

**VENTA BAJO RECETA**

***ANTICUERPO MONOCLONAL***

**SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN VÍA I.V.**

# Rituximab Bioeticos®

**COMPOSICIÓN:** Cada mL contiene

Rituximab .....10,0 mg. Excipientes.....c.s.

MECANISMO DE ACCIÓN: Rituximab se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína transmembrana no-glicosilada, expresada en los linfocitos pre-B y B maduros. El antígeno se expresa en más del 95 % de todos los linfomas no-Hodgkin de células B. CD20 se expresa tanto en células B normales como en tumorales, pero no en células madre hematopoyéticas, células pro-B, células plasmáticas normales ni en otros tejidos normales. Este antígeno no se internaliza tras la unión del anticuerpo ni se elimina de la superficie celular. CD20 no circula en plasma como antígeno libre, y, por esta razón, no compete por la unión con los anticuerpos. El dominio Fab de rituximab se une al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B, mientras que el dominio Fc puede reclutar efectores de la respuesta inmune para mediar la lisis de las células B. Los mecanismos posibles de la lisis celular mediada por efector incluyen citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) como resultado de la unión de C1q, y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) mediada por uno o más receptores Fcγ de la superficie de los granulocitos, macrófagos y células NK (natural killer). También se ha demostrado que la unión del rituximab al antígeno CD20 de los linfocitos B induce la muerte celular por apoptosis. Tras completarse la administración de la primera dosis de Rituximab, los recuentos de células B periféricas disminuyeron por debajo de lo normal. En los pacientes tratados de neoplasias hematológicas, la repoblación de células B comenzó a los 6 meses de tratamiento y se recuperaron los niveles normales entre los 9 y los 12 meses después de finalizado el tratamiento. En pacientes con artritis reumatoide se observa una depleción inmediata de células B en sangre periférica después de las dos perfusiones de 1000 mg de Rituximab separadas por un intervalo de 14 días. El recuento de células B en sangre periférica empieza a aumentar desde la semana 24 y la evidencia de repoblación se observa, en la mayoría de los pacientes, en la semana 40, independientemente de que Rituximab se administre en monoterapia o en combinación con metotrexato.

FARMACOCINÉTICA: Linfoma no-Hodgkin: Sobre un análisis farmacocinético poblacional en 298 pacientes con LNH que recibieron perfusiones únicas o múltiples de rituximab bien solo o bien en combinación con terapia CHOP (el intervalo de dosis administradas de Rituximab fue de 100 a 500 mg/m2), los parámetros poblacionales típicos de aclaramiento no específico (CL1), aclaramiento específico (CL2) a los que probablemente contribuyeron las células B o la carga tumoral, y el volumen de distribución en el compartimento central (V1) se estimaron en 0,14 L/día, 0,58 L/día y 2,7 L, respectivamente. La mediana de la semivida de eliminación terminal estimada de rituximab fue 22 días (intervalo 6,1 a 52 días). Los recuentos basales de células CD19-positivas y el tamaño de las lesiones tumorales medibles contribuyeron a cierta variabilidad en el CL2 de Rituximab en los datos de 161 pacientes que recibieron 375 mg/m2 en forma de una perfusión intravenosa semanal durante 4 semanas. Los pacientes con mayores recuentos de células CD-19 positivas o lesiones tumorales tuvieron un CL2 más alto. Sin embargo, seguía existiendo una gran variabilidad interindividual para el CL2 después de corregirlo según los recuentos de células CD19-positivas y el tamaño de la lesión tumoral. El V1 varió en función del área de la superficie corporal (ASC) y la terapia CHOP. Esta variabilidad en el V1 (27,1 % y 19,0 %), a la que contribuyeron el rango de la variable superficie corporal (1,53 a 2,32 m2) y la terapia CHOP concomitante, respectivamente, fue relativamente pequeña. Edad, sexo y estado funcional de la OMS no tuvieron efecto alguno sobre la farmacocinética de Rituximab. Este análisis indica que no es de esperar que el ajuste de la dosis de Rituximab en función de cualquiera de las covariables estudiadas conduzca a una reducción significativa en su variabilidad farmacocinética. La administración mediante perfusión intravenosa de 4 dosis de 375 mg/m2 cada una de Rituximab a intervalos semanales, a 203 pacientes con LNH que recibían por primera vez Rituximab dio lugar a una Cmax media tras la cuarta perfusión de 486 µg/mL (intervalo 77,5 a 996,6 µg/mL). Se detectó rituximab en el plasma de los pacientes a los 3-6 meses de finalizar el último tratamiento. Al administrar 8 dosis de 375 mg/m2 cada una de rituximab en perfusión intravenosa a intervalos semanales a 37 pacientes con LNH, la media de la Cmax aumentó con cada perfusión sucesiva, comprendiendo desde una media de 243 µg/mL (intervalo 16 - 582 µg/mL) tras la primera perfusión hasta 550 µg/mL (intervalo 171 -1177 µg/mL) tras la octava perfusión. El perfil farmacocinético de rituximab administrado en forma de 6 perfusiones de 375 mg/m2 en combinación con 6 ciclos de quimioterapia CHOP fue similar al observado con rituximab solo.

Leucemia linfática crónica: Rituximab se administró como perfusión IV en el primer ciclo con una dosis de 375 mg/m2 aumentando hasta 500 mg/m2 cada ciclo, durante 5 ciclos en combinación con fludarabina y ciclofosfamida en pacientes con LLC. El resultado de Cmax (N=15) fue 408 µg/mL (rango, 97 – 764 µg/mL) después de la quinta perfusión de 500 mg/ m2, y el resultado de semivida fue 32 días (rango, 14-62 días).

