

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	Acellbia® (Rituximab).
<b>Forma Farmacéutica:</b>	Concentrado para solución para infusión, IV.
<b>Fortaleza:</b>	10 mg/mL.
<b>Presentación:</b>	Estuche por 2 bulbos de vidrio incoloro con 10 mL cada uno. Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 50 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	ROTIFARMA S.R.L., Moscú, Federación de Rusia
<b>Fabricante, país</b>	BIOCAD S.A.C., San Peterburgo, Federación de Rusia
<b>.Número de Registro Sanitario:</b>	B-18-030-L01.
<b>Fecha de Inscripción:</b>	16 de abril de 2018.
<b>Composición:</b>	Cada mL contiene: Rituximab 10,0 mg Citrato dihidrato de sodio Ácido clorhídrico Cloruro sódico Polisorbato 80 Agua para inyección
<b>Plazo de validez:</b>	30 meses.
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2-8°C. Protegido de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

- Acellbia está indicado para el tratamiento de pacientes no tratados previamente con la etapa III-IV linfoma folicular en combinación con quimioterapia.
- La terapia de mantenimiento Acellbia está indicada para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular que respondieron a la terapia de inducción.
- La monoterapia de Acellbia está indicado para el tratamiento de pacientes con estadio III-IV linfoma folicular que son quimioresistentes o están en su segunda o subsiguiente recaída después de la quimioterapia.
- Acellbia está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes CD20+ junto con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina,

prednisolona).

#### *Leucemia linfocítica crónica (LLC)*

- Acellbia en combinación con quimioterapia está indicado en pacientes no tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo. Sólo están disponibles datos limitados sobre la eficacia y la seguridad en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, incluyendo el Rituximab o pacientes refractarios a Rituximab mas quimioterapia.

#### Artritis Reumatoide

- Acellbia en terapia combinada con metotrexato está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa severa que no haya respondido adecuadamente o con intolerancia a otros antirreumáticos modificadores de enfermedad (FAME), incluyendo uno o más factores de necrosis tumoral (TNF).
- El Rituximab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular determinado por rayos X y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato.
- Granulomatosis de Wegener y poliangeitis microscópica
- Acellbia, en combinación con glucocorticoides, está indicado para la inducción de la remisión en pacientes adultos con granulomatosis severa, granulomatosis activa con poliangeitis (de Wegener) (GPA) y poliangeitis microscópica (MPA).

#### **Contraindicaciones:**

Pacientes con antecedentes de alergia al Rituximab, a cualquiera de sus excipientes o a proteínas murinas.

#### **Precauciones:**

Para mejorar la trazabilidad de medicamentos biológicos, el nombre de marca del producto administrado debe ser claramente registrado (o declarado) en el expediente del paciente.

#### Pacientes con linfomas no hodgkins o leucemia linfocítica crónica

##### *Reacciones relacionadas con la infusión / administración*

La administración de Rituximab en infusión comporta reacciones que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas u otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas puede ser clínicamente indistinguible de una reacción de hipersensibilidad aguda.

##### *Reacciones relacionadas con la infusión de Rituximab*

En el uso tras la comercialización, se han descrito reacciones graves relacionadas con la infusión, que tuvieron un desenlace fatal. Las reacciones graves relacionadas con la infusión se presentaron habitualmente al cabo de 30 minutos a 2 horas de iniciada la primera infusión de Rituximab, se caracterizaban por episodios pulmonares e incluían en algunos casos lisis tumoral aguda y ciertas características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas. Los pacientes con una masa tumoral grande o un número alto (> 25 x 10<sup>9</sup>/L) de células malignas en circulación, por ejemplo los que padecen LLC o linfoma de las células del manto (LCM), pueden correr un riesgo mayor de sufrir una reacción grave relacionada con la infusión.

Los síntomas de una reacción a la infusión suelen ser reversibles una vez suspendida la infusión. Se recomienda tratar con difenhidramina y acetaminofén o los síntomas relacionados con la infusión. El tratamiento complementario con broncodilatadores o suero fisiológico i.v. podría estar indicado asimismo. En la mayoría de los casos, la infusión puede reinstaurarse a la mitad de la velocidad anterior (reduciéndola, por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se hayan resuelto por completo. La mayor parte de los pacientes con reacciones relacionadas con la infusión que no comportaban peligro de muerte han terminado todo el tratamiento con Rituximab. La prosecución del tratamiento tras la plena resolución de los signos y síntomas, rara vez ha conducido a una recidiva de reacciones graves relacionadas con la infusión.

En los pacientes con cifras altas ( $> 25 \times 10^9/L$ ) de células malignas circulantes o con una masa tumoral grande, como los pacientes con LLC o LCM, que pueden correr un riesgo mayor de sufrir reacciones asociadas con la infusión especialmente graves, el tratamiento exige una precaución extrema. A estos pacientes se los debe mantener bajo una vigilancia muy estrecha durante toda la primera infusión. Además, se debe evaluar en ellos la conveniencia de una velocidad de infusión reducida en la primera infusión o de fraccionar la dosis en dos días durante el primer ciclo y cualquier ciclo siguiente, si el recuento leucocitario es aún  $> 25 \times 10^9/L$ .

#### *Reacciones de Hipersensibilidad / Anafilaxis*

Se han descrito reacciones alérgicas anafilácticas o de otro tipo tras la administración intravenosa de proteínas. Ante la eventualidad de una reacción alérgica, debe disponerse de epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato.

#### *Episodios pulmonares*

Los episodios pulmonares han consistido en hipoxia, infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de ellos estuvieron precedidos de broncoespasmo y disnea graves. En ciertos casos, los síntomas empeoraron progresivamente, mientras que en otros hubo una mejoría inicial seguida de un deterioro clínico. Por ello, si un paciente presenta trastornos pulmonares u otros síntomas graves asociados con la infusión, se lo debe mantener bajo estrecha vigilancia hasta la total resolución de los síntomas. Dado que el riesgo es mayor en los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral de los pulmones, su tratamiento requiere especial precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de infiltración intersticial pulmonar o edema, visibles en una radiografía de tórax. Habitualmente, este síndrome se manifiesta dentro de la primera o segunda hora de haber comenzado la primera infusión. En caso de trastornos pulmonares graves, la infusión ha de retirarse inmediatamente (v. Posología y modo de administración) y debe instaurarse un tratamiento agresivo de los síntomas.

#### *Lisis tumoral aguda*

Rituximab interviene en la lisis rápida de células CD20 positivas benignas y malignas. En pacientes con cifras altas de linfocitos malignos circulantes, se han descrito signos y síntomas (por ejemplo: hiperuricemia, hipercalcemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda o concentraciones altas de LDH) compatibles con el síndrome de lisis tumoral (SLT), tras la primera infusión de Rituximab. Se considerará la conveniencia de profilaxis del síndrome de lisis tumoral en los pacientes en riesgo de lisis tumoral aguda (pacientes con una masa tumoral grande o un número alto [ $> 25 \times 10^9/L$ ] de células malignas en circulación, por ejemplo los pacientes con LLC o LCM). A tales pacientes se los mantendrá en estrecha vigilancia y se realizarán los análisis de laboratorio pertinentes.

Los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con una lisis tumoral aguda, deben recibir el tratamiento médico adecuado. En un número limitado de casos, tras el tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas se ha administrado Rituximab junto con un tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral.

### *Episodios cardiovasculares*

Dada la posibilidad de hipotensión durante la infusión, debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensiva desde 12 horas antes de la infusión hasta el final de la misma. Se han descrito angina de pecho, arritmias cardíacas como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio. Por consiguiente, es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

### *Vigilancia del hemograma*

Aunque Rituximab en monoterapia no es mielodepresor, el tratamiento de pacientes con cifras de neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9/L$  o de plaquetas  $< 75 \times 10^9/L$  exige especial precaución, ya que es limitada la experiencia clínica en tales pacientes. Rituximab se ha administrado a pacientes sometidos a autotrasplante de médula ósea, así como a otros grupos de riesgo con probable hipofunción medular, sin que indujera mielotoxicidad.

Se evaluará en qué medida pueda ser necesario determinar la fórmula sanguínea, incluido el recuento plaquetario, durante la monoterapia. Cuando Rituximab se administre con el régimen CHOP o CVP, deben realizarse periódicamente hemogramas de acuerdo con las prácticas médicas habituales.

### *Infecciones*

No debe iniciarse el tratamiento con el medicamento en pacientes con infecciones graves activas.

### *Hepatitis B*

Se han notificado casos de reactivación de una hepatitis B, incluidos informes de hepatitis fulminante, algunos de ellos letales, en sujetos que estaban recibiendo Rituximab, aunque la mayoría de ellos también estaban expuestos a quimioterapia citotóxica. Tanto la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores confusores de los informes.

En pacientes de alto riesgo, siempre ha de realizarse una prueba de detección del virus de la hepatitis B (VHB) antes de comenzar el tratamiento con Rituximab. A los portadores de hepatitis B y a los pacientes con antecedentes de hepatitis B se los debe mantener en estrecha vigilancia de signos clínicos y analíticos de infección activa por VHB durante varios meses después del tratamiento.

### *Leucoencefalopatía multifocal progresiva*

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) durante la utilización de Rituximab en pacientes con LNH o LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en asociación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que tratan a pacientes con LNH o LLC deben considerar la posibilidad de LEMP en el diagnóstico diferencial de los que refieran síntomas neurológicos; la consulta de un neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

### *Reacciones dermatológicas*

Se han reportado reacciones dermatológicas severas tales como Necrólisis Epidérmica Tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de tal evento, el tratamiento debe ser discontinuado. La re-administración debe ser cuidadosamente evaluada basándose en el perfil de riesgo-beneficio para el paciente.

### *Inmunización*

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos tras el tratamiento con Rituximab; no se recomienda la vacunación con vacunas elaboradas con virus vivos.

Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas de virus no vivos. Ahora bien, dado el

caso, pueden disminuir las tasas de respuesta. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado recidivante tratados con Rituximab en monoterapia, presentaron una tasa de respuesta menor que sujetos de control sanos no vacunados con antígeno de recuerdo del tétanos (16 % frente al 81 %) y neoantígeno KLH (*Keyhole Limpet Hemocyanin*) (4 % frente al 76 % en la evaluación de un aumento a más del doble del título de anticuerpos).

Los títulos preterapéuticos medios de anticuerpos contra diversos antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, virus de la gripe A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvieron durante un mínimo de 6 meses tras el tratamiento con Rituximab.

Artritis reumatoide (AR)

#### *Reacciones relacionadas con la infusión*

La administración de Rituximab comporta reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden guardar relación con la liberación de citoquinas u otros mediadores químicos. Como premedicación deben administrarse siempre un analgésico / antipirético y un antihistamínico antes de cada infusión de Rituximab.

También debe administrarse premedicación con glucocorticoides para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión (v. Advertencias especiales y precauciones de uso).

En los pacientes con AR, la mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión en los estudios clínicos fueron leves o moderadas. Durante el uso tras la comercialización se han descrito reacciones graves relacionadas con la infusión que tuvieron un desenlace fatal. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes o que hayan sufrido con anterioridad episodios cardiopulmonares adversos. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea, prurito, irritación faríngea, rubefacción, exantema, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentaron alguna reacción a la infusión fue mayor tras la primera infusión de cualquier tanda que tras la segunda infusión. Los pacientes toleraron mejor las infusiones siguientes de Rituximab que la infusión inicial. Menos del 1 % de los pacientes sufrieron RRI graves, y la mayoría de las notificadas correspondieron a la primera infusión de la primera tanda. Por lo general, las reacciones notificadas fueron reversibles tras la disminución de la velocidad de infusión o la interrupción de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, suero fisiológico i.v., broncodilatadores o glucocorticoides según las necesidades. Según la gravedad de la reacción relacionada con la infusión y las medidas requeridas, se suspenderá Rituximab definitiva o temporalmente. En la mayoría de los casos, la infusión puede reinstaurarse a la mitad de la velocidad anterior (reduciéndola, por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se hayan resuelto por completo.

#### *Reacciones de Hipersensibilidad / Anafilaxis*

Se han descrito reacciones alérgicas anafilácticas o de otro tipo tras la administración intravenosa de proteínas a pacientes. Durante la administración de Rituximab, es preciso disponer de medicamentos para tratar inmediatamente las reacciones alérgicas (por ejemplo: epinefrina, antihistamínicos, glucocorticoides) en el caso de que sobrevengan.

#### *Episodios cardiovasculares*

Dada la posibilidad de hipotensión durante la infusión de Rituximab, debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensiva desde 12 horas antes de la infusión hasta el final de la misma.

Se han descrito angina de pecho y arritmias cardíacas como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por consiguiente, es preciso vigilar

estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía (v. Reacciones relacionadas con la infusión, más arriba).

### *Infecciones*

Considerando el mecanismo de acción de Rituximab y sabiendo que las células B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria fisiológica, los pacientes pueden correr un riesgo más alto de infección tras el tratamiento con Rituximab (ver Mecanismo de Acción). Rituximab no debe administrarse a pacientes con infección activa o inmunodeficiencia grave (por ejemplo: en caso de cifras muy bajas de CD4 o CD8). Los médicos deben extremar la precaución ante la administración de Rituximab a pacientes con antecedentes de infección recurrente o crónica o con enfermedades subyacentes que puedan incrementar su predisposición a contraer una infección grave. A los pacientes que sufran una infección tras el tratamiento con Rituximab se los someterá a una pronta evaluación y se les aplicará el tratamiento adecuado.

### *Hepatitis B*

Entre los pacientes con Artritis reumatoide (AR) y Vasculitis tratados con Rituximab se han descrito casos de reactivación de una hepatitis B, incluso con desenlace mortal.

