6 L (rango, 1.7 a la 7.51 L). El análisis farmacocinético de población de los mismos datos dio valores similares para el aclaramiento sistémico y la vida media 0,26 L/día y 20,4 días, respectivamente. El análisis farmacocinético poblacional reveló que la superficie corporal y el género son las covariables más importantes que explican la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos. Después de ajustar por ASC, los varones tenían un mayor volumen de distribución y un aclaramiento más rápido que las mujeres. Las diferencias farmacocinéticas relacionadas con el género no se consideraron clínicamente relevantes y no se requiere ajuste de la dosis. No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

La farmacocinética de rituximab fue evaluada después de dos dosis intravenosas de 500 mg y 1000 mg en los días 1 y 15 en cuatro estudios. En todos estos estudios, la farmacocinética de rituximab fue proporcional a la dosis en el rango de dosis limitada estudiada. La C_{max} media de rituximab en suero después de la primera infusión varió de 157 a 171 µg/mL para la dosis de 2 x 500 mg y varió desde 298 hasta 341 µg/mL para la dosis de 2 x 1000 mg. Después de la segunda infusión, la C_{max} media varió de 183 a 198 µg/mL para la dosis de 2 x 500 mg con un rango de 355 a 404 µg/mL para la dosis de 2 x 1000 mg. La vida media de eliminación terminal varió de 15 a 16 días para el grupo de dosis de 2 x 500 mg y 17 a 21 días para el grupo de dosis de 2 x 1000 mg. La C_{max} media fue de 16 a 19 % mayor después de la segunda infusión en comparación con la primera infusión para ambas dosis.

La farmacocinética de rituximab fue evaluada según dos dosis IV de 500 mg y 1000 mg al re-tratamiento en el segundo curso. La C_{max} media de rituximab en suero después de la primera infusión era de 170 hasta 175 µg/mL para la dosis de 2 x 500 mg y 317 a 370 µg/mL para la dosis de 2 x 1000 mg. La C_{máx} tras la segunda infusión, fue de 207 µg/mL para la dosis de 2 x 500 mg y varió desde 377 hasta 386 µg/mL para la dosis de 2 x 1000 mg. La vida media de eliminación terminal después de la segunda

infusión, después del segundo curso, fue de 19 días para una dosis de 2 mg x 500 con un rango de 21 a 22 días para la dosis de 2 x 1000 mg. Los parámetros farmacocinéticos para rituximab fueron comparables en los dos cursos de tratamiento.

Los parámetros farmacocinéticos (FC) en la población de respuesta anti-FNT inadecuada, siguiendo el mismo régimen de dosificación (2 x 1000 mg, IV, 2 semanas de diferencia), fueron similares, con una concentración media máxima en suero de 369 µg/mL y una semivida terminal media de 19.2 días.

Granulomatosis con poliangéititis y poliangéititis microscópica

Con base en el análisis de farmacocinética poblacional de los datos de 97 pacientes con granulomatosis con poliangéititis y poliangéititis microscópica que recibieron 375 mg/m² de rituximab una vez por semana durante cuatro dosis, la mediana de vida media de eliminación terminal estimada fue de 23 días (rango, 9 a 49 días).

El aclaramiento medio de rituximab y el volumen de distribución fue de 0.313 L/día (rango 0.116 a 0.726 L/día) y 4.50 L (rango 2.25 a 7.39 L), respectivamente. Los parámetros FC de rituximab en estos pacientes parecen similares a los que se ha observado en pacientes con artritis reumatoide.

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

TRUXIMA® se proporciona en viales apirógenos, estériles, sin conservantes, de un solo uso.

Asépticamente retirar la cantidad necesaria de TRUXIMA® y diluir a una concentración calculada de 1 a 4 mg/mL de rituximab en una bolsa de infusión que contenga cloruro de sodio estéril, solución inyectable libre de pirógenos de 9 mg/mL (0.9 %) o 5 % de D-glucosa en agua.

Para mezclar la solución, invertir suavemente la bolsa con el fin de evitar la formación de espuma. Se debe tener cuidado para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas.

Dado que el medicamento no contiene conservantes antimicrobianos o bacteriostáticos, deberá aplicarse una técnica aséptica.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración.

Cualquier material o los residuos de medicamento no utilizado deben eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2018-10-25.