Artritis reumatoide: Después de administrar dos dosis de 1000 mg de rituximab como perfusión intravenosa con un intervalo de dos semanas, la media de la semivida de eliminación terminal fue de 20,8 días (rango 8,58 a 35,9 días); el aclaramiento sistémico medio 0,23 l/día (rango 0,091 a 0,67 L/día); y el volumen de distribución medio en el estado estacionario 4,61 (rango: 1,7 a 7,51 L). El análisis farmacocinético poblacional de esos mismos datos dio valores parecidos del aclaramiento sistémico y la semivida (0,26 l/día y 20,4 días, respectivamente). El análisis farmacocinético poblacional reveló que la superficie corporal y el género eran las covariables más importantes que justificaban la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos. Después de ajustar por la superficie corporal, los varones mostraron un volumen de distribución mayor y un aclaramiento más rápido que las mujeres. Las diferencias de género en la farmacocinética no se consideran clínicamente relevantes y no exigen ningún ajuste posológico. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática o renal. La farmacocinética de Rituximab fue evaluada en 4 ensayos, tras dos dosis i.v. de 500 mg y 1000 mg en los días 1 y 15. En todos estos ensayos, la farmacocinética del Rituximab fue dosis dependiente dentro del limitado rango de dosis estudiado.La media de Cmax en suero del Rituximab después de la primera perfusión osciló de 157 a 171 µg/mL para la dosis de 2 x 500 mg y de 298 a 341 µg/mL para la dosis de 2 x 1000 mg. Después de la segunda perfusión, la media de Cmax osciló de183 a 198 µg/mL para la dosis de 2 x 500 mg y entre 355 a 404 µg/mL para la dosis de 2 x 1000 mg. La semivida de eliminación terminal promedio osciló de 15 a 16 días para el grupo de dosis de 2 x 500 mg y de 17 a 21 días para el grupo de dosis de 2 x 1000 mg. La media de la Cmax fue del 16 al 19 % max17 después de la segunda perfusión comparándolo con la primera perfusión para ambas dosis. La farmacocinética de Rituximab fue evaluada después de dos dosis I.V. de 500 mg y 1000 mg en el segundo ciclo de retratamiento. La media de Cmax en suero del rituximab después de la primera perfusión fue de 170 a 175 µg/mL para la dosis de 2 x 500 mg y de 317 a 370 µg/mL para la dosis de 2 x 1000 mg. Después de la segunda perfusión la Cmax fue de 207 µg/mL para la dosis de 2 x 500 mg y de 377 a 386 µg/mL para la dosis de 2 x 1000 mg. La semivida de eliminación media terminal después de la segunda perfusión, tras el segundo ciclo fue de 19 días para el grupo de dosis de 2 x 500 mg y de 21 a 22 días para el grupo de dosis de 2 x 1000 mg. Los parámetros farmacocinéticos del rituximab fueron comparables entre los 2 ciclos de tratamiento.

Los parámetros farmacocinéticos (PK) en la población con una respuesta inadecuada a los inhibidores de TNF, que recibió la misma posología (2 x 1000 mg, I.V., con un intervalo de 2 semanas),

se asemejaron: media de la Cmax plasmática 369 µg/ml y de la semivida de eliminación terminal de 19,2 días.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Linfoma no-Hodgkin (LNH): Indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que no hayan sido tratados previamente. Para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción. En monoterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia. Está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas. Leucemia linfática crónica (LLC): Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con leucemia linfática crónica (LLC), que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o refractorios a un tratamiento previo. Hay datos limitados sobre la eficacia y el perfil de seguridad en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, incluido Rituximab o en pacientes refractorios a un tratamiento previo con Rituximab y quimioterapia. Artritis reumatoide: Rituximab, en combinación con metotrexato, está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de artritis reumatoide activa grave en pacientes que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad (FAMEs) incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF). Rituximab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-x y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato.

POSOLOGÍA Y MODO DE USO. Las perfusiones de Rituximab deben administrarse bajo la estrecha supervisión de un médico con experiencia, y en un entorno que disponga de forma inmediata de un equipo completo de reanimación.

POSOLOGÍA: Linfoma no-Hodgkin: Ajuste de dosis durante el tratamiento No están recomendadas las reducciones de dosis de Rituximab. Cuando Rituximab se adminstre en combinación con quimioterapia, se deben aplicar las reducciones de dosis estándar a la quimioterapia.

Linfoma folicular:

Terapia combinada

Para el tratamiento de inducción en pacientes con linfoma folicular en recidiva o refractorio o que no hayan sido previamente tratados, la posología recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia es de 375 mg/m2 de superficie corporal por ciclo, hasta 8 ciclos. Rituximab debe ser administrado el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, después de la administración intravenosa del componente gluocorticoide de la quimioterapia, si procede.

Terapia de mantenimiento

Linfoma folicular previamente no tratado: La posología recomendada de Rituximab, cuando se utiliza para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular no previamente tratados que han respondido a la terapia de inducción es de 375 mg/m2 de superficie corporal una vez cada 2 meses (empezando dos meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años.

Linfoma folicular en recaída o refractorio: La posología recomendada de Rituximab, cuando se utiliza para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que están en recaída o son refractorios, que han respondido a la terapia de inducción es de 375 mg/m2 de superficie corporal una vez cada 3 meses (empezando 3 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años.