En pacientes de alto riesgo, siempre ha de realizarse una prueba de detección del virus de la hepatitis B (VHB) antes de comenzar el tratamiento. A los portadores de hepatitis B y a los pacientes con antecedentes de hepatitis B, se los debe mantener en estrecha vigilancia de signos clínicos y analíticos de infección activa por VHB durante varios meses después del tratamiento.

### *Reacciones dermatológicas*

Se han reportado reacciones dermatológicas severas tales como Necrólisis Epidérmica Tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de tal evento, el tratamiento debe ser discontinuado. La re-administración debe ser cuidadosamente evaluada basándose en el perfil de riesgo-beneficio para el paciente.

### *Leucoencefalopatía multifocal progresiva*

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva letal tras la utilización de Rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, la AR inclusive. Varios casos, pero no todos los notificados, presentaban factores potenciales de riesgo de LEMP, incluidos enfermedad subyacente, tratamiento inmunodepresor de larga duración o quimioterapia. LEMP se ha descrito también en pacientes con enfermedades autoinmunitarias no tratados con Rituximab. Los médicos que traten a pacientes con enfermedades autoinmunitarias deben considerar la posibilidad de LEMP en el diagnóstico diferencial de los que refieran síntomas neurológicos; la consulta de un neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

### *Inmunización*

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos tras el tratamiento con Rituximab. Por consiguiente, no se recomienda la vacunación con vacunas elaboradas con virus vivos mientras dure el tratamiento con Rituximab o la depleción de células B periféricas.

En los pacientes con AR, los médicos deben evaluar el estado vacunal del paciente antes del tratamiento con Rituximab y aplicar las directrices de inmunización actuales. La vacunación debe haber finalizado al menos 4 semanas antes de la primera administración de RITUXIMAB.

Los pacientes tratados con RITUXIMAB pueden recibir vacunas de virus no vivos. Ahora bien, las tasas de respuesta a las vacunas no vivas pueden ser menores. En un estudio aleatorizado, en comparación con pacientes tratados con metotrexato únicamente, pacientes con AR tratados con RITUXIMAB y

metotrexato tuvieron tasas de respuesta comparables al antígeno de recuerdo del tétanos (39 % frente al 42 %) y tasas de respuesta menores a la vacuna neumocócica polisacárida (43 % frente al 82 % a por lo menos 2 serotipos neumocócicos) y al neoantígeno KLH (34 % frente al 80 %) cuando se administraban al menos 6 meses después de Rituximab. Si fueran necesarias vacunaciones con virus no vivos durante el tratamiento con Rituximab, deberían estar terminadas al menos 4 semanas antes de empezar la próxima tanda de Rituximab.

En la experiencia global del tratamiento repetido con RITUXIMAB a lo largo de un año, la proporción de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, virus de la gripe, paperas, rubéola, varicela y toxoide tetánico era similar, en general, a las proporciones antes de comenzar el tratamiento.

*Pacientes no tratados previamente con metotrexato*

No se recomienda administrar RITUXIMAB a pacientes no tratados previamente con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido un balance favorable de riesgos y beneficios.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Ver Precauciones.

**Efectos indeseables:**

Experiencia obtenida en estudios clínicos de hemato-oncología

En las tablas siguientes se resume la frecuencia de reacciones adversas (RA) notificadas en los estudios clínicos con Rituximab en monoterapia o en asociación con quimioterapia. Estas RA se produjeron en estudios con un solo grupo o con una diferencia mínima del 2 % frente al grupo de control en al menos uno de los principales estudios clínicos aleatorizados. Las RA se han categorizado en las tablas de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los estudios clínicos principales. Las RA están enumeradas dentro de cada grupo de frecuencia por orden descendente de gravedad. Las frecuencias se definen como muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) o poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

*RITUXIMAB en monoterapia / terapia de mantenimiento*

Las RA de la tabla 1 se basan en los datos de estudios con un solo grupo de 356 pacientes con linfoma de bajo grado o folicular que recibieron semanalmente RITUXIMAB en monoterapia como tratamiento o retratamiento de un linfoma no hodgkin (v. Ensayos clínicos). La tabla también contiene las RA basadas en los datos de 671 pacientes con linfoma folicular que recibieron RITUXIMAB como terapia de mantenimiento por espacio de hasta 2 años tras la respuesta a la terapia de inducción con CHOP o R-CHOP (v. Ensayos clínicos). Las RA se notificaron hasta 12 meses después de la monoterapia y hasta 1 mes después de la terapia de mantenimiento con RITUXIMAB.

**Tabla 1.** Resumen de las RA notificadas en pacientes con linfoma de bajo grado o folicular que habían recibido RITUXIMAB en monoterapia (n = 356) o como terapia de mantenimiento (n = 671) en estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente ( $\geq 10\%$ )	Frecuente ( $\geq 1\% - < 10\%$ )	Poco frecuente ( $\geq 0,1\% - < 1\%$ )	Raras	Muy Raras	Frecuencia no conocida
--------------------------------------	----------------------------------	--------------------------------------	--	-------	-----------	------------------------

<b>Infecciones e infestaciones</b>	infección bacteriana, infección vírica	septicemia, *neumonía, *infección febril, *herpes zoster, *infección respiratoria, infección fúngica, infección de etiología desconocida		Infecciones virales graves		
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Neutropenia, leucocitopenia.	anemia, trombocitopenia	trastornos de la coagulación, anemia aplásica transitoria, anemia hemolítica, linfadenopatía		Aumento transitorio en los niveles séricos de IgM	Neutropenia tardía
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	angioedema	hipersensibilidad		anafilaxis	Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, enfermedad del suero	Trombocitopenia grave reversible relacionada con la perfusión
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>		hiperglucemia, adelgazamiento, edema periférico, edema facial, aumento de la LDH, hipocalcemia				
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			depresión, nerviosismo			
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		parestesias, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareos, ansiedad	disgeusia		neuropatía periférica con parálisis del nervio facial	Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos
<b>Trastornos oculares</b>		trastorno de la secreción lacrimal, conjuntivitis			pérdida grave de visión	
<b>Trastornos auditivos y laberínticos</b>		acufenos, otalgia				pérdida de audición
<b>Trastornos cardíacos</b>		* infarto de miocardio, arritmia, *fibrilación auricular, taquicardia, *trastorno cardíaco	*insuficiencia ventricular izquierda, *taquicardia supraventricular, *taquicardia ventricular, *angina de pecho, *isquemia miocárdica, bradicardia	Acontecimientos cardíacos graves	Insuficiencia cardíaca	

<b>Trastornos vasculares</b>		hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			Vasculitis (mayoritariamente cutáneas), vasculitis leucocitoclástica	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, tos, rinitis	asma, bronquiolitis obliterante, trastorno pulmonar, hipoxia	Afección pulmonar intersticial	Insuficiencia respiratoria	Infiltración pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	náuseas	vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación faríngea	Agrandamiento abdominal		Perforación gastrointestinal	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	prurito, exantema	urticaria, alopecia, sudoración, sudores nocturnos			Reacciones graves de la piel bullosa, necrólisis epidérmica tóxica	
<b>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos</b>		hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor cervical, dolor				
<b>Trastornos renales y urinarios</b>					Insuficiencia renal	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	fiebre, escalofríos, astenia, cefalea	dolor tumoral, rubefacción, malestar general, síndrome seudogripal	dolor en el sitio de infusión			
<b>Exploraciones complementarias</b>	disminución de la IgG					

La frecuencia de cada entrada se basó en las reacciones de todos los grados (de leve a grave), salvo de las entradas marcadas con “+”, en las que el recuento se basó sólo en las reacciones graves ( $\geq$  grado 3 de los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer [NCI]). Sólo se indica la frecuencia más alta observada en los estudios.

#### *Rituximab en asociación con quimioterapia en los LNH y la LLC*

Las RA enumeradas en la tabla 2 se basan en los datos del grupo de RITUXIMAB en estudios clínicos controlados, observadas en la monoterapia y en la terapia de mantenimiento o con una frecuencia mayor: 202 pacientes con linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) tratados con R-CHOP, así como 234 y 162 pacientes con linfoma folicular tratados con R-CHOP o R-CVP, respectivamente, y 397 pacientes con LLC no tratados previamente y 274 con LLC recidivante / refractaria tratados con RITUXIMAB en asociación con fludarabina y ciclofosfamida (R-FC) (v. Ensayos clínicos).

**Tabla 2.** Resumen de las RA graves notificadas en pacientes tratados con R-CHOP contra LDCBG (n

= 202), R-CHOP contra linfomas foliculares (n = 234), R-CVP contra linfomas foliculares (n = 162) o R-FC contra leucemia linfocítica crónica en pacientes no tratados (n = 397) previamente o en recidiva / refractarios (n = 274)

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente (≥ 10 %)	Frecuente (≥ 1 % – < 10 %)
Infecciones e infestaciones	bronquitis	bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	neutropenia#, neutropenia febril, trombocitopenia	pancitopenia, granulocitopenia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	alopecia	trastornos de la piel
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		fatiga, escalofríos

\* Incluye reactivación e infecciones primarias; frecuentemente sobre la base de un régimen R-FC en la LLC recidivante / refractaria.

# Instauración prolongada y/o retardada de neutropenia después de una tanda de R-FC en la LCC no tratada previamente o recidivante / refractaria.

El recuento se basó en frecuencia únicamente en las reacciones graves definidas en los estudios clínicos como grado ≥ 3 de los Criterios Comunes de Toxicidad del NCI.

Sólo se indica la frecuencia más alta observada en los estudios.

Los términos siguientes se han notificado como acontecimientos adversos; ahora bien, se notificaron con una incidencia similar (< 2 % de diferencia entre los grupos) o menor en los grupos de RITUXIMAB que en los de control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección urinaria, choque séptico, superinfección pulmonar, infección de un implante, septicemia estafilocócica, infección pulmonar, rinorrea, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, trastorno sensorial, trombosis venosa, mucositis (sin especificar), síndrome seudogripal, edema de las extremidades inferiores, fracción de eyección anormal, pirexia, deterioro del estado físico general, caída, fallo multiorgánico, trombosis venosa profunda, hemocultivo positivo y control inadecuado de diabetes mellitus.

El perfil de seguridad de RITUXIMAB en asociación con otras quimioterapias (por ejemplo: CHOP, MCP, CHVP-IFN) es comparable al descrito para la asociación de RITUXIMAB y CVP, CHOP o FC en poblaciones equivalentes.

Más información sobre reacciones adversas graves seleccionadas

#### Reacciones relacionadas con la administración

##### *Monoterapia durante 4 semanas*

En más del 50 % de los pacientes de los estudios clínicos se notificaron signos y síntomas indicativos de reacción relacionada con la infusión, predominantemente durante la primera infusión. En asociación con la infusión de RITUXIMAB se han producido hipotensión, fiebre, escalofríos, urticaria, broncoespasmo, angioedema, náuseas, fatiga, cefalea, prurito, disnea, rinitis, vómitos, rubefacción y dolor en el sitio de la enfermedad, como parte de un complejo sintomático relacionado con la infusión. También se han observado algunos rasgos de síndrome de lisis tumoral.

##### *Politerapia (R-CVP en los LNH; R-CHOP en los LDCBG, R-FC en la LLC)*

Reacciones graves relacionadas con la infusión se produjeron en hasta un 12 % de todos los pacientes en el primer ciclo de Rituximab en asociación con quimioterapia. La incidencia de síntomas

relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con la repetición de las infusiones y es inferior al 1 % en cada ciclo. Otras reacciones descritas han sido dispepsia, erupción, hipertensión, taquicardia y ciertos rasgos de síndrome de lisis tumoral. También se han notificado infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

### Infecciones

#### *Monoterapia durante 4 semanas*

RITUXIMAB provocó la depleción de células B en un 70 – 80 % de los pacientes, pero sólo una minoría de ellos se acompañó de una reducción de las inmunoglobulinas séricas. Se describieron infecciones bacterianas, víricas, fúngicas y de etiología desconocida, independientemente de la valoración causal, en el 30,3 % de 356 pacientes. En un 3.9 % de los pacientes se describieron infecciones graves (grado 3 ó 4), incluyendo sepsis.

#### *Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años*

Durante el tratamiento con RITUXIMAB se han observado frecuencias más altas de infección en general, incluidas infecciones de grado 3 ó 4. No se observó toxicidad acumulativa por lo que respecta a las infecciones notificadas tras el periodo de mantenimiento de 2 años.

Los datos de un estudio clínico de fase III incluían dos casos de LEMP en pacientes con LNH, ocurridos tras la progresión de la enfermedad y el retratamiento (v. Advertencias especiales y precauciones de uso).

#### *Politerapia (R-CVP en los LNH; R-CHOP en los linfomas difusos de células B grandes [LDCBG], R-FC en la LLC)*

No se ha observado una mayor frecuencia de infecciones o infestaciones. Las infecciones más frecuentes eran de las vías respiratorias superiores y se notificaron en el 12,3 % de los pacientes tratados con R-CVP y el 16,4 % de los que recibieron CVP. Infecciones graves se notificaron en el 4,3 % de los pacientes tratados con R-CVP y el 4,4 % de los que recibieron CVP. En este estudio no se notificó alguna infección potencialmente letal.

En el estudio con R-CHOP, la incidencia global de infecciones de grado 2 a 4 fue del 45,5 % en el grupo de R-CHOP y del 42,3 % en el grupo de CHOP. Las infecciones micóticas de grado 2 a 4 fueron más frecuentes en el grupo de R-CHOP (4,5 % frente a 2,6 % en el grupo de CHOP); esta diferencia se debió a una mayor incidencia de candidiasis localizadas durante el periodo de tratamiento. La incidencia de herpes zoster de grado 2 a 4 fue también mayor en el grupo de R-CHOP (4,5 %) que en el grupo de CHOP (1,5 %); de los 9 casos registrados en el grupo de R-CHOP, 7 ocurrieron durante la fase de tratamiento. La proporción de pacientes con infecciones de grado 2 a 4 o neutropenia febril fue del 55,4 % en el grupo de R-CHOP y del 51,5 % en el grupo de CHOP.

En los pacientes con LLC, la incidencia de hepatitis B de grado 3 ó 4 (reactivación e infección primaria) fue del 2 % en el grupo de R-FC frente al 0 % en el grupo de FC.

### Reacciones hematológicas

#### *Monoterapia durante 4 semanas*

Neutropenia grave (grado 3 ó 4) se notificó en el 4,2 % de los pacientes; anemia grave en el 1,1 % y trombocitopenia grave, en el 1,7 %.

#### *Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años*

La incidencia de leucocitopenia (grupo de observación: 2 %; grupo de RITUXIMAB: 5 %) y neutropenia (grupo de observación: 4 %; grupo de RITUXIMAB: 10 %) de grado 3 ó 4 fue mayor en el grupo de

RITUXIMAB que en el de observación. La incidencia de trombocitopenia de grado 3 ó 4 (grupo de observación: 2 %; grupo de RITUXIMAB: < 1 %) fue baja. En aproximadamente la mitad de los pacientes con datos disponibles sobre recuperación de células B tras el tratamiento de inducción con RITUXIMAB, transcurrieron 12 o más meses hasta la normalización de las cifras de células B.

*Politerapia (R-CVP en los LNH; R-CHOP en los linfomas difusos de células B grandes [LDCBG], R-FC en la LLC)*

Durante el tratamiento en los estudios de RITUXIMAB en asociación con quimioterapia, se notificaron habitualmente frecuencias más altas de leucocitopenia de grado 3 ó 4 (R-CHOP 88 % frente a CHOP 79 %, R-FC 23 % frente a FC 12 %) y de neutropenia (R-CVP 24 % frente a CVP 14 %; R-CHOP 97 % frente a CHOP 88 %, R-FC 30 % frente a FC 19 % en la LLC no tratada previamente) que con la quimioterapia sola. Ahora bien, la incidencia mayor de neutropenia en los pacientes tratados con RITUXIMAB y quimioterapia no se acompañó de una incidencia más alta de infecciones e infestaciones que en los que recibieron quimioterapia sola. En estudios de LLC no tratada previamente y LLC recidivante / refractaria se ha observado que en algunos casos la neutropenia se prolongó o se manifestó tardíamente tras el tratamiento en el grupo de RITUXIMAB más FC.

No se observaron diferencias relevantes entre los grupos en lo que respecta a la anemia o la trombocitopenia de grado 3 ó 4.

En el estudio sobre el tratamiento de primera línea de la LLC se notificó anemia de grado 3 ó 4 en el 4 % de los pacientes tratados con R-FC frente al 7 % de los que recibieron FC, y trombocitopenia de grado 3 ó 4 en el 7 % del grupo de R-FC frente al 10 % en el grupo de FC. En el estudio de la LLC recidivante / refractaria se notificó anemia de grado 3 ó 4 en el 12 % de los pacientes tratados con R-FC frente al 13 % de los que recibieron FC y trombocitopenia de grado 3 ó 4 en el 11 % del grupo de R-FC frente al 9 % del grupo de FC.

### Trastornos cardiovasculares

#### *Monoterapia durante 4 semanas*

En el 18,8 % de los pacientes se describieron acontecimientos adversos de tipo cardiovascular durante el periodo de tratamiento. Los más frecuentes fueron hipotensión e hipertensión. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluidas taquicardia ventricular y supraventricular) y angina de pecho durante una infusión i.v. de RITUXIMAB.

#### *Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años*

La incidencia de trastornos cardíacos de grado 3 ó 4 fue comparable en los dos grupos. Episodios cardíacos graves se notificaron en < 1 % de los pacientes del grupo de observación y el 3 % de los del grupo de RITUXIMAB y consistieron en fibrilación auricular (1 %), infarto de miocardio (1 %), insuficiencia ventricular izquierda (< 1 %) e isquemia miocárdica (< 1 %).

*Politerapia (R-CVP en los LNH; R-CHOP en los linfomas difusos de células B grandes [LDCBG], R-FC en la LLC)*

En el estudio con R-CHOP, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3 ó 4 – sobre todo arritmias supraventriculares del tipo de taquicardia supraventricular, aleteo auricular o fibrilación auricular – fue superior en el grupo de R-CHOP (6,9 % de los pacientes) que en el grupo de CHOP (1,5 % de los pacientes). Todas estas arritmias se presentaron en relación con la infusión de RITUXIMAB o estaban asociadas a factores predisponentes, como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedades respiratorias o cardiovasculares preexistentes (v. Advertencias especiales y precauciones de uso). No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otras reacciones adversas cardíacas de grado 3 ó 4, como insuficiencia cardíaca,

miocardiopatía o signos de cardiopatía isquémica.

En la LLC, la incidencia global de trastornos cardíacos de grado 3 ó 4 fue baja tanto en el estudio como tratamiento de primera línea (R-FC: 4 %; FC: 3 %) como en el estudio de pacientes en recidiva / refractarios (R-FC: 4 %; FC: 4 %).

### Concentraciones de IgG

#### *Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años*

Tras el tratamiento de inducción, la mediana de las cifras de IgG estaba por debajo del límite inferior de normalidad (LIN) (< 7 g/Ñ) en ambos grupos: observación y RITUXIMAB. En el grupo de observación, la mediana de las cifras de IgG aumentó después por encima del LIN; en cambio, durante el tratamiento con RITUXIMAB se mantuvo constante. La proporción de pacientes con concentraciones de IgG por debajo del LIN fue de aproximadamente el 60 % en el grupo de RITUXIMAB a lo largo de todo el periodo de tratamiento de 2 años, mientras que en el grupo de observación disminuyó (36 % al cabo de 2 años).

### Trastornos neurológicos

*Politerapia (R-CVP en los LNH; R-CHOP en los linfomas difusos de células B grandes [LDCBG], R-FC en la LLC)*

Durante el periodo de tratamiento, el 2 % de los pacientes del grupo de R-CHOP – todos ellos con factores de riesgo cardiovascular – presentaron accidentes cerebrovasculares de tipo tromboembólico durante el primer ciclo de tratamiento. No se apreciaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a incidencia de otros episodios tromboembólicos. En cambio, el 1,5 % de los pacientes del grupo de CHOP sufrieron episodios cerebrovasculares, todos ellos durante el periodo de seguimiento.

En la LLC, la incidencia global de trastornos del sistema nervioso de grado 3 ó 4 fue baja, tanto en el estudio del tratamiento de primera línea (R-FC: 4 %; FC: 4 %) como en el estudio en pacientes en recidiva / refractarios (R-FC: 3 %; FC: 3 %).

#### *Subpoblaciones*

##### *Monoterapia: 4 semanas de tratamiento*

##### *Ancianos (≥65 años)*

La incidencia de RA de cualquier tipo y de RA de grado 3 ó 4 fue similar en los ancianos y los pacientes más jóvenes (88,3 % frente al 92,0 % para cualquier RA y 16,0 % frente al 18,1 % para RA de grado 3 ó 4).

##### *Politerapia*

##### *Ancianos (≥65 años)*

La incidencia de acontecimientos adversos sanguíneos y linfáticos de grado 3 ó 4 fue mayor en los ancianos (≥65 años) que en los pacientes más jóvenes, entre los pacientes con LLC no tratada anteriormente o recidivante / refractaria.

##### *Enfermedad voluminosa (bulky)*

La incidencia de RA de grado 3 ó 4 fue mayor en los pacientes con enfermedad voluminosa que en los pacientes sin afección voluminosa (25,6 % frente al 15,4 %). En cambio, la incidencia de RA de cualquier tipo fue similar en ambos grupos (92,3 % en el de enfermedad voluminosa frente al 89,2 % en el de enfermedad no voluminosa).

##### *Retratamiento con monoterapia*

El porcentaje de pacientes que notificaron RA de cualquier tipo o RA de grado 3 ó 4 tras el retratamiento con nuevas tandas de RITUXIMAB fue similar al descrito tras la exposición inicial (95,0 % frente al 89,7 % para cualquier RA y 13,3 % frente al 14,8 % para RA de grado 3 ó 4).

#### *Experiencia de los ensayos clínicos en la artritis reumatoide*

A continuación se resume el perfil de seguridad de RITUXIMAB en el tratamiento de pacientes con AR moderada o grave. En la población expuesta, más de 3.000 pacientes recibieron como mínimo una tanda de tratamiento y se los mantuvo en seguimiento entre 6 meses y más de 5 años, equivaliendo la exposición global a 7.198 años-paciente; aproximadamente 2.300 pacientes recibieron dos o más tandas de tratamiento durante el periodo de seguimiento.

Las RA enumeradas en la tabla 3 se basan en los datos de los periodos controlados con placebo de cuatro estudios clínicos multicéntricos de la AR. Los pacientes que recibieron RITUXIMAB diferían entre los diferentes estudios: desde pacientes con AR activa en fase precoz no tratados anteriormente con metotrexato (MTX) hasta pacientes con una respuesta inadecuada al MTX (MTX-RI), pasando por pacientes con una respuesta inadecuada a los tratamientos anti-TNF (TNF-RI) (para más información, v. Ensayos clínicos).

Se administraron 2 veces 1.000 mg o 2 veces 500 mg de RITUXIMAB, separadas por un intervalo de dos semanas, además de metotrexato (10 – 25 mg / semana) (v. Posología y modo de administración). Las RA enumeradas en la tabla 3 son las observadas con una frecuencia de al menos el 2 %, con una diferencia de al menos el 2 % frente al grupo de control, y se presentan independientemente de la dosis. La frecuencia de la tabla 3, con la nota correspondiente, se define como muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) o poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

**Tabla 3.** Resumen de RA notificadas en pacientes con artritis reumatoide dentro del periodo de control de ensayos clínicos †

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>	infección respiratoria alta, infección urinaria	bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tinea pedis (pie de atleta)
<b>Trastornos del sistema inmunitario / Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	reacciones relacionadas con la infusión	*reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, náuseas, exantema, pirexia, prurito, urticaria, irritación faríngea, sofocos, hipotensión, rinitis, escalofríos, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>		hipercolesterolemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	cefalea	parestesias, migraña, mareos, ciática
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>		alopecia
<b>Trastornos psíquicos</b>		depresión, ansiedad
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras bucales, dolor epigástrico
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis

† En esta tabla están incluidos todos los acontecimientos adversos con una diferencia de incidencia en

los pacientes tratados con RITUXIMAB  $\geq 2$  % en comparación con placebo.

\* Acontecimientos clínicamente importantes notificados en pocas ocasiones y asociados a RRI han sido: edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxia y reacción anafilactoide.

En toda la población expuesta, el perfil de seguridad coincidía con el observado en el periodo controlado de los estudios clínicos y no se identificó alguna nueva RA.

#### *Múltiples tandas de tratamiento*

El perfil de RA de múltiples tandas de tratamiento es similar al observado tras la primera exposición. El perfil de seguridad mejoró en las tandas siguientes a causa de un descenso de las RRI, las agudizaciones de RA y las infecciones, todas ellas más frecuentes en los 6 primeros meses de tratamiento.

Más información sobre reacciones adversas medicamentosas seleccionadas

#### *Reacciones relacionadas con la infusión:*

En los estudios clínicos, las RA más frecuentes tras la administración de RITUXIMAB fueron las reacciones relacionadas con la infusión. De los 3.095 pacientes tratados con RITUXIMAB, 1.077 (35 %) experimentaron al menos una RRI. La inmensa mayoría de las RRI eran de grado 1 ó 2 según los criterios NCI-CTC. En los estudios clínicos, menos del 1 % de los pacientes (14 de 3.095) con AR que habían recibido una infusión de RITUXIMAB, en cualquier dosis, experimentaron una RRI grave. No hubo alguna RRI de grado 4 según los criterios NCI-CTC y alguna muerte por RRI. La proporción de acontecimientos de grado 3 según los criterios NCI-CTC y de RRI que condujeron al abandono disminuyó progresivamente y estos fueron raros a partir de la tanda 3.

En 720 / 3.095 (23 %) pacientes se observaron signos o síntomas indicativos de RRI (náuseas, prurito, fiebre, urticaria / exantema, escalofríos, pirexia, estornudos, edema angioneurótico, irritación faríngea, tos y broncoespasmo, con o sin hipotensión o hipertensión asociadas) tras la primera infusión de la primera exposición a RITUXIMAB. La premedicación con glucocorticoides por vía i.v. redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estas reacciones (v. Advertencias especiales y precauciones de uso).

#### *Infecciones*

La tasa global de infección fue de aproximadamente 97 por 100 años-paciente entre los pacientes tratados con RITUXIMAB. Las infecciones fueron predominantemente leves o moderadas y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones de las vías respiratorias altas y del aparato urinario. La tasa de infecciones graves fue de aproximadamente 4 por 100 años-paciente; algunas de ellas fueron mortales. Además de las AR recogidas en la tabla 3, entre los acontecimientos clínicamente graves también se halla la neumonía, con una frecuencia del 1,9 %.

#### *Neoplasias malignas*

La incidencia de tumores malignos tras la exposición a RITUXIMAB en los estudios clínicos (0,8 por 100 años-paciente) se halla dentro del intervalo esperado para una población comparable en edad y sexo.

#### *Alteraciones analíticas*

##### *Pacientes con artritis reumatoide*

En pacientes tratados con RITUXIMAB se ha observado hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite de la normalidad). Cifras bajas de IgG o IgM no provocaron algún aumento de la tasa de

infección en general ni de infecciones graves.

En estudios clínicos en pacientes con AR se observaron episodios de neutropenia asociados con la administración de RITUXIMAB tras la primera tanda de administración, en la mayoría de los casos transitorios y de intensidad leve o moderada. La neutropenia puede presentarse varios meses después de la administración de RITUXIMAB.