Monoterapia

Linfoma folicular en recaída o refractorio: La posología recomendada de Rituximab en monoterapia usado como tratamiento de inducción en pacientes adultos con linfoma folicular estadio III-IV que sean quimiorresistentes o estén en su segunda o subsiguientes recidivas tras quimioterapia es de 375 mg/m2 de superficie corporal administrada en forma de perfusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas. La posología recomendada para repetir el tratamiento con Rituximab en monoterapia en pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular en recidiva o refractorio que ya habían respondido a un tratamiento previo con Rituximab en monoterapia es de 375 mg/m2 de superficie corporal administrada en forma de perfusión intravenosa una vez por semana durante 4 semanas. Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes: Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375 mg/m2 de superficie corporal el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante 8 ciclos, tras la perfusión intravenosa del componente gluocorticoide de CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Rituximab con otras quimioterapias en el linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes. Leucemia linfática crónica : En pacientes con LLC se recomienda una profilaxis con una adecuada hidratación y administración de uricostáticos 48 horas antes de comenzar la terapia para disminuir el riesgo del síndrome de lisis tumoral. Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea > 25 x 109/L se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la perfusión con Rituximab para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la perfusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas. La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente, o que estén en recidiva o refractorios a un tratamiento previo es 375 mg/m2 de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m2 de superficie corporal administrada el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la perfusión de Rituximab.

Artritis reumatoide : Los pacientes tratados con Rituximab deben recibir la tarjeta de alerta a pacientes con cada perfusión. Cada ciclo de Rituximab se compone de 2 perfusiones intravenosas de 1000 mg. La dosis recomendada de Rituximab es de 1000 mg en perfusión intravenosa, seguida, dos semanas más tarde, de una segunda perfusión intravenosa de 1000 mg. La necesidad de más ciclos debe evaluarse a las 24 semanas del ciclo anterior. Repetir el tratamiento si queda actividad residual de la enfermedad si no se debe retrasar el retratamiento hasta que se reactive la enfermedad. Los datos disponibles indican que la respuesta clínica normalmente se alcanza entre las semanas 16-24 después del ciclo de tratamiento inicial. La terapia continua debe evaluarse cuidadosamente en pacientes que no han mostrado evidencia de los beneficios terapéuticos durante este periodo de tiempo. Los pacientes deben haber recibido tratamiento con 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la perfusión de Rituximab para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas a la perfusión:

Primera perfusión de cada ciclo: La velocidad inicial recomendada de la perfusión es de 50 mg/h, y después de los primeros 30 minutos se puede aumentar, en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Segunda perfusión de cada ciclo: Las dosis posteriores de Rituximab se pueden perfundir con una velocidad inicial de 100 mg/h, y aumentar, en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Rituximab en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada: No se requiere ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (> 65 años).

Forma de administración: Se debe considerar la premedicación con gluocorticoides si Rituximab no se va a administrar en combinación con quimioterapia que incluya gluocorticoides para el tratamiento del linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica. Siempre se debe administrar premedicación consistente en un antipirético y un medicamento antihistamínico, por ejemplo paracetamol y difenhidramina, antes de cada perfusión de Rituximab. Primera perfusión: La velocidad inicial recomendada para la perfusión es 50 mg/h, después de los primeros 30 minutos se puede aumentar en intervalos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Siguientes perfusiones: Las siguientes dosis de Rituximab pueden ser perfundidas a una velocidad inicial de 100 mg/h, que puede incrementarse en intervalos de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un

máximo de 400 mg/h. La solución preparada de Rituximab debe administrarse como perfusión intravenosa empleando una vía específica. Las soluciones preparadas no deben administrarse en perfusión rápida o en bolo intravenoso. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas. Se debe interrumpir inmediatamente la perfusión en aquellos pacientes que muestren evidencia de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia. En los pacientes con linfoma no-Hodgkin se debe evaluar posteriormente la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuadas, y la evidencia de infiltración pulmonar por radiología torácica. En ningún paciente debe reiniciarse la perfusión hasta la remisión completa de todos los síntomas, y normalización de los valores de laboratorio y de los resultados de la radiología torácica. A partir de ese momento, la perfusión puede reiniciarse inicialmente como máximo a la mitad de la velocidad de la perfusión previa. Si se presentasen por segunda vez las mismas reacciones adversas graves, se debe considerar seriamente, y caso por caso, la decisión de finalizar el tratamiento. Las reacciones relacionadas con la perfusión de grado leve o moderado se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión puede incrementarse cuando mejoren los síntomas

CONTRAINDICACIONES: Contraindicaciones para el uso en Linfoma no-Hodgkin y Leucemia linfática crónica: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a las proteínas murinas. Infecciones graves y activas. Pacientes en un estado inmunocomprometido grave. Con traindicaciones para el uso en Artritis reumatoide: Insuficiencia cardíaca grave o enfermedades cardíacas graves no controladas.

REACCIONES ADVERSAS: Experiencia en linfoma no-Hodgking y leucemia linfática crónica: El perfil de seguridad global de Rituximab en linfoma no-Hodgking y leucemia linfática crónica se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios pos comercialización. Estos pacientes fueron tratados con Rituximab en monoterapia (como tratamiento de inducción o como tratamiento de mantenimiento tras el tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia. En pacientes que recibieron Rituximab, las reacciones adversas al fármaco (RAFs) observadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la perfusión y en la mayoría de los pacientes ocurrieron durante la primera perfusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la perfusión disminuyó sustancialmente con las posteriores perfusiones y fue menor del 1 % después de ocho dosis de Rituximab. Durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH, aproximadamente el 30-55 % de los pacientes experimentaron reacciones infecciosas (en su mayoría bacterianas y virales) y en los estudios de CLL del 30-50 % de los pacientes. Las reacciones adversas graves al fármaco, notificadas u observadas con mayor frecuencia fueron: Reacciones relacionadas con la perfusión (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral).