En periodos controlados con placebo de estudios clínicos, el 0,94 % (13 / 1.382) de los pacientes tratados con Rituximab y el 0,27 % (2 / 731) de los que recibieron placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 ó 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron, respectivamente, de 1,06 y 0,53 por 100 años-paciente tras la primera tanda de tratamiento y de 0,97 y 0,88 por 100 años-paciente después de múltiples tandas. Por tanto, la neutropenia puede considerarse una reacción medicamentosa adversa de la primera tanda solamente. El momento de la instauración de la neutropenia fue variable. En los estudios clínicos, la neutropenia no se asoció con un aumento de infecciones graves y la mayoría de los pacientes siguieron recibiendo nuevas tandas de Rituximab tras episodios de neutropenia.

#### *Pacientes que presentan granulomatosis con poliangitis (de Wegener) (GPA) o poliangitis microscópica (PAM)*

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad) en pacientes con GPA o PAM tratados con RITUXIMAB. Al cabo de 6 meses, el 27 %, 58 % y 51 % de los pacientes del grupo de Rituximab con valores basales normales de inmunoglobulinas presentaban cifras bajas de IgA, IgG e IgM, respectivamente, frente al 25 %, 50 % y 46 % del grupo de ciclofosfamida. En los pacientes con cifras bajas de IgA, IgG o IgM no aumentó la tasa global de infecciones en general ni de infecciones graves.

En el estudio multicéntrico, de no inferioridad, controlado con principio activo, aleatorizado y de doble ciego del Rituximab en la GPA y la PAM, el 24 % de los pacientes del grupo de Rituximab (una tanda única) y el 23 % de los pacientes del grupo de ciclofosfamida desarrollaron neutropenia de grado 3 ó superior según los criterios NCI-CTC. En los pacientes tratados con Rituximab, la neutropenia no se asoció con un incremento observado de infecciones graves. No se ha estudiado en ensayos clínicos el efecto de tandas múltiples de Rituximab en el desarrollo de neutropenia en pacientes con PAM.

Experiencia tras la comercialización

#### *Pacientes con linfoma no hodgkin o leucemia linfocítica crónica*

Las frecuencias notificadas en este apartado (en raras ocasiones, muy rara vez) se basan en estimaciones de la exposición tras la comercialización y en gran medida en datos derivados de notificaciones espontáneas.

Tras la comercialización de RITUXIMAB se han descrito nuevos casos de reacciones graves relacionadas con la infusión (v. Advertencias especiales y precauciones de uso).

En el marco del programa de farmacovigilancia continua de RITUXIMAB se han observado las siguientes RA graves:

#### *Aparato cardiovascular*

Se han registrado episodios cardíacos graves, consistentes en insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio, sobre todo en pacientes con trastornos cardíacos preexistentes o en tratamiento con quimioterápicos cardiotóxicos y, por lo general, relacionados con la infusión. Muy rara vez se ha notificado vasculitis de predominio cutáneo, como la vasculitis leucocitoclástica.

#### *Aparato respiratorio*

Insuficiencia respiratoria e infiltración pulmonar asociadas a reacciones relacionadas con la infusión (v. Advertencias especiales y precauciones de uso). Además de episodios pulmonares asociados con la infusión, se ha descrito enfermedad pulmonar intersticial, en algún caso letal.

#### Sistema hemolinfático

Se han notificado casos de trombocitopenia aguda reversible relacionada con la infusión.

#### Piel, faneras y extremidades

En raras ocasiones se han notificado reacciones ampollares graves, incluidos algunos casos letales de necrólisis epidérmica tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson.

#### Sistema nervioso

Se han descrito casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Entre los signos y síntomas se hallan deterioro visual, cefalea, convulsiones y estado mental alterado, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR / SLPR requiere la confirmación por imagenología cerebral. Los casos notificados presentaban factores conocidos de riesgo de SEPR / SLPR, incluidos enfermedad subyacente, hipertensión, tratamiento inmunodepresor y/o quimioterapia.

En raras ocasiones se ha descrito neuropatía craneal con o sin neuropatía periférica.

Se han observado signos y síntomas de neuropatía craneal (por ejemplo: pérdida importante de la vista, el oído u otros sentidos, parálisis facial) en diversos momentos, hasta varios meses después de concluido el tratamiento con RITUXIMAB.

#### Trastornos generales

En raras ocasiones se han notificado reacciones del tipo de enfermedad del suero.

#### Infecciones e infestaciones

Se han descrito casos de reactivación de una hepatitis B, la mayoría de las veces en pacientes que recibían Rituximab en combinación con quimioterapia antineoplásica (v. Advertencias especiales y precauciones de uso). Durante el tratamiento con Rituximab se han descrito otras infecciones víricas graves, unas veces nuevas, otras consistentes en una reactivación o una agudización, algunas de las cuales tuvieron un desenlace letal. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Ejemplos de estas graves infecciones víricas son las causadas por virus del herpes (citomegalovirus, CMV), el virus de la varicela – zoster y el virus del herpes simple, el virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva, PML) (v. Advertencias especiales y precauciones de uso) y el virus de la hepatitis C.

Progresión del sarcoma de Kaposi se ha observado en pacientes expuestos a RITUXIMAB con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos se produjeron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes presentaban positividad para el VIH.

#### Tubo digestivo

Se ha observado perforación gastrointestinal, letal en algunos casos, en pacientes con linfoma no hodgkin tratados con RITUXIMAB en asociación con quimioterapia.

#### Artritis reumatoide (AR)

Como parte de la vigilancia tras la comercialización de la seguridad de RITUXIMAB, los siguientes han sido observados en AR y son también esperados, si no ya vistos, en pacientes con GPA / PAM.

#### Infecciones e infestaciones

Se ha reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva y reactivación de la infección de hepatitis B.

#### Trastornos generales

Se han reportado reacciones del tipo enfermedad del suero.

#### Piel, faneras y extremidades

En raras ocasiones se han notificado reacciones ampollares graves, incluidos algunos casos letales de necrólisis epidérmica tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson.

#### Sistema hemolinfático

Se han reportado casos raros de episodios neutropénicos, incluida neutropenia de inicio tardío y persistente grave, asociados en algunos casos con infección letal.

#### Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración

Se han descrito reacciones graves relacionadas con la infusión con un desenlace fatal (v. Ensayos clínicos).

Alteraciones analíticas

*Linfomas no hodgkins*

*Sistemas sanguíneo y linfático*

Neutropenia

En raras ocasiones se ha instaurado neutropenia más de cuatro semanas después de la última infusión de RITUXIMAB.

Tras la comercialización

En estudios de Rituximab en pacientes con enfermedad de Waldenström se han observado aumentos transitorios de las concentraciones séricas de IgM tras el inicio del tratamiento, lo que puede estar asociado con hiperviscosidad y síntomas relacionados. Por lo general, el incremento transitorio de IgM disminuyó al menos a las cifras basales en el espacio de 4 meses.

#### **Posología y modo de administración:**

Instrucciones generales

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

RITUXIMAB debe administrarse en infusión intravenosa (i.v.), por una vía específica, en un entorno hospitalario con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un médico experimentado.

La solución para infusión preparada no debe administrarse en infusión rápida o en bolo i.v. (ver sección Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto).

Dosis habitual

*Linfomas no hodgkins de bajo grado o foliculares*

Como premedicación deben administrarse siempre un analgésico / antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) antes de cada infusión / administración de RITUXIMAB.

También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides, particularmente si RITUXIMAB no

se administra con quimioterapia que contenga esteroides.

#### *Tratamiento inicial*

La dosis recomendada de RITUXIMAB en monoterapia para pacientes adultos es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal (SC), administrada en infusión i.v. (v. Primera infusión e Infusiones siguientes), una vez por semana, durante 4 semanas.

La dosis recomendada de RITUXIMAB en asociación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m<sup>2</sup> de SC por ciclo, durante un total de:

- 8 ciclos con R-CVP (21 días / ciclo)
- 8 ciclos con R-MCP (28 días / ciclo)
- 8 ciclos con R-CHOP (21 días / ciclo); 6 ciclos si se alcanza la remisión completa después de 4 ciclos.
- 6 ciclos con R-CHVP-interferón (21 días / ciclo)

RITUXIMAB debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia tras la administración i.v. del componente glucocorticoide de la quimioterapia (si procede).

#### *Retratamiento tras una recaída*

Se ha vuelto a tratar con RITUXIMAB (375 mg/m<sup>2</sup> de SC en infusión i.v. semanal, durante 4 semanas) a pacientes que habían respondido inicialmente a este medicamento (v. Retratamiento, 4 dosis a intervalos semanales).

#### *Terapia de mantenimiento*

Los pacientes no tratados previamente que hayan respondido a la terapia de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con RITUXIMAB en una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> de SC, una vez cada 2 meses, hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 2 años (12 infusiones).

Los pacientes en recidiva o refractarios que hayan respondido a la terapia de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con RITUXIMAB en una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> de SC, una vez cada 3 meses, hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 2 años.

#### *Linfomas no hodgkins difusos de células B grandes*

Como premedicación deben administrarse siempre un analgésico / antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) antes de cada infusión de RITUXIMAB.

También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides, particularmente si RITUXIMAB no se administra con quimioterapia que contenga esteroides.

RITUXIMAB debe utilizarse en asociación con el régimen CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de RITUXIMAB es de 375 mg/m<sup>2</sup> de SC, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia de 8 ciclos tras la administración i.v. del componente glucocorticoide de CHOP. Los restantes componentes de la quimioterapia CHOP deben administrarse después de RITUXIMAB (v. Primera infusión e Infusiones siguientes).

#### *Leucemia linfocítica crónica*

Como premedicación deben administrarse siempre un analgésico / antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) antes de cada infusión de RITUXIMAB.

También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides, particularmente si RITUXIMAB no se administra con quimioterapia que contenga esteroides.

Para reducir el riesgo de síndrome de lisis tumoral, en los pacientes con LLC se recomienda la profilaxis con suficiente hidratación y la administración de uricostáticos desde 48 horas antes del comienzo del tratamiento. En los pacientes con LLC con un recuento linfocitario  $> 25 \times 10^9/L$  se recomienda administrar i.v. 100 mg de prednisona / prednisolona poco antes de la infusión de RITUXIMAB para reducir la tasa y la gravedad de reacciones agudas a la infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de RITUXIMAB en asociación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o en recidiva / refractarios es de 375 mg/m<sup>2</sup> de SC, administrada el día 1 del primer ciclo, seguida de 500 mg/m<sup>2</sup> de SC, administrada el día 1 de cada ciclo siguiente, hasta un total de 6 ciclos (v. Ensayos clínicos). La quimioterapia debe administrarse después de la infusión de RITUXIMAB.

#### *Primera infusión*

Se recomienda una velocidad inicial de infusión de 50 mg/h, aumentable después a razón de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

#### *Infusiones siguientes*

Las infusiones siguientes de RITUXIMAB pueden comenzarse a una velocidad de 100 mg/h, aumentándose ésta a continuación a razón de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

#### *Ajustes posológicos durante el tratamiento*

No se recomienda reducir la dosis de RITUXIMAB. Cuando se administre RITUXIMAB con quimioterapia, deben aplicarse las reducciones posológicas habituales para los quimioterápicos.

#### *Artritis reumatoide*

Como premedicación deben administrarse siempre un analgésico / antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) antes de cada infusión de RITUXIMAB.

También debe administrarse premedicación con glucocorticoides para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Los pacientes deben haber recibido 100 mg de metilprednisolona i.v. 30 minutos antes de cada infusión de RITUXIMAB (v. Advertencias especiales y precauciones de uso).

Una tanda de RITUXIMAB consiste en dos infusiones i.v. de 1.000 mg. La dosis recomendada de RITUXIMAB es de 1.000 mg en infusión i.v., seguida dos semanas después de la segunda infusión i.v. de 1.000 mg.

La necesidad de más ciclos debe evaluarse a las 24 semanas del ciclo anterior, repitiendo el tratamiento si queda actividad residual de la enfermedad o cuando la actividad de la enfermedad regrese a un nivel superior a DAS28-ESR de 2.6 (tratamiento a remisión) (ver sección Ensayos clínicos). Los pacientes pueden recibir más ciclos no antes de las 16 semanas del ciclo anterior.

#### *Primera infusión de cada tanda*

Se recomienda una velocidad inicial de infusión de 50 mg/h, aumentable al cabo de 30 minutos a razón de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

#### *Segunda infusión de cada tanda*

Las infusiones siguientes de RITUXIMAB pueden comenzarse a una velocidad de 100 mg/h, aumentable a razón de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Pautas posológicas especiales

### *Niños y adolescentes*

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de RITUXIMAB en niños y adolescentes.

### *Ancianos*

No se requieren ajustes posológicos en los ancianos (edad > 65 años).

### *Linfomas no hodgkins*

Debe considerarse la premedicación con glucocorticoides si RITUXIMAB no va a administrarse con un régimen quimioterápico que contenga glucocorticoides (CHOP o CVP) para el tratamiento de linfomas no hodgkins.

### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Hasta el presente son limitados los datos sobre la posibilidad de interacción farmacológica con RITUXIMAB.

En los pacientes con LLC, la coadministración con RITUXIMAB no parecía tener algún efecto en la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida; por otro lado, no se observó algún efecto de la fludarabina ni de la ciclofosfamida en la farmacocinética de RITUXIMAB.

La coadministración de metotrexato no tenía algún efecto en la farmacocinética de RITUXIMAB en los pacientes con AR.

Los pacientes con anticuerpos humanos antimurinos (HAMA) o antiquméricos (HACA) pueden experimentar reacciones alérgicas si reciben otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o para diagnóstico.

En el programa de estudios clínicos de la AR, 373 pacientes tratados con RITUXIMAB recibieron tratamiento ulterior con otros FAME; de ellos, 240 recibieron un FAME biológico. En estos pacientes, la tasa de infección grave durante el tratamiento con RITUXIMAB (antes del FAME biológico) fue de 6,1 por 100 años-paciente frente a 4,9 por 100 años-paciente tras el tratamiento con el FAME biológico.

### **Uso en embarazo y lactancia:**

#### Embarazo

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria.

Los estudios de toxicidad en el desarrollo realizados con macacos de Java (*Macaca fascicularis*) no han revelado algún indicio de embriotoxicidad en el útero. En las crías recién nacidas de madres expuestas a RITUXIMAB, se observó depleción de poblaciones de células B durante la fase posnatal. No se han estudiado en ensayos clínicos las cifras de células B en neonatos humanos tras la exposición materna a RITUXIMAB. Aunque no hay datos adecuados y bien controlados de estudios en mujeres embarazadas, se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos lactantes de madres expuestas al Rituximab durante el embarazo. Por ello, RITUXIMAB no debe administrarse a mujeres embarazadas, salvo que los beneficios esperados sean mayores que el riesgo.

Las mujeres en edad fértil deben aplicar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con RITUXIMAB y los 12 meses siguientes.

#### Lactancia

No se sabe si el Rituximab pasa a la leche materna. Teniendo en cuenta, sin embargo, que las IgG de la madre pasan a la leche materna, no debe administrarse RITUXIMAB a madres lactantes.

#### Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de RITUXIMAB en niños y adolescentes. Se ha observado hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con RITUXIMAB, en algunos casos grave y que requirió tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas durante largo tiempo. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en pacientes pediátricos.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:**

No se han efectuado estudios sobre el efecto de RITUXIMAB en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias, pero la actividad farmacológica y los eventos adversos notificados hasta ahora no indican que sea probable un efecto tal.

#### **Sobredosis:**

No se ha descrito algún caso de sobredosis en los estudios clínicos. No se han ensayado dosis únicas superiores a 1.000 mg en estudios clínicos controlados. La dosis más alta ensayada hasta la fecha ha sido de 5 g en pacientes con leucemia linfocítica crónica. No se conoce alguna otra señal de posible riesgo. En caso de sobredosis, debe suspenderse o reducirse inmediatamente la infusión y vigilar estrechamente al paciente. Se debe considerar la idoneidad de controlar regularmente el hemograma completo y tener en cuenta el mayor riesgo de infección mientras dura la depleción de células B.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

##### Mecanismo de acción

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico de ratón / humano modificado genéticamente que representa una inmunoglobulina glicosilada con regiones constantes de IgG1 humana y secuencias de regiones variables de cadena ligera y de cadenas pesadas de murino.

El anticuerpo se produce mediante cultivo en suspensión de células de mamíferos (ovario de hámster chino) y se purifica mediante cromatografía de afinidad y cromatografía de intercambio iónico, la purificación incluye también procedimientos específicos de inactivación viral y eliminación.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino / humano, que se une específicamente al antígeno transmembranario CD20. Este antígeno se halla en los linfocitos pre-B y B maduros, pero no en las células madre hematopoyéticas, las células pro-B, las células plasmáticas fisiológicas ni en otros tejidos fisiológicos. El antígeno CD20 se expresa en más del 95 % de todos los LNH de células B. Este antígeno no se internaliza tras la unión al anticuerpo ni se excreta de la superficie celular al medio circundante. El CD20 no circula en el plasma como antígeno libre, de modo que no compite por la unión a los anticuerpos.

Rituximab se une al antígeno CD20 en los linfocitos B y desencadena reacciones inmunológicas mediadoras de la lisis de las células B. Mecanismos posibles de la lisis celular son la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), la citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC) y la inducción de apoptosis. Estudios *in vitro* han demostrado que el Rituximab sensibiliza líneas de linfomas de células B humanas farmacorresistentes a los efectos citotóxicos de determinados quimioterápicos.

El recuento de células B periféricas descendió hasta valores inferiores a la normalidad tras la primera dosis de RITUXIMAB. En los pacientes tratados de neoplasias hematológicas, la recuperación de la cifra de células B comenzó dentro de los 6 meses siguientes al inicio del tratamiento, normalizándose por lo general en el plazo de 12 meses de concluido éste, aunque en algunos pacientes puede tardar más (v. Ensayos clínicos). En los pacientes con artritis reumatoide, la duración de la depleción de células B varió de unos a otros. La mayoría de ellos continuaron recibiendo tratamiento antes de la recuperación plena de las células B. Una pequeña proporción de pacientes tuvo depleción periférica de células B, con duración de dos años o más después de la última dosis de RITUXIMAB.

El resultado de la determinación de HAMA (anticuerpos humanos antimurinos) no fue positivo en

algunos de los 67 pacientes evaluados. De los 356 pacientes con LNH en los que se evaluaron los anticuerpos humanos anti quiméricos (HACA), el 1,1 % (4 pacientes) arrojó un resultado positivo.

Ensayos clínicos / Eficacia

*Linfomas no hodgkins de bajo grado o foliculares*

Monoterapia

*Tratamiento inicial, 4 dosis a intervalos semanales*

En el estudio clínico fundamental, 166 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B recidivante o quimiorresistente recibieron 375 mg/m<sup>2</sup> de RITUXIMAB en infusión i.v. semanal hasta completar cuatro dosis. La tasa global de respuesta (TGR) en la población con intención de tratar (ITT) fue del 48 % (IC del 95 %: 41 – 56 %), con un 6 % de respuestas completas (RC) y un 42 % de respuestas parciales (RP). La mediana proyectada del tiempo hasta la progresión (TTP) en los pacientes respondedores fue de 13,0 meses.

En un análisis de subgrupos, la TGR fue mayor en los pacientes con los subtipos histológicos B, C y D de la *International Working Formulation* (IWF) que en los que presentaban el subtipo A (58 % y 12 %, respectivamente), en los pacientes cuya lesión más grande era < 5 cm frente a aquellos con un diámetro máximo de las lesiones > 7 cm (53 % y 38 %, respectivamente) y, asimismo, mayor en los recidivantes con enfermedad quimiosensible que en los recidivantes con enfermedad quimiorresistente (definida como duración de la respuesta < 3 meses) (50 % y 22 %, respectivamente). La TGR fue del 78 % en los pacientes que habían recibido previamente un autotrasplante de médula ósea (ATMO) frente al 43 % en los pacientes sin ATMO. No se apreciaron efectos estadísticamente significativos (prueba exacta de Fisher) sobre la respuesta a RITUXIMAB para las siguientes variables: edad, sexo, grado del linfoma, diagnóstico inicial, presencia o ausencia de afección voluminosa, LDH normal o elevada, presencia de enfermedad extraganglionar.

Se apreció una correlación estadísticamente significativa entre las tasas de respuesta y la afectación medular. Respondieron al tratamiento el 40 % de los pacientes con afectación de la médula ósea frente a un 59 % de los pacientes sin afectación de la misma (p = 0,0186). Este dato no se vio confirmado por un análisis de regresión logística escalonada, en el que se identificaron los siguientes factores pronóstico: tipo histológico, positividad bcl-2 en situación basal, resistencia a la última quimioterapia recibida y enfermedad voluminosa.

*Tratamiento inicial, 8 dosis a intervalos semanales*

En un estudio clínico multicéntrico con un solo grupo, 37 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B recidivante o quimiorresistente recibieron 375 mg/m<sup>2</sup> de RITUXIMAB en infusión i.v. semanal hasta completar ocho dosis. La TGR fue del 57 % (IC del 95 %: 41 - 73 %; RC: 14 %; RP: 43 %), con una mediana proyectada del tiempo hasta la progresión de 19,4 meses (intervalo: 5,3 – 38,9 meses) en los pacientes respondedores.

*Tratamiento inicial, enfermedad voluminosa, 4 dosis a intervalos semanales*

En los datos combinados de tres estudios, 39 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B recidivante o quimiorresistente, con afección voluminosa (lesión ≥10 cm de diámetro), recibieron 375 mg/m<sup>2</sup> de RITUXIMAB en infusión i.v. semanal hasta completar cuatro dosis. La TGR fue del 36 % (IC del 95 %: 21 – 51 %; RC: 3 %; RP: 33 %), con una mediana del TTP de 9,6 meses (intervalo: 4,5 – 26,8 meses) en los pacientes respondedores.

*Retratamiento, 4 dosis a intervalos semanales*

En un estudio multicéntrico con un solo grupo, 58 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células

B recidivante o quimiorresistente que habían tenido una respuesta clínica objetiva a una tanda anterior de RITUXIMAB recibieron retratamiento con 375 mg/m<sup>2</sup> de RITUXIMAB en infusión i.v. semanal hasta completar cuatro dosis. Tres de ellos habían recibido dos tandas de RITUXIMAB antes del reclutamiento, por lo que recibieron una tercera tanda en el estudio. Dos pacientes recibieron dos veces retratamiento en el estudio. La TGR de los 60 retratamientos del estudio fue del 38 % (IC del 95 %: 26 – 51 %; RC: 10 %; RP: 28 %), con una mediana proyectada del TTP de 17,8 meses (intervalo: 5,4 – 26,6 meses) en los pacientes respondedores. Este resultado aventaja al TTP obtenido tras la tanda anterior de RITUXIMAB (12,4 meses).

En asociación con quimioterapia

#### *Tratamiento inicial*

En un estudio abierto y aleatorizado, un total de 322 pacientes con linfoma folicular no tratado previamente recibieron, bien quimioterapia CVP (750 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida, 1,4 mg/m<sup>2</sup> de vincristina hasta un máximo de 2 mg el día 1 y 40 mg/m<sup>2</sup>/día de prednisolona los días 1 a 5) cada 3 semanas durante 8 ciclos, bien 375 mg/m<sup>2</sup> de RITUXIMAB con CVP (R-CVP). RITUXIMAB se administró en el primer día de cada ciclo de tratamiento. Un total de 321 pacientes (R-CVP: 162; CVP: 159) recibieron tratamiento y fueron evaluados para determinar la eficacia.

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 53 meses. En la variable principal de valoración, el tiempo hasta el fracaso terapéutico, R-CVP proporcionó un beneficio significativo sobre CVP (27 frente a 6,6 meses,  $p < 0,0001$ , prueba de rangos logarítmicos). La proporción de pacientes con respuesta tumoral (RC, RC no confirmada, RP) fue significativamente más alta ( $p < 0,0001$ , prueba de Chi cuadrado) en el grupo de R-CVP (80,9 %) que en el grupo de CVP (57,2 %). El tratamiento con R-CVP prolongó significativamente el tiempo hasta la progresión de la enfermedad o la muerte en comparación con CVP (33,6 y 14,7 meses, respectivamente;  $p < 0,0001$ , prueba de rangos logarítmicos). La mediana de la duración de la respuesta fue de 37,7 meses en el grupo de R-CVP y de 13,5 meses en el grupo de CVP ( $p < 0,0001$ , prueba de rangos logarítmicos). La diferencia de supervivencia global entre los grupos de tratamiento revelaba un fuerte beneficio clínico ( $p = 0,029$ , prueba de rangos logarítmicos con estratificación por centros): la tasa de supervivencia a los 53 meses fue del 80,9 % en el grupo de R-CVP y del 71,1 % en el grupo de CVP.

Los resultados de otros tres estudios aleatorizados con RITUXIMAB en asociación con una quimioterapia distinta a CVP (CHOP, MCP, CHVP / interferón alfa) también han demostrado mejoras significativas de la tasa de respuesta, los parámetros dependientes del tiempo y la supervivencia global. En la tabla 4 se resumen los resultados principales de los cuatro estudios.

**Tabla 4.** Resumen de los resultados principales de cuatro estudios de fase III aleatorizados en los que se evaluaron los beneficios de RITUXIMAB en asociación con diferentes regímenes quimioterápicos en linfomas foliculares

Estudio	Tratamiento, n	Mediana de seguimiento, meses	TRG, %	RC, %	Mediana de THF/SSP/SSA, meses	Tasa de SG, %
<b>M39021</b>	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 $p = 0.029$
<b>GLSG'00</b>	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Mediana de THF: 2.6 años No se alcanzó $p < 0,001$	18 meses 90 95 $p = 0.016$

<b>OSHO-39</b>	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Mediana de SSP: 28.8 No se alcanzó p < 0,0001	48 meses 74 87 p = 0.0096
<b>FL2000</b>	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Mediana de SSA: 36 No se alcanzó p < 0,0001	42 meses 84 91 p = 0.029

THP: tiempo hasta la progresión o la muerte

SSP: supervivencia sin progresión

THF: tiempo hasta el fracaso del tratamiento

Tasa de SG: tasa de supervivencia en el momento de los análisis

Terapia de mantenimiento

*LNH folicular recidivante / refractario*

En un estudio de fase III, prospectivo, abierto, internacional y multicéntrico, 465 pacientes con LNH folicular recidivante / refractario fueron distribuidos aleatorizadamente en una primera fase a recibir tratamiento de inducción con CHOP (n = 231) o RITUXIMAB + CHOP (R-CHOP, n = 234). Los dos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados en cuanto a características basales y estado clínico. En una segunda fase, se aleatorizó a un total de 334 pacientes con remisión completa o parcial tras el tratamiento de inducción para recibir tratamiento de mantenimiento con RITUXIMAB (n = 167) o permanecer solamente en observación (n = 167). El tratamiento de mantenimiento con RITUXIMAB consistió en una infusión de RITUXIMAB de 375 mg/m<sup>2</sup> cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de dos años.

En el análisis final de la eficacia se incluyó a todos los pacientes aleatorizados a ambas partes del estudio. Después de una mediana de observación de 31 meses de los pacientes aleatorizados en la fase de inducción, los resultados de los pacientes con LNH recidivante o resistente del grupo de R-CHOP mejoraron significativamente en comparación con el grupo de quimioterapia CHOP (tabla 5).