Infecciones. Acontecimientos cardiovasculares. O tras RAF's graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP .

En las tablas de abajo están incluidas las frecuencias de las RAFs notificadas con Rituximab tanto sólo como en combinación con quimioterapia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a< 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) y raras (≥ 1/10.000 a < 1/10000). Las RAFs identificadas solo durante los estudios de post comercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como “desconocidas”.

1 Incluye reactivación e infecciones primarias, la frecuencia está basada en régimen R-FC en LLC en recidiva o refractoria.

2 Ver también más abajo la sección infección.
3 Ver también más abajo la sección reacciones adversas hematológicas.
4 Ver también más abajo la sección reacciones relacionadas con la perfusión. Raramente se han notificado casos mortales.
5 Signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurridos en diferentes tiempos hasta varios meses tras la finalización de la terapia con rituximab.
6 Observados principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente y/o cardiotoxicidad asociada a quimioterapia. La mayoría de ellas fueron asociadas con reacciones relacionadas con la perfusión.
7 Incluye casos mortales.

Base de datos de clasificación de organos del sistema MedDRA	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Desconocidas
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infecciones bacterianas, infecciones virales, bronquitis.	Sepsis, neumonía, infección febril, herpes zoster, infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B <sup>1</sup>		Infección viral grave. <sup>2</sup>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia.	Anemia, pancitopenia, granulocitopenia.	Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía.	Neutropenia tardía, <sup>3</sup> aumento transitorio en los niveles <sup>γ</sup> séricos de IgM <sup>1</sup> .
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Reacciones relacionadas con la perfusión, angioedema.	Hipersensibilidad.		Síndrome de lisis tumoral, <sup>4</sup> síndrome de liberación de citoquinas, <sup>4</sup> enfermedad del suero, anafitis, trombocitopenia grave reversible relacionada con la perfusión <sup>4</sup> .
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Hiper glucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia.		
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			Depresión, nerviosismo.	

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigos, ansiedad.	Disgeusia (alteración del gusto) .	Neuropatía craneal, neuropatía periférica con parálisis del nervio facial <sup>5</sup> Pérdida de otros sentidos. <sup>5</sup>	
<b>Trastornos oculares</b>		Trastornos del lagrimeo, conjuntivitis.	Pérdida grave de visión. <sup>5</sup>	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		Tinnitus, dolor de oído.	Pérdida de audición <sup>5</sup>	
<b>Trastornos cardíacos</b>	Infarto de miocardio, <sup>4, 6</sup> arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardíacos.	Fallo ventrículo izquierdo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia.	Insuficiencia cardíaca <sup>4 y 6</sup> acontecimientos cardíacos graves. <sup>4 y 6</sup>	
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión.	Vasculitis (mayoritariamente cutáneas), vasculitis leucocitoclástica.	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Broncoespasmo <sup>4</sup> enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis.	Asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia.	Insuficiencia <sup>4</sup> respiratoria , infiltración pulmonar, afección pulmonar , intersticial.	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náusea.	Vómitos, diarrea, dolor abdominal, dislagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta.	Aumento abdominal.	Perforación gastrointestinal. <sup>1</sup>

<p><i>Para el cálculo de la frecuencia de cada reacción se tuvo en cuenta todos los grados de la reacción (de leve a grave), exceptuando las reacciones marcadas con “+” donde el cálculo de la frecuencia se realizó teniendo en cuenta sólo las reacciones graves (≥ del grado 3 de NCI criterios comunes de toxicidad). Solo se notifica la frecuencia más alta observada en los ensayos clínicos.</i></p> <p><i>1 Incluye reactivación e infecciones primarias, la frecuencia está basada en régimen R-FC en LLC en recidiva o refractoria.</i></p> <p><i>2 Ver también más abajo la sección infección.</i></p> <p><i>3 Ver también más abajo la sección reacciones adversas hematológicas.</i></p> <p><i>4 Ver también más abajo la sección reacciones relacionadas con la perfusión. Raramente se han notificado casos mortales.</i></p> <p><i>5 Signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurridos en diferentes tiempos hasta varios meses tras la finalización de la terapia con rituximab.</i></p> <p><i>6 Observados principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente y/o cardiotoxicidad asociada a quimioterapia. La mayoría de ellas fueron asociadas con reacciones relacionadas con la perfusión.</i></p> <p><i>7 Incluye casos mortales.</i></p>
--

Los siguientes acontecimientos han sido notificados como acontecimientos adversos durante los ensayos clínicos, sin embargo, fueron notificados con una incidencia menor o similar en el brazo de Rituximab comparado con el brazo control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección en el tracto urinario, trastorno sensorial, fiebre.

Reacciones relacionadas con la perfusión: Los signos y síntomas indican que más del 50 % de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la perfusión, que en su mayoría se observaron durante la primera perfusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la perfusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12 % de los casos. Además en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible. Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia desconocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o acontecimientos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multigranulosa, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria. La incidencia de síntomas relacionados con la perfusión disminuye considerablemente en las perfusiones siguientes y es menor al 1 % de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento de Rituximab.