**Tabla 5.** Fase de inducción: sinopsis de los resultados de la eficacia de CHOP y R-CHOP (mediana del tiempo de observación: 31 meses)

	CHOP	R-CHOP	Valor de p	Reducción del riesgo <sup>1)</sup>
<b>Variables principales de la eficacia</b>				
TGR <sup>2)</sup>	74 %	87 %	0,0003	nd
RC <sup>2)</sup>	16 %	29 %	0,0005	nd
RP <sup>2)</sup>	58 %	58 %	0,9449	nd
<b>Variables secundarias de la eficacia</b>				
SG (mediana)	NA	NA	0,0508	32 %
SSP (mediana)	19,4 meses	33,2 meses	0,0001	38 %

1) Las estimaciones se efectuaron por *hazard ratios* (razón de riesgos instantáneos).

2) Última respuesta tumoral según evaluación del investigador. La prueba estadística "principal" de la "respuesta" fue la prueba de tendencia de RC frente a RP frente a ninguna respuesta (p < 0,0001).

Abreviaturas: nd: no disponible; NA: no alcanzado; TGR: tasa global de respuesta; RC: respuesta

completa; RP: respuesta parcial; SG: supervivencia global; SSP: supervivencia sin progresión.

Para los pacientes aleatorizados a la fase de mantenimiento del estudio, la mediana de observación fue de 28 meses desde la aleatorización para el mantenimiento. La terapia de mantenimiento con RITUXIMAB se tradujo en una mejoría clínicamente importante y estadísticamente significativa de la variable de valoración principal, SSP (tiempo entre la aleatorización para el mantenimiento y la recaída, la progresión de la enfermedad o la muerte), en comparación con el grupo de sólo observación ( $p < 0,0001$ , prueba de rangos logarítmicos). La mediana de la SSP fue de 42,2 meses en el grupo de mantenimiento con RITUXIMAB frente a 14,3 meses en el grupo de observación. Aplicando un análisis de regresión de Cox, el riesgo de enfermedad progresiva o fallecimiento disminuyó en un 61 % en el grupo de terapia de mantenimiento con RITUXIMAB en comparación con el grupo de observación (IC del 95 %, 45 – 72 %). La tasa estimada de supervivencia sin progresión a los 12 meses según el método de Kaplan-Meier era del 78 % en el grupo de mantenimiento con RITUXIMAB frente al 57 % en el de observación. Un análisis de la supervivencia global confirmó los beneficios significativos del mantenimiento con RITUXIMAB sobre la observación ( $p = 0,0039$ , prueba de rangos logarítmicos). La terapia de mantenimiento con RITUXIMAB redujo el riesgo de muerte en un 56 % (IC del 95 %: 22 – 75 %).

La mediana de la duración hasta un nuevo tratamiento del linfoma fue significativamente más larga en el grupo de terapia de mantenimiento con RITUXIMAB que en el de observación (38,8 frente a 20,1 meses;  $p < 0,0001$ , prueba de rangos logarítmicos). El riesgo de empezar un nuevo tratamiento disminuyó en un 50 % (IC del 95 %: 30 – 64 %). En los pacientes con una RC / RCn (respuesta completa no confirmada) como mejor respuesta durante el tratamiento de inducción, el tratamiento de mantenimiento con RITUXIMAB prolongó significativamente la mediana de la supervivencia sin enfermedad (SSE) en comparación con el grupo de observación (53,7 frente a 16,5 meses;  $p = 0,0003$ , prueba de rangos logarítmicos) (tabla 6). El riesgo de recaída de los pacientes con respuesta completa fue del 67 % (IC del 95 %: 39 – 82 %).

**Tabla 6.** Fase de mantenimiento: sinopsis de los resultados de la eficacia de RITUXIMAB frente a sólo observación (mediana del tiempo de observación: 28 meses)

Variables de la eficacia	Estimación de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta la aparición de un acontecimiento (meses)			Disminución del riesgo
	observación (n = 167)	RITUXIMAB (n = 167)	Rangos log. valor de p	
Supervivencia sin progresión (SSP)	14,3	42,2	< 0,0001	61 %
Supervivencia global	NA	NA	0,0039	56 %
Tiempo hasta nuevo tratamiento del linfoma	20,1	38,8	< 0,0001	50 %
Supervivencia sin enfermedad <sup>a</sup>	16,5	53,7	0,0003	67 %
<b>Análisis de subgrupos</b>				
<u>SSP</u>				
CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71 %
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46 %
RC	14,3	52,8	0,0008	64 %
RP	14,3	37,8	< 0,0001	54 %
<u>SG</u>				
CHOP	NA	NA	0,0348	55 %
R-CHOP	NA	NA	0,0482	56 %

NA: no se alcanzó; <sup>a</sup>: sólo aplicable a los pacientes con RC.

Los beneficios del tratamiento de mantenimiento con RITUXIMAB se confirmaron en todos los

subgrupos analizados, con independencia del régimen de inducción (CHOP o R-CHOP) o la calidad de la respuesta al tratamiento de inducción (RC o RP) (tabla 6). El tratamiento de mantenimiento con RITUXIMAB prolongó significativamente la mediana de la SSP tanto en los pacientes respondedores al tratamiento de inducción con CHOP (mediana de SSP: 37,5 frente a 11,6 meses,  $p < 0,0001$ ) como en los respondedores al tratamiento de inducción con R-CHOP (mediana de SSP: 51,9 frente a 22,1 meses,  $p < 0,0071$ ). El tratamiento de mantenimiento con RITUXIMAB también proporcionó un beneficio clínico significativo en la supervivencia global de los pacientes respondedores tanto a CHOP como a R-CHOP en la fase de inducción del estudio.

La terapia de mantenimiento con RITUXIMAB se tradujo en beneficios sistemáticos para todos los subgrupos de estudio [sexo (masculino, femenino), edad ( $\leq 60$  años,  $> 60$  años), estadio (III, IV), estado general según la OMS (0 frente a  $> 0$ ), síntomas B (ausentes, presentes), afectación de la médula ósea ("no" frente a "sí"), IPI (0 – 2 frente a 3 – 5), FLIPI (0 – 1 frente a 2 frente a 3 – 5), número de localizaciones extranodales (0 – 1 frente a  $> 1$ ), número de localizaciones nodales ( $< 5$  frente a  $> 5$ ), número de regímenes anteriores (1 frente a 2), mejor respuesta a tratamiento anterior (RC / RP frente a sin cambios / EP), hemoglobina ( $< 12$  g/dL frente a  $\geq 12$  g/dl),  $\beta_2$ -microglobulina ( $< 3$  mg/L frente a  $\geq 3$  mg/l), LDH (elevada, no elevada), salvo en el pequeño subgrupo de pacientes con afección voluminosa.

#### Linfomas no hodgkins difusos de células B grandes

En un ensayo abierto y aleatorizado, un total de 399 pacientes ancianos no tratados previamente (edad 60 – 80 años) que padecían linfomas difusos de células B grandes, recibieron quimioterapia CHOP estándar (ciclofosfamida: 750 mg/m<sup>2</sup>; doxorubicina: 50 mg/m<sup>2</sup>; vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> hasta un máximo de 2 mg el día 1, y prednisolona: 40 mg/m<sup>2</sup>/día los días 1 – 5) cada 3 semanas, durante 8 ciclos, o bien RITUXIMAB 375 mg/m<sup>2</sup> + CHOP (R-CHOP). RITUXIMAB se administró en el primer día de cada ciclo de tratamiento.

En el análisis final de la eficacia se incluyó a todos los pacientes aleatorizados (CHOP: 197; R-CHOP: 202) y la mediana de la duración del seguimiento fue de aproximadamente 31 meses. Los dos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados en cuanto a características basales y estado clínico de los pacientes. En el análisis final se confirmó que en el grupo de R-CHOP había aumentado significativamente la duración de la supervivencia sin acontecimientos (la variable principal de la eficacia, siendo los acontecimientos la muerte, la recaída o la progresión del linfoma, o la instauración de un nuevo tratamiento del linfoma) ( $p = 0,0001$ ). Las estimaciones de Kaplan-Meier de la mediana de supervivencia sin acontecimientos eran de 35 meses en el grupo de R-CHOP frente a 13 meses en el grupo de CHOP, lo que representa una reducción del riesgo del 41 %. A los 24 meses, las estimaciones de la supervivencia global eran del 68,2 % para el grupo de R-CHOP frente al 57,4 % en el grupo de CHOP. Un análisis ulterior de la duración de la supervivencia global, realizado con una mediana del seguimiento de 60 meses, confirmó la ventaja de R-CHOP sobre CHOP ( $p = 0,0071$ ), lo que representa una reducción del riesgo del 32 %.

El análisis de todos los parámetros secundarios (tasas de respuesta, supervivencia sin progresión, supervivencia sin enfermedad, duración de la respuesta) corroboró el efecto del tratamiento con R-CHOP comparado con el régimen CHOP. La tasa de respuesta completa después del 8º ciclo fue del 76,2 % en el grupo de R-CHOP y del 62,4 % en el grupo de CHOP ( $p = 0,0028$ ). El riesgo de progresión de la enfermedad disminuyó en un 46 %, y el riesgo de recaída, en un 51 %.

El índice de riesgo para la supervivencia sin acontecimientos y la supervivencia global (R-CHOP en relación con CHOP) era menor de 0,83 y 0,95, respectivamente, en todos los subgrupos de pacientes (sexo, edad, IPI ajustado por la edad, estadio de Ann Arbor, ECOG,  $\beta_2$ -microglobulina, LDH, albúmina, síntomas B, enfermedad voluminosa, enfermedad extranodal, afectación medular). Según el IPI ajustado por la edad, el régimen R-CHOP se acompañó de mejoras en los resultados tanto en los

pacientes de algo riesgo como en los de bajo riesgo.

*Leucemia linfocítica crónica no tratada previamente y recidivante / refractaria*

En dos ensayos abiertos y aleatorizados, un total de 817 pacientes con LLC no tratados previamente y 552 con LLC recidivante / refractaria recibieron quimioterapia FC (fludarabina: 25 mg/m<sup>2</sup>; ciclofosfamida: 250 mg/m<sup>2</sup>; días 1 - 3) cada 4 semanas, durante 6 ciclos, o RITUXIMAB + FC (R-FC). RITUXIMAB se administró en una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> durante el primer ciclo un día antes de la quimioterapia y de 500 mg/m<sup>2</sup> el día 1 de cada ciclo siguiente. Se analizó la eficacia en un total de 810 pacientes (R-FC: 403; FC: 407) del estudio del tratamiento de primera línea (tabla 7) y 552 pacientes (R-FC: 276; FC: 276) del estudio de LLC recidivante / refractaria (tabla 9).

La supervivencia sin progresión, variable de valoración principal, fue de 40 meses (mediana) en el grupo de R-FC y de 32 meses en el grupo de FC (p < 0,0001, prueba de rangos logarítmicos) (Tabla 7). El análisis de la supervivencia global reveló una supervivencia mejorada en el grupo de R-FC (p = 0,0427, prueba de rangos logarítmicos). Estos resultados fueron confirmados por un seguimiento más largo; después de una mediana de observación de 48.1 meses, la mediana de PFS fue de 55 meses en el grupo R-FC y 33 meses en el grupo FC (p < 0,0001, prueba de rangos logarítmicos) y el análisis de la supervivencia total continuó mostrando un beneficio significativo del tratamiento R-FC contra la quimioterapia sola (p = 0.0319, prueba de rangos logarítmicos). El beneficio en términos de PFS fue observado consistentemente en la mayoría de subgrupos de pacientes, analizados en base al riesgo basal de enfermedad (ej. Clasificación de Binet A - C) y fue confirmado con mayor seguimiento (tabla 8).

**Tabla 7.** Tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica: sinopsis de los resultados sobre la eficacia de RITUXIMAB + FC frente a FC sola (mediana de observación: 20,7 meses)

Variables de la eficacia	Estimación de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta la aparición de un acontecimiento (meses)			Disminución del riesgo
	FC (n = 407)	R-FC (n = 403)	Rangos logarít. valor de p	
Supervivencia sin progresión (SSP)	32,2	39,8	< 0,0001	44 %
Supervivencia global	NA	NA	0,0427	36 %
Supervivencia sin acontecimientos	31,1	39,8	< 0,0001	45 %
Tasa de respuesta (RC, RPn o RP)	72,7 %	86,1 %	< 0,0001	n.p.
Tasas de RC	17,2 %	36,0 %	< 0,0001	n.p.
Duración de la respuesta *	34,7	40,2	0,0040	39 %
Supervivencia sin enfermedad (SSE)**	NA	NA	0,7882	7 %
Tiempo hasta nuevo tratamiento de la LLC	NA	NA	0,0052	35 %

Tasa de respuesta y tasas de RC analizadas mediante la prueba de  $\chi$  cuadrado.

\*: sólo aplicable a los pacientes con RC, RPn o RP como respuesta al final del tratamiento

NA: no se alcanzó                      n.p.: no procede

\*\* : sólo aplicable a los pacientes con RC como respuesta al final del tratamiento

**Tabla 8.** Hazard Ratio de supervivencia libre de progresión de acuerdo a la clasificación de Binet - mediana de observación 20,7 meses

Supervivencia libre de progresión (PFS)	Número de pacientes		Hazard Ratio (95 % IC)	Valor de p
	FC	R-FC		
<i>Estadio A de Binet</i>	22 (22)*	18 (18)*	0.13 (0.03; 0.61) (0.39 (0.15; 0.98))*	0.0025 (0.0370)*
<i>Estadio B de Binet</i>	257 (259)*	259 (263)*	0.45 (0.32; 0.63) (0.52 (0.41; 0.66))*	<0.0001 (<0.0001)*
<i>Estadio C de Binet</i>	126 (126)*	125 (126)*	0.88 (0.58; 1.33) (0.68 (0.49; 0.95))*	0.5341 (0.0215)*

En el estudio de la LLC recidivante / refractaria, la mediana de la supervivencia sin progresión, variable principal de valoración, fue de 30,6 meses en el grupo de R-FC y de 20,6 meses en el de FC ( $p < 0,0002$ , prueba de rangos logarítmicos). Considerando el riesgo basal de enfermedad, en casi todos los subgrupos analizados se observaron beneficios en la supervivencia sin progresión. Se describió una mejora ligera, pero no significativa, de la supervivencia global en el grupo de R-FC comparado con el de FC.