Infecciones: Rituximab indujo la depleción de células B en el 70-80 % de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes. En los ensayos aleatorizados en el brazo de Rituximab se notificó una mayor incidencia en las infecciones localizadas de candida así como de Herpes zoster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4 % de los pacientes tratados con Rituximab en monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años de duración con el brazo de observación, se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 ó 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del periodo de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con Rituximab se han notificado otras infecciones vírales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones vírales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Cytomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)) y el virus de la hepatitis C. Se han notificado en ensayos clínicos casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica. En pacientes con LLC en recidiva o refractoria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación e infección primaria) grado 3/4 fue 2 % en R-FC frente 0 % FC. Se ha observado una progresión del sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a rituximab con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones adversas de tipo hematológico : En los ensayos clínicos con rituximab en monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2 %, anemia en un 1,1 % y trombocitopenias en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con rituximab de hasta 2 años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5 % vs 2 %) y neutropenia grado 3/4, (10 % vs 4 %) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (<1, grado 3/4 %) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. En los ensayos con rituximab en combinación con quimioterapia se notificó normalmente con un aumento en las frecuencias de leucopenia (grado 3/4 R-CHOP 88 % vs CHOP 79 %, R-FC 23 % vs FC 12 %) neutropenia (R-CVP 24 % vs CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs CHOP 88 %, R-FC 30 % vs FC 19 % en LLC no tratada previamente) y pancytopenia (R-FC 3 % vs FC 1 % en LLC no tratada previamente) en comparación con los ensayos con quimioterapia sola. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia y la neutropenia no se prolongó en el grupo de rituximab y quimioterapia. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridas tras más de 4 semanas después de la última perfusión de rituximab. En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de R-FC experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de FC (R-FC 83 % vs FC 71 %). En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11 % de los pacientes en el grupo R-FC comparado con el 9 % de los pacientes en el grupo FC. En ensayos de rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström se han observado aumentos transitorios de los niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento que pueden estar asociados con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta al menos el nivel basal en un periodo de 4 meses.

Reacciones cardio-vasculares: Durante los ensayos clínicos con Rituximab en monoterapia, se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8 % de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la perfusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardiacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados con Rituximab y el brazo de observación. Los acontecimientos cardiacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, fallo del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3 % de los pacientes tratados con Rituximab en comparación con <1 % de los pacientes del brazo de observación. En los ensayos que evalúan Rituximab en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardiacas de grado 3 y 4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de R-CHOP (14 pacientes, 6,9 %) comparado con el grupo de CHOP (3 pacientes, 1,5 %). Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la perfusión de rituximab o asociadas a condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad pre-existente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otras reacciones cardiacas de grado 3 y 4 incluido insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias. En la leucemia linfática crónica, la incidencia global de los trastornos cardiacos de grado 3 o 4 fue menor tanto en los estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC vs 3 % FC) como para los estudios en recidiva o refractarios (4 % R-FC vs 4 % FC). Sistema respiratorio: Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con resultado de muerte.

Trastornos neurológicos: Durante el periodo de tratamiento cuatro pacientes (2 %) tratados con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento. En contraste, tres pacientes (1,5 %) tuvieron acontecimientos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el periodo de seguimiento. En la leucemia linfática crónica, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3 ó 4 fue menor, tanto en estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC vs 4 % FC) como en estudios en recidiva o refractarios (3 % R-FC, 3 % FC). Han sido notificados casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) /Síndrome Leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES/RPLS debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral. En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para PRES/RPLS, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales: En pacientes tratados con rituximab para el linfoma no-Hodgkin, se han observado casos de perforación gastrointestinal, que en algunos casos causaron la muerte. En la mayoría de estos casos se administró rituximab en combinación con quimioterapia.

Niveles de IgG: En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con rituximab en pacientes con linfoma folicular en recaída o refractario, después del tratamiento de inducción, la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad (LLN) (<7g/L) en ambos grupos, tanto en el de observación como en el de Rituximab. En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente por encima de LLN, pero se mantuvo constante en el grupo de Rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo de LLN fue aproximadamente del 60 % en el grupo de rituximab durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36 % después de 2 años).

Sub-poblaciones de pacientes Rituximab en monoterapia:

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): La incidencia de RAFs de todos los grados y las RAFs grado 3/4 fueron similares en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes (<65 años).

Sub-población de pacientes Rituximab como terapia de combinación:

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) : En los pacientes con LLC no tratados previamente o en recidiva o refractarios, la incidencia de eventos adversos sanguíneos y linfáticos de grado 3/4 fue más elevada en pacientes de edad avanzada comparados con pacientes más jóvenes (<65 años). Experiencia en artritis reumatoide : El perfil de seguridad global de rituximab en artritis reumatoide se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios post comercialización. El perfil de seguridad de rituximab en pacientes con artritis reumatoide (AR) grave se resume en las siguientes secciones. En los ensayos clínicos más de 3100 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento, con un periodo de seguimiento de 6 meses hasta más de 5 años; aproximadamente 2400 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento de los que más de 1000 recibieron 5 o más ciclos. La información de seguridad recogida durante la experiencia post-comercialización refleja el perfil esperado de reacciones adversas de los ensayos clínicos de rituximab. Los pacientes recibieron 2 dosis de 1000 mg de rituximab, separadas por un intervalo de 2 semanas, además de metotrexato (10-25 mg/semana). Las perfusiones de rituximab se administraron después de la perfusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes recibieron también tratamiento con prednisona oral durante 15 días. Las reacciones adversas están enumeradas en la Tabla 2. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a <1/10), poco frecuentes (>1/1000 a ≤ 1/100), y muy raras (≤ 1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas más frecuentes y que se consideraron atribuibles a la administración de Rituximab consistieron en reacciones a la perfusión. El total de las incidencias de RRP en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera perfusión y disminuyó en las sucesivas perfusiones. Las RRP graves fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se ha notificado, durante la comercialización de Rituximab, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y reacciones tipo enfermedad del suero.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas al medicamento b observadas en pacientes con artritis reumatoide que habían recibido Rituximab en ensayos clínicos o durante los estudios de post comercialización.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy poco frecuentes
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.	Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tifa del pie.		LMP reactivación de la Hepatitis B.
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				Reacciones tipo enfermedad del suero.
<b>Trastornos del metabolismo y del sistema inmunológico</b>	*Reacciones relacionadas con la perfusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, con sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor oftálmico, edema periférico, eritema).		*Reacciones relacionadas con la perfusión (edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo edema angio-neurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide).	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Hipercolesterolemia.		
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea.	Parestesia, migraña, mareos, cática.		
<b>Trastorno de la piel y el tejido subcutáneo</b>		Alopecia.		
<b>Trastorno psiquiátrico</b>		Depresión, ansiedad.		
<b>Trastornos gastro-intestinales</b>		Dispepsia, diarrea, reflujo gastro-esofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen.		
<b>Trastornos musculoesqueléticos</b>		Artralgia / dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis.		

\*Reacciones ocurridas durante la perfusión o en las 24 horas siguientes. Ver más abajo reacciones relacionadas con la perfusión, estas reacciones pueden ser causadas por hipersensibilidad o por el mecanismo de acción.

Ciclos múltiples : Ciclos múltiples de tratamiento muestran un perfil de RAF similar al observado tras la primera exposición. La incidencia de todas las RAF tras la primera exposición a Rituximab fue más alta durante los 6 primeros meses y disminuyó posteriormente. Esto se explica por que las reacciones relacionadas con la perfusión (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento), la exacerbación de RA y las infecciones, fueron más frecuentes en los primeros seis meses de tratamiento. Reacciones relacionadas con la perfusión: En los ensayos clínicos, tras la administración de rituximab, las RAF más frecuentes fueron las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) (ver Tabla 2). Entre los 3.189 pacientes tratados con rituximab, 1135 (36 %) experimentaron al menos una RRP y 733/3.189 (23%) de los pacientes experimentaron una RRP después de la primera perfusión de rituximab. La incidencia de RRP disminuye en las sucesivas perfusiones. En los ensayos clínicos menos del 1% (17/3189) de los pacientes experimentaron una RRP grave. No hubo CTC Grado 4 de RRP ni muertes debido a RRP. La proporción de casos CTC Grado 3 y de RRP que condujeron a retirar el fármaco, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las RRP. Infecciones: La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 paciente-años en los pacientes tratados con Rituximab. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueron graves o requirieron antibióticos I.V. fueron del 4 por 100 paciente-años La incidencia de infecciones graves no mostró un incremento significativo tras múltiples ciclos con Rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía) han sido notificadas con la misma incidencia en el brazo de Rituximab comparándolo con el brazo control. Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva que produjeron la muerte tras el uso de Rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Estas enfermedades incluyen artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes para las que Rituximab no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis. En pacientes con linfomas no-Hodgkin que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B (ver Linfoma no-Hodkin). La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificado de forma muy rara en pacientes con AR que recibían Rituximab. Cardiovascular: Se notificaron acontecimientos cardiacos graves con una incidencia del 1,3 por 100 paciente año de los pacientes tratados con Rituximab comparado con el 1,3 por 100 paciente año de los pacientes tratados con placebo. La proporción de los pacientes que experimentaron acontecimientos cardiaco (todos o graves) no aumentó en los ciclos múltiples.

Precauciones y Advertencias: Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva: Todos los pacientes tratados con rituximab para artritis reumatoide deben recibir la tarjeta de alerta al paciente con cada perfusión La tarjeta de alerta contiene importante información de seguridad para el paciente sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). El uso de Rituximab puede asociarse con un mayor riesgo de LMP. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de Rituximab hasta que se haya descartado dicha posibilidad. El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP, se debe considerar si esta clinicamente indicada la consulta con un neurólogo. Si existe alguna duda, además de la evaluación, deberá considerarse un estudio de imagen de resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del LCR para detectar ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas. El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP, que el paciente pueda no advertir (p.ej, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Se le debe aconsejar al paciente que informe a su pareja o a la persona que lo cuide, acerca de su tratamiento, ya que ellos puedan detectar síntomas de los que el paciente no es consciente. Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con rituximab permanentemente. En pacientes inmunodeprimidos con LMP, se ha observado la estabilización o mejora del desenlace clínico tras la reconstrucción del sistema inmune. Se desconoce si la detección precoz de LMP y la suspensión del tratamiento con Rituximab pueden llevar a una estabilización similar o a una mejoría del desenlace clínico. Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica: Reacciones a la perfusión: Los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes (µg 25 x 109/L) como los pacientes con leucemia linfática crónica (LLC), que pueden tener un riesgo mayor de desarrollar un síndrome de liberación de citoquinas muy grave, deben tratarse, extremando las precauciones