**Tabla 9.** Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica recidivante / refractaria: sinopsis de los resultados sobre la eficacia de RITUXIMAB + FC frente a FC sola (mediana de observación: 25,3 meses)

Variables de la eficacia	Estimación de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta la aparición de un acontecimiento (meses)			Disminución del riesgo
	FC (n = 276)	R-FC (n = 276)	Rangos logarít. valor de p	
<i>Supervivencia sin progresión (SSP)</i>	20,6	30,6	0,0002	35 %
<i>Supervivencia global</i>	51,9	NA	0,2874	17 %
<i>Supervivencia sin acontecimientos</i>	19,3	28,7	0,0002	36 %
<i>Tasa de respuesta (RC, RPN o RP)</i>	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.p.
<i>Tasas de RC</i>	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.p.
<i>Duración de la respuesta *</i>	27,6	39,6	0,0252	31 %
<i>Supervivencia sin enfermedad (SSE)**</i>	42,2	39,6	0,8842	-6 %
<i>Tiempo hasta nuevo tratamiento de la LLC</i>	34,2	NA	0,0024	35 %

Tasa de respuesta y tasas de RC analizadas mediante la prueba de  $\chi$  cuadrado.

NA: no se alcanzó      n.p.: no procede

\* sólo aplicable a los pacientes con RC, RPN o RP como mejor respuesta global

\*\* : sólo aplicable a los pacientes con RC como mejor respuesta global

Los resultados de otros estudios de apoyo con RITUXIMAB en asociación con otros regímenes quimioterápicos (incluidos CHOP, FCM, PC y PCM, bendamustina y cladribina) para el tratamiento de la LLC también han demostrado altas tasas globales de respuesta y tasas prometedoras de SSP sin un aumento relevante de la toxicidad.

#### Artritis reumatoide

La eficacia y la seguridad de RITUXIMAB para aliviar los signos y síntomas de la artritis reumatoide quedó demostrada en tres estudios multicéntricos, aleatorizados, de doble ciego y controlados.

El estudio 1 fue un ensayo clínico comparativo de doble ciego, en el que participaron 517 pacientes que no habían respondido adecuadamente a uno o más inhibidores del TNF o no los toleraban. Los pacientes seleccionables presentaban artritis reumatoide activa grave, diagnosticada con arreglo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR). La variable principal de valoración era el porcentaje de pacientes con una respuesta ACR20 en la semana 24. Los pacientes recibieron dos infusiones i.v. de 1.000 mg de RITUXIMAB, cada una de ellas tras una infusión i.v. de 100 mg de metilprednisolona y separadas por un intervalo de 15 días. Todos los pacientes recibieron concomitantemente metotrexato oral (10 – 25 mg / semana), así como 60 mg de prednisolona oral los días 2 – 7 y 30 mg los días 8 – 14 tras la primera infusión. El seguimiento de los pacientes se prolongó más allá de la semana 24 para evaluar las variables de valoración a largo plazo, incluida una evaluación radiográfica a las 56 semanas. Durante este periodo, los pacientes podían recibir nuevas tandas de Rituximab según el protocolo de un estudio de extensión abierto.

El estudio 2 fue un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego, con doble placebo, controlado y multifactorial, en el que se compararon dos dosis diferentes de Rituximab administrado con o sin uno de dos regímenes de corticosteroides en infusión, en asociación con metotrexato semanalmente, en pacientes con artritis reumatoide activa que no habían respondido al tratamiento con al menos otros 5 FAME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad).

El estudio 3 fue un ensayo clínico de doble ciego, con doble placebo y controlado, en el que se evaluó Rituximab en monoterapia y en asociación con ciclofosfamida o metotrexato en pacientes con artritis reumatoide activa que no habían respondido antes a uno o más FAME. El grupo de comparación en los tres estudios recibió metotrexato semanalmente (10 – 25 mg / semana).

#### Parámetros de actividad de la enfermedad

En los tres estudios, la administración de 2 dosis de 1.000 mg de Rituximab incrementó la proporción de pacientes con una mejora del índice ACR de un 20 % como mínimo en comparación con los pacientes tratados con metotrexato solo (tabla 10). El efecto terapéutico fue similar, independientemente de variables como factor reumatoide, edad, sexo, superficie corporal, raza, número de tratamientos anteriores o estado clínico de los pacientes.

También se observó una mejoría clínica estadísticamente significativa de todos los componentes de la respuesta ACR (número de articulaciones doloridas e inflamadas, evaluación global del paciente y del médico, índice HAQ [medida de la incapacidad funcional], evaluación del dolor y proteína C-reactiva [mg/dL]).

**Tabla 10.** Comparación entre estudios de la respuesta ACR (población ITT)

	Tiempo	Respuesta ACR	Placebo + MTX	RTX + MTX (2 x 1000 mg)
Estudio WA17042 (TNF-IR)	Semana 24	ACR20 ACR50 ACR70	N = 201  36 (18 %) 11 (5 %) 3 (1 %)	N=298  153 (51 %)*** 80 (27 %)*** 37 (12 %)***
Estudio WA17045 (MTX-IR)	Semana 24	ACR20 ACR50 ACR70	N = 172  40 (23 %) 16 (9 %) 9 (5 %)	N=170  86 (51 %)*** 44 (26 %)*** 17 (10 %)

	Placebo + MTX	RTX + MTX (2 x 1000mg)
<b>Estudio WA17042 (TNF-IR)</b> Variación del DAS28 en la semana 24 n Mediana de cambio  Respuesta EULAR (Semana 24) n Moderada Buena	<b>n = 201</b> -0.4  n = 201 20 % 2 %	<b>n = 298</b> -1.9***  n = 298 50 %*** 15 %***
<b>Estudio WA17045 (MTX-IR)</b> Variación del DAS28 en la semana 24 n Mediana de cambio  Respuesta EULAR (Semana 24) n Moderada Buena	<b>n = 171</b> -0.8  n = 172 29 % 5 %	<b>n = 168</b> -1.7***  n = 170 51 %*** 12 %***

Diferencia significativa: \* p ≤ 0.05, \*\*p ≤ 0.001 \*\*\*p ≤ 0.0001

### Respuesta radiográfica

En el estudio 1, realizado en pacientes que no habían respondido adecuadamente a uno o más inhibidores del TNF o no los toleraban, el daño estructural articular se evaluó radiográficamente y se expresó como cambio del índice total de Sharp modificado y sus componentes, la puntuación de la erosión y la puntuación del estrechamiento del espacio articular. Al cabo de 56 semanas, en los pacientes del grupo Rituximab + MTX era demostrable una progresión radiográfica significativamente menor que en los del grupo con metotrexato solo. La proporción de pacientes tratados con Rituximab sin progresión de la erosión a las 56 semanas era también mayor (tabla 12).

**Tabla 12.** Valores medios de los cambios radiográficos durante 56 semanas en el estudio 1

	Placebo + MTX	Rituximab + MTX 2 x 1 g
<b>Estudio 1</b>	<b>(n = 184)</b>	<b>(n = 273)</b>
Índice total de Sharp	2,31	1,00 p = 0,0046
Puntuación de la erosión	1,32	0,59 p = 0,0114
Puntuación del estrechamiento del espacio articular	0,99	0,41 p = 0,0006

Proporción de pacientes sin progresión de la erosión al cabo de 56 semanas	52 %	61 % p = 0,0494
--	------	--------------------

### Parámetros de la calidad de vida

Los pacientes tratados con Rituximab refirieron una mejora de todos los parámetros autoevaluados (cuestionarios HAQ-DI, FACIT-F y SF-36) (Tabla 13 y Tabla 14). Se alcanzaron reducciones significativas en los índices de incapacidad (HAQ-DI) y fatiga (FACIT-F), así como una mejoría de los aspectos de salud física y mental del cuestionario SF-36 en los pacientes tratados con Rituximab en comparación con los que recibieron metotrexato solo.

**Tabla 13.** Cuestionario de salud SF-36: cambio medio y de categoría de los valores basales hasta la semana 24

	Estudio 1		Estudio 2	
	Placebo + MTX n = 197	Rituximab + MTX n = 294	Placebo + MTX n = 141	Rituximab + MTX n = 178
<b>Salud mental</b>				
Cambio medio (DE)	1,3 (9,4)	4,7 (11,8)	1,8 (8,0)	3,2 (11,2)
Valor de p*	0,0002			
Mejorada	40 (20 %)	111 (38 %)	29 (21 %)	60 (34 %)
Sin cambios	128 (65 %)	144 (49 %)	99 (70 %)	90 (51 %)
Empeorada	29 (15 %)	39 (13 %)	13 (9 %)	28 (16 %)
Valor de p*	0,0015			
<b>Salud física</b>				
Cambio medio (DE)	0,9 (5,7)	5,8 (8,5)	1,96 (6,3)	6,1 (8,2)
Valor de p*	< 0,0001			
Mejorada	25 (13 %)	141 (48 %)	37 (26%)	88 (49 %)
Sin cambios	158 (80 %)	136 (46 %)	92 (65%)	81 (46 %)
Empeorada	14 (7 %)	17 (6 %)	12 9%)	9 (5 %)
Valor de p*	< 0,0001			

\* No se realizó algún test con los datos del estudio 2.

Salud mental, cambio de la categoría: cambio > 6,33 = mejorada, -6,33 <= cambio < 6,33 = sin cambios, cambio < -6,33 = empeorada.

Salud física, cambio de la categoría: cambio > 5,42 = mejorada, -5,42 <= cambio < 5,42 = sin cambios, cambio < -5,42 = empeorada.

**Tabla 14.** Respuestas HAQ y FACIT-F en la semana 24 del estudio 1

Respuesta sem. 24: cambio del valor basal	Placebo + MTX n=201 media (DE)	Rituximab + MTX n = 298 media (DE)	Valor de p
HAQ <sup>1</sup>	-0,1 (0,5)	-0,4 (0,6)	< 0,0001
FACIT-F <sup>2</sup>	-0,5 (9,8)	-9,1 (11,3)	< 0,0001

<sup>1</sup> Cuestionario de evaluación de salud (HAQ); <sup>2</sup> Evaluación funcional del tratamiento de las enfermedades crónicas (FACIT-F).

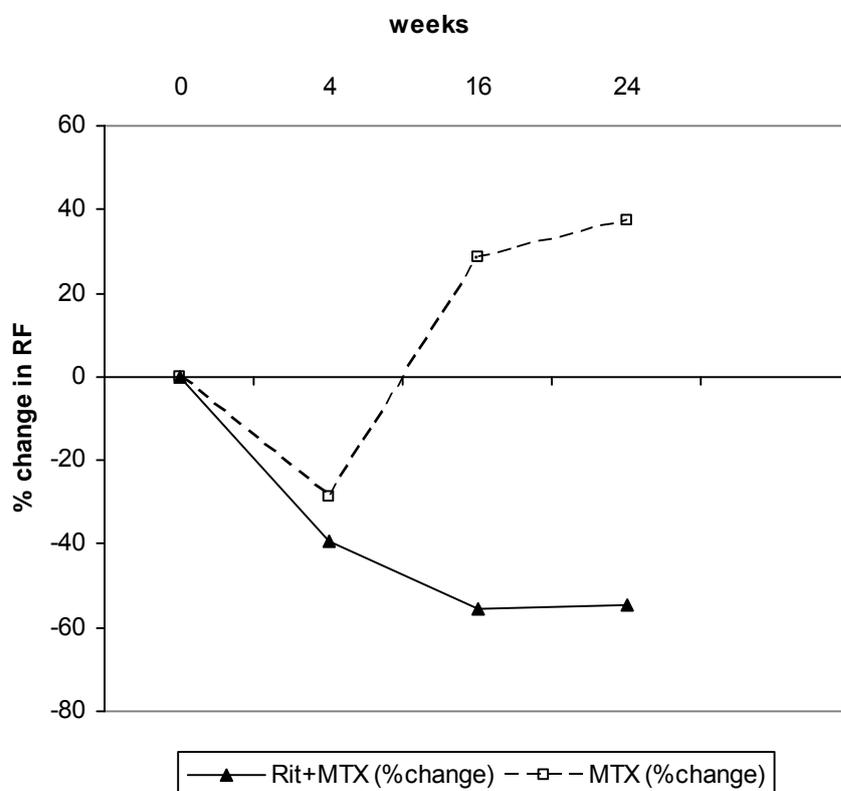
En la semana 24 y en los tres estudios, la proporción de pacientes tratados con Rituximab con una mejoría clínicamente relevante en el HAQ-DI (definida como descenso de la puntuación total individual > 0,25) fue mayor que entre los pacientes tratados con metotrexato solo.

### Evaluaciones de laboratorio

En los estudios clínicos, aproximadamente el 10 % de los pacientes con artritis reumatoide presentaban HACA. En la mayoría de los pacientes, la detección de HACA no se asoció a deterioro clínico o un mayor riesgo de reacciones a las infusiones siguientes. La presencia de HACA puede estar relacionada con un empeoramiento de las reacciones a la infusión o de reacciones alérgicas tras la segunda infusión de nuevas tandas; en raras ocasiones se ha observado fallo en la depleción de células B después de nuevas tandas de tratamiento.

Entre los pacientes con un resultado positivo en el análisis del factor reumatoide (FR), en los tres estudios se produjeron descensos pronunciados de las concentraciones de FR tras el tratamiento con Rituximab (intervalo: 45 – 64 %, figura 1).