durante el tratamiento. Estos pacientes deben monitorizarse muy estrechamente durante la primera perfusión. En estos pacientes se debe considerar reducir la velocidad de la primera perfusión o el fraccionamiento de la dosis durante más de 2 días en el primer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aún >25 x 109/L. El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral, tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, fallo renal agudo, elevación de la Lactato dehidrogenasa (LDH) puede estar asociado con fallo respiratorio agudo y muerte. El fallo respiratorio agudo puede estar acompañado de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera perfusión. Los pacientes con historial de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen síndrome de liberación de citoquinas grave se debe interrumpir la perfusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores. En el 77% de los pacientes tratados con Rituximab se han observado todo tipo de reacciones adversas relacionadas con la perfusión (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10 % de los pacientes). Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la perfusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico, y ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Para reacciones graves, ver síndrome de liberación de citoquinas. Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan típicamente durante los primeros minutos de la perfusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del síndrome de liberación de citoquinas (anteriormente descrito). Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas. Además de las reacciones notificadas en algunos hubs casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Dado que se puede producir hipotensión durante la perfusión con Rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha perfusión. Trastornos Cardiacos: Se han notificado casos de angina de pecho, o arritmias cardiacas tales como flutter y fibrilación auricular, fallo cardiaco y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con historial de enfermedad cardiaca y/o cardiotoxicidad asociada a la quimioterapia. Toxicidad hematológica: Aunque Rituximab en monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos < 1,5 x 109/L y/o plaquetas < 75 x 109/L, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en 21 pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida, sin que haya incluido mielotoxicidad. Se deben realizar recuentos de sangre total de forma regular, incluyendo recuentos de neutrófilos y de plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab. Infecciones: Durante el tratamiento con Rituximab pueden producirse infecciones graves e incluso mortales. Rituximab no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas, (ej, tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas). El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de Rituximab en pacientes con historial de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones). Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con Rituximab que incluyeron hepatitis fulminante con fallecimiento. La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a quimioterapia citotóxica. Información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída o refractarios, sugiere que el tratamiento con Rituximab puede empeorar el resultado de una infección primaria por hepatitis B. En pacientes con alto riesgo se debe considerar la detección del virus de la Hepatitis B (VHB), antes de iniciar el tratamiento con rituximab. En pacientes portadores y con historial de hepatitis B, se deben monitorizar los signos clínicos y de laboratorio de la infección activa por VHB durante unos meses (hasta siete ) y tras la terapia con rituximab. Se han notificado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), durante el uso post-comercialización de Rituximab en LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. En pacientes con LNH y LLC no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab, por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta puede ser menores. En un estudio no aleatorizado de pacientes con LNH de bajo grado con recidivas, que recibieron Rituximab en monoterapia cuando se comparó con el grupo control no tratado sano, el porcentaje de respuesta a la vacunación fue menor con el antígeno de recuerdo del Tétanos (16 % vs 81 %) y con neocantígeno Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4 % vs 69 %) cuando se determinó un incremento > de 2 en el título de anticuerpo). En pacientes con LLC se esperan resultados similares ya que ambas enfermedades tienen muchas similitudes, aunque no se han estudiado en ensayos clínicos. Esto implicó que los títulos de anticuerpos medios antes del tratamiento frente antígenos como Streptococcus pneumoniae, gripe A, papeas, rubéola, y varicela, se mantuvieron hasta al menos 6 meses después del tratamiento con Rituximab. Artritis reuma naive: Población Metotrexato(MTX) naïve: El uso de Rituximab no está recomendado en pacientes que no han sido tratados previamente con MTX ya que no se ha establecido una relación beneficio-riesgo favorable. Reacciones relacionadas con la perfusión: El uso de Rituximab se asocia con reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) que pueden estar mediadas por la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. La premedicación con glucocorticoides por vía intravenosa redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estas reacciones y debe ser administrada antes del tratamiento con Rituximab. Los síntomas más frecuentes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de garganta, enrojecimiento, erupciones, urticaria, hipotensión y fiebre. En general, el porcentaje de pacientes que experimenta alguna reacción a la perfusión es más alto después de la primera perfusión que tras la segunda en cualquier ciclo de tratamiento. La incidencia de RRP disminuye con las sucesivas perfusiones. Las reacciones notificadas revirtieron, por lo general, tras disminuir la velocidad de perfusión de rituximab o suspender la perfusión y administrar un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, una solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. En la mayoría de los casos, la perfusión se pudo reanudar al 50 % de la velocidad anterior (p. ej., de 100 mg/h a 50 mg/h), una vez resueltos completamente todos los síntomas. Deben estar disponibles para su uso inmediato medicamentos para tratar las reacciones de hipersensibilidad, como la adrenalina, los antihistamínicos y los glucocorticoides por si ocurre una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. No existen datos sobre la seguridad de Rituximab en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (clase III de la NYHA) o enfermedad cardiovascular grave no controlada. En pacientes con isquemia miocárdica preexistente se ha notificado con Rituximab su exacerbación sintomática, resultando en angina de pecho, así como fibrilación auricular y flutter. Por lo tanto, si el paciente refiere antecedentes de cardiopatía, se sopesará el riesgo de complicaciones cardiovasculares derivadas de las reacciones a la perfusión antes de administrar Rituximab y se monitorizará rigurosamente a los pacientes durante el tratamiento. Dado que se puede producir hipotensión durante la perfusión de Rituximab, se evaluará la necesidad de interrumpir temporalmente cualquier medicación antihipertensiva 12 horas antes de la perfusión de Rituximab. Infecciones: Se han producido infecciones graves, incluyendo casos mortales, durante el tratamiento con Rituximab. No debe administrarse Rituximab a pacientes con una infección activa grave (es decir tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas) ni a aquellos con inmunodeficiencia grave (p. ej., a los que tengan niveles de CD4 o CD8 muy bajos). Los médicos extremarán la prudencia antes de administrar Rituximab a pacientes que refieran antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con patologías subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves p.ej., hipogammaglobulinemia. Se recomienda que los niveles de inmunoglobulina se determinen antes de iniciar el tratamiento con Rituximab. Se evaluará de inmediato y se tratará

convenientemente a todo paciente que manifieste signos y síntomas de infección después del tratamiento con rituximab. Antes de administrar los ciclos siguientes del tratamiento con rituximab, en estos pacientes debe ser re-evaluado el riesgo potencial de infecciones. Se han notificado casos muy poco frecuentes de muerte por leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) tras el uso de rituximab para el tratamiento de artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y Vasculitis. Se han notificado casos de muerte por reactivación de la hepatitis B entre pacientes con linfoma no-Hodgkin que habían recibido Rituximab en combinación con la quimioterapia citotóxica (ver linfoma no-Hodgkin). Muy rara vez se ha notificado reactivación de infecciones de hepatitis B, en pacientes de AR tratados con Rituximab. Vacunación: Los médicos deben examinar el estado de vacunación de los pacientes y seguir las guías actuales de vacunación antes del tratamiento con Rituximab. La vacunación debe haberse completado al menos cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento con Rituximab. No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab. Por lo tanto no está recomendada la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de células B periféricas. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas el porcentaje de respuesta puede ser menor. En un estudio aleatorizado de pacientes con artritis reumatoide, que se trataron con rituximab y metotrexato frente a metotrexato solo, los porcentajes de respuesta fueron comparables con el antígeno de recuerdo del tétanos (39 % vs 42 %), se redujeron en la vacuna antineumocócica polisacárida (43 % vs 82 % hasta al menos dos serotipos de anticuerpos neumocócicos) y en el neoantígeno KLH (47 % vs 93 %) cuando se dieron seis meses después del tratamiento con Rituximab. Si se requiere vacunación con virus inactivados durante el tratamiento con Rituximab, esta vacunación debe haberse completado como mínimo cuatro semanas antes de comenzar el siguiente ciclo de tratamiento con Rituximab. En la experiencia global del tratamiento repetido con rituximab durante un año, los porcentajes de pacientes con títulos de anticuerpos positivos frente S. pneumoniae, gripe, papeas, rubéola, varicela y toxide tetánico fueron generalmente similares a los porcentajes en el estado basal. Uso concomitante/secundario con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs). No está recomendado el uso concomitante de rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la psicología de artritis reumatoide. Existen datos limitados en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMES (incluidos los inhibidores del TNF y otros biológicos tras la terapia con rituximab. Los datos disponibles indican que la incidencia de infección clínicamente relevante no cambia cuando estas terapias se utilizan en pacientes previamente tratados con rituximab, sin embargo los pacientes deben de ser estrechamente monitorizados para ver signos de infección si se utilizan agentes biológicos o FAMES después del tratamiento con rituximab. Neoplasias malignas: Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. En base a la limitada experiencia con rituximab en pacientes con artritis reumatoide los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento. Toda decisión de intercambiabilidad queda bajo criterio del médico tratante, en base a las reglamentaciones y prácticas establecidas en el país de comercialización.

Restricciones de uso: Pacientes con Linfoma no-Hodgkin y Leucemia linfática crónica. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a las proteínas muínas. Infecciones graves y activas. Pacientes en un estado inmunocomprometido grave o con Insuficiencia cardíaca grave o enfermedades cardiacas graves no controladas.

Interacciones con Medicamentos:Alimentos: Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Rituximab. En pacientes con LLC la administración concomitante de Rituximab y fludarabina o ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de éstos. Además, no hay un efecto aparente de la fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética del Rituximab. La coadministración con metotrexato no modifica la farmacocinética de Rituximab en los pacientes con artritis reumatoide. Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos anti-murinos o anti-químicos (HAMAHACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico. En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de rituximab. Durante el tratamiento con Rituximab, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6,01 por cien pacientes año, comparado con 4,97 por cien pacientes año tras el tratamiento con el FAME biológico.

Sobredosis: No existe experiencia relacionada con la sobredosis en los ensayos clínicos. Sin embargo, no se han ensayado dosis únicas superiores a 1000 mg en ensayos clínicos controlados en pacientes con enfermedades autoinmunes. La dosis más alta evaluada hasta la fecha es de 5g, en pacientes con leucemia linfocítica crónica. No se identificaron efectos adicionales de seguridad. Tras la comercialización, se notificaron cinco casos de sobredosis de Rituximab. En tres de los casos no se notificaron reacciones adversas. En los otros dos que se notificaron efectos adversos fueron síntomas gripales, con una dosis de 1,8 g de Rituximab e insuficiencia respiratoria mortal, con una dosis de 2 g de Rituximab. En caso de sobredosis concurrir al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y T. Mongelós, Tel.: 220 418, Asunción - Paraguay.

Presentaciones: Rituximab 100 mg Bioéticos: Caja conteniendo dos viales monodosis con 10 mL de solución concentrada para perfusión. Caja conteniendo un vial monodosis con 10 mL de solución concentrada para perfusión. Rituximab 500 mg Bioéticos: Caja conteniendo un vial monodosis con 50 mL de solución concentrada para perfusión.

Almacenar en frío (2°C-8°C). No congelar. Mantener fuera del alcance de los niños.

www.bioeticos.com.py



**BIOETICOS**

Elaborador del API: Mabiexience S.A.U., Villate 5148, Vicente López, Provincia de Buenos Aires - Argentina.
Elaborador Alternativo: GH Genhelix S.A. Parque Tecnológico de León, edificio Genhelix c/Julia Morros s/N, 24009 Armunia , León - España.
Elaborador del Producto terminado: Sinergium Biotech, Ruta Panamericana Km38, 7, Garín, Provincia de Buenos Aires - Argentina.
Bajo licencia de Mabiexience Research S.L., Madrid - España.
Para Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A. División Bioéticos
Atlio Galfre N° 151 y Calle 1 - San Lorenzo, Paraguay
Tel.: (595 21) 521 390 - laboratorio@eticos.com.py- www.eticos.com.py
D.T.: Q.F. Myriam Cabriza de Paredes - Reg. N° 2837
Autorizado en Paraguay por el M.S.P. y B.S.