**Figura 1.** Cambio porcentual de la concentración total de FR a lo largo del tiempo en el estudio 1 (población ITT, pacientes FR+)



Las concentraciones plasmáticas de inmunoglobulinas totales, los recuentos totales de linfocitos y las cifras de leucocitos, se mantuvieron en general dentro de límites normales tras la administración de RITUXIMAB, excepción hecha de una caída temporal del número de leucocitos en las primeras cuatro semanas tras el tratamiento. Los títulos de anticuerpos específicos IgG contra antígenos de paperas, rubéola, varicela, toxoide tetánico, gripe y *Streptococcus pneumococci* permanecieron estables durante 24 horas tras la exposición a RITUXIMAB en los pacientes con artritis reumatoide.

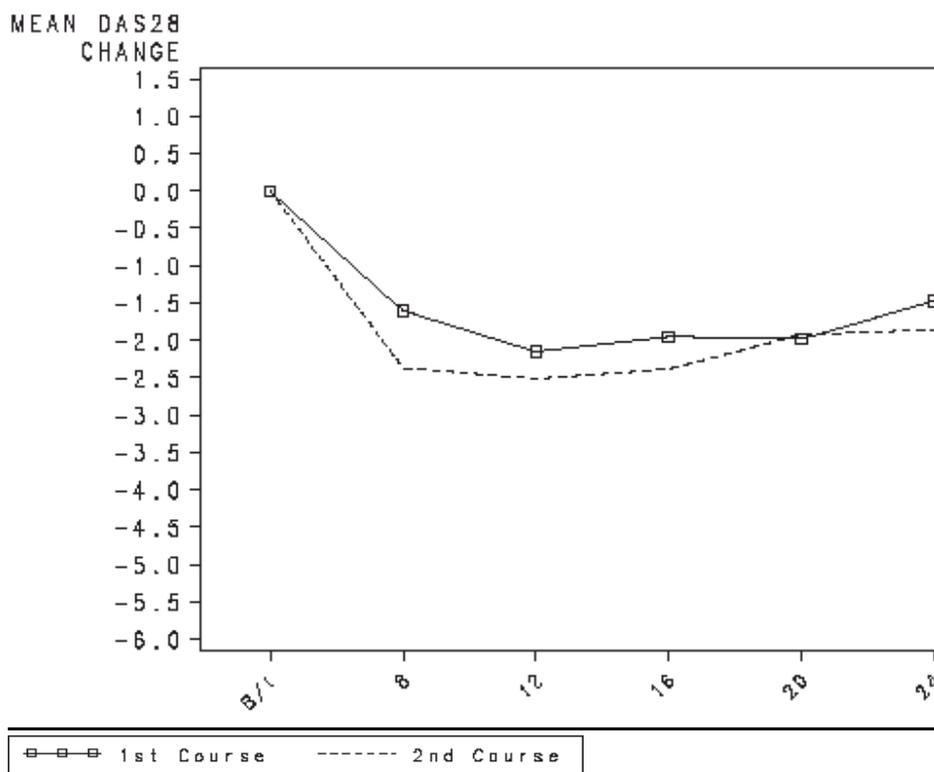
Los efectos del Rituximab en diversos biomarcadores se evaluaron en los pacientes participantes en un estudio clínico. En este subestudio se evaluó el impacto de una tanda única de Rituximab en los niveles de marcadores bioquímicos, a saber: marcadores de inflamación (interleuquina 6, proteína C-

reactiva, proteína SAA [suero amiloide A], proteína S100 isotipos A8 y A9), autoanticuerpos (FR y anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados) producción y recambio óseo (osteocalcina y péptido aminoterminal del procolágeno [P1NP]). El tratamiento con Rituximab, en monoterapia o en asociación con metotrexato o ciclofosfamida, redujo los niveles de marcadores inflamatorios significativamente en comparación con el metotrexato solo durante las primeras 24 horas de seguimiento. Los niveles de marcadores de recambio óseo, osteocalcina y P1NP aumentaron significativamente con Rituximab en comparación con metotrexato solo.

### Múltiples tandas de tratamiento

Terminado el periodo de estudio comparativo a doble ciego de 24 semanas, los pacientes podían participar en un estudio abierto de seguimiento a largo plazo. Los pacientes recibieron nuevas tandas de RITUXIMAB según las necesidades, de acuerdo con la evaluación por el médico de la actividad de la enfermedad y sin tener en cuenta la cifra de linfocitos B periféricos. El lapso de tiempo entre dos tandas variaba, pero la mayoría de los pacientes fueron tratados de nuevo a los 6 – 12 meses de finalizada la tanda anterior. La necesidad de retratamiento fue incluso menos frecuente en algunos pacientes. Cuando se continuó el tratamiento, la respuesta fue al menos de igual magnitud que tras la tanda inicial, como mostraba la variación del DAS28 (figura 2).

**Figura 2.** Variación media del DAS28 a lo largo del tiempo tras la primera y la segunda tanda de tratamiento (población anti-TNF anterior)



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

Distribución

*Linfomas no hodgkins*

De acuerdo con un análisis de farmacocinética poblacional en 298 pacientes con LNH que habían recibido una única o múltiples infusiones de Rituximab en monoterapia o en asociación con CHOP, las estimaciones poblacionales típicas de aclaramiento no específico ( $CL_1$ ), aclaramiento específico ( $CL_2$ ) probablemente influido por las células B o la masa tumoral y volumen de distribución del compartimento central ( $V_1$ ) eran de 0,14 L/día, 0,59 L/día y 2,7 L, respectivamente. La mediana estimada de la semivida de eliminación terminal del Rituximab era de 22 días (intervalo: de 6,1 a 52 días). El recuento basal de células CD19+ y el tamaño de las lesiones tumorales contribuyeron en cierto grado a la variabilidad de los datos de  $CL_2$  del Rituximab en los 161 pacientes que recibieron en infusión i.v. 4 dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> a intervalos semanales. Los pacientes con cifras más altas de células CD19+ o con lesiones tumorales presentaban un  $CL_2$  más alto. Ahora bien, una gran parte de la variabilidad interindividual de  $CL_2$  se mantuvo tras la corrección realizada por el recuento de células CD19+ y el tamaño de lesión tumoral.  $V_1$  variaba en función de la superficie corporal y la quimioterapia CHOP. Esta variabilidad de  $V_1$  (27,1 % y 19,0 %), a la que contribuían la superficie corporal (de 1,53 a 2,32 m<sup>2</sup>) y el régimen CHOP concomitante, era relativamente pequeña. Edad, sexo, raza y estado general según la OMS, no ejercían algún efecto en la farmacocinética del Rituximab. Este análisis sugiere que de un ajuste posológico de Rituximab con cualquiera de las covariables no es de esperar una reducción significativa de su variabilidad farmacocinética.

A 203 pacientes con LNH no pretratados con Rituximab se les administraron 4 dosis de Rituximab de 375 mg/m<sup>2</sup> en infusión i.v. a intervalos semanales. La  $C_{m\acute{a}x}$  media tras la cuarta infusión era de 486 µg/mL (intervalo: de 77,5 a 996,6 µg/mL). Las concentraciones séricas máxima y mínima de Rituximab estaban en relación inversa con los valores basales de células B CD19+ circulantes y masa tumoral. La mediana de las concentraciones séricas en estado de equilibrio era mayor en los pacientes que respondían que en los no respondedores. Las concentraciones séricas eran más altas en los subtipos histológicos B, C y D de la IWF (*International Working Formulation*) que en los pacientes con el subtipo A. El Rituximab era detectable en el suero de los pacientes 3 - 6 meses después de concluido el último tratamiento.

A 37 pacientes con LNH se les administraron 8 dosis de Rituximab de 375 mg/m<sup>2</sup> en infusión i.v. a intervalos semanales. La  $C_{m\acute{a}x}$  aumentaba con cada nueva infusión, desde una media de 243 µg/mL (intervalo: 16 – 582 µg/mL) tras la primera infusión hasta 550 µg/mL (intervalo: 171 – 1.177 µg/mL) después de la octava.

El perfil farmacocinético del Rituximab administrado en 6 infusiones de 375 mg/m<sup>2</sup> en asociación con 6 ciclos de quimioterapia CHOP era similar al registrado tras la administración de Rituximab solo.

#### *Leucemia linfocítica crónica*

Rituximab se administró a pacientes con LLC en infusión i.v., en una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> en el primer ciclo, elevada en las 5 dosis siguientes a 500 mg/m<sup>2</sup> cada ciclo, en asociación con fludarabina y ciclofosfamida. La  $C_{m\acute{a}x}$  media (n = 15) fue de 408 µg/mL (intervalo de 97 a 764 µg/mL) tras la quinta infusión de 500 mg/m<sup>2</sup>.

#### *Artritis reumatoide*

Tras la administración de dos infusiones i.v. de Rituximab de 1.000 g cada una, separadas por dos semanas, la semivida media terminal fue de 20,8 días (intervalo: 8,58 – 35,9 días); el aclaramiento sistémico medio, de 0,23 L/día (intervalo: 0,091 – 0,67 L/día), y el volumen medio de distribución en equilibrio, de 4,6 L (intervalo: 1,7 – 7,51 L). Un análisis de farmacocinética poblacional de los mismos datos arrojó unos valores medios similares para el aclaramiento sistémico y la semivida: 0,26 L/día y 20,4 días, respectivamente. Un análisis farmacocinético poblacional reveló que la superficie corporal y el sexo eran las covariables más significativas para explicar la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos. Tras el ajuste por la superficie corporal, el volumen de distribución era

mayor y el aclaramiento más rápido en los sujetos masculinos que en los femeninos. Las diferencias farmacocinéticas asociadas al sexo no se consideraron clínicamente importantes y, por tanto, no es necesario ajustar la dosis.

La farmacocinética del Rituximab se evaluó en cuatro estudios tras dos dosis i.v. de 500 mg y 1.000 mg los días 1 y 15. En todos estos estudios, la farmacocinética del Rituximab fue proporcional a la dosis en el intervalo limitado de dosis evaluadas. La  $C_{m\acute{a}x}$  sérica media de Rituximab tras la primera infusión se situó entre 157 y 171  $\mu\text{g/mL}$  con 2 veces 500 mg y entre 298 y 341  $\mu\text{g/mL}$  con 2 veces 1.000 mg. Tras la segunda infusión, la  $C_{m\acute{a}x}$  media se situó entre 183 y 198  $\mu\text{g/mL}$  con 2 veces 500 mg y entre 355 y 404  $\mu\text{g/mL}$  con 2 veces 1.000 mg. La media de la semivida de eliminación terminal osciló entre 15 y 16,5 días con la dosis de 2 veces 500 mg y entre 17 y 21 días con la de 2 veces 1.000 mg. La  $C_{m\acute{a}x}$  media fue un 16 – 19 % más alta tras la segunda infusión con ambas dosis.

La farmacocinética del Rituximab se evaluó tras dos dosis i.v. de 500 mg y 1.000 mg los días 1 y 15 después del retratamiento en la segunda tanda. La  $C_{m\acute{a}x}$  sérica media de Rituximab tras la primera infusión se situó entre 170 y 175  $\mu\text{g/mL}$  con 2 veces 500 mg y entre 317 y 370  $\mu\text{g/mL}$  con 2 veces 1.000 mg. Tras la segunda infusión, la  $C_{m\acute{a}x}$  fue de 207  $\mu\text{g/mL}$  con 2 veces 500 mg y de 377 – 386  $\mu\text{g/mL}$  con 2 veces 1.000 mg. Tras la segunda infusión, la media de la semivida de eliminación terminal después de la segunda tanda fue de 19 días con la dosis de 2 veces 500 mg y de 21 – 22 días con la dosis de 2 veces 1.000 mg. Los parámetros farmacocinéticos del Rituximab eran comparables con las dos tandas de tratamiento.

Después de recibir la misma pauta de administración (2 dosis de 1.000 mg i.v., dos semanas aparte), los parámetros farmacocinéticos en los pacientes con una respuesta inadecuada al tratamiento con anti-TNF fue similar, con una concentración sérica media máxima de 369  $\mu\text{g/mL}$  y una semivida terminal de 19,2 días.

**Eliminación**

Véase Distribución.

**Farmacocinética en poblaciones especiales**

No existen datos farmacocinéticos de pacientes con menoscabo hepático o renal.

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

Extrágase la cantidad necesaria de RITUXIMAB en condiciones asépticas y dilúyase hasta una concentración calculada de Rituximab de 1 – 4 mg/mL en una bolsa de infusión con solución salina acuosa al 0,9 %, estéril y apirógena, o una solución acuosa de glucosa al 5 %. Para mezclar la solución, inviértase lentamente la bolsa con objeto de evitar la formación de espuma. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de la administración para detectar eventuales partículas en suspensión o descoloración.

Las soluciones de RITUXIMAB preparadas para la infusión permanecen física y químicamente estables durante 24 horas a 2 – 8 °C, más otras 12 horas a temperatura ambiente.

**Incompatibilidades**

No se han descrito incompatibilidades entre RITUXIMAB y las bolsas o equipos de infusión de cloruro de polivinilo o polietileno.

**Eliminación de medicamentos no utilizados / caducados**

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse a un mínimo. Los medicamentos no deben eliminarse a través de las aguas residuales y su eliminación con los residuos domésticos también debe evitarse. Utilice los sistemas de recogida establecidos si los hay en su

localidad.

Los siguientes puntos deben ser acatados estrictamente con respecto al uso y eliminación de las jeringas y otros punzocortantes medicinales:

- Las agujas y jeringas nunca deberán ser reutilizadas.
- Colocar todas las agujas y jeringas usadas en un contenedor para punzocortantes (contenedor de eliminación a prueba de perforaciones)

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

**Fecha de aprobación / revisión del texto: 2018-12-14.**