



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

RITUXIMAB

MABTHERA 10 mg/mL CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION P.B.931

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos. Anticuerpos monoclonales y conjugados de fármacos de anticuerpos. Inhibidores de CD20.

Código ATC: L01FA01.

3.1. Farmacodinamia

Rituximab se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína transmembrana no-glucosilada, 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 compite 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 Mabthera, los recuentos de células B periféricas disminuyeron por debajo de lo normal. En los pacientes tratados de neoplasias hematológicas, la recuperación de células B comenzó a los 6 meses de tratamiento y en general se recuperaron los niveles normales en 12 meses después de finalizado el tratamiento, aunque en algunos pacientes puede tardar más (hasta un tiempo medio de recuperación de 23 meses después de la terapia de inducción). 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 Mabthera 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 Mabthera se administre en monoterapia o en combinación con metotrexato.

En una pequeña proporción de pacientes la depleción de células B periféricas se ha prolongado durante 2 años o más tras la última dosis con Mabthera. En pacientes con granulomatosis con poliangitis (GPA) y poliangitis microscópica (PAM) el número de células B en sangre periférica disminuyó a < 10 células/ μL después de 2 perfusiones semanales de rituximab 375 mg/m^2 , y ese nivel se mantuvo en muchos pacientes a los 6 meses. La mayoría de los pacientes (81%) mostraron signos de recuperación de células B, con recuentos de > 10 células/ μL a los 12 meses, aumentando al 87% de los pacientes a los 18 meses.

3.2. Farmacocinética

Linfoma no-Hodgkin en adultos

Sobre un análisis farmacocinético poblacional en 298 pacientes con LNH que recibieron perfusiones únicas o múltiples de Mabthera bien solo o bien en combinación con terapia CHOP (el intervalo de dosis administradas de Mabthera fue de 100 a 500 mg/m^2), 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 $0,14 \text{ L/día}$, $0,59 \text{ L/día}$ y $2,7 \text{ L}$, respectivamente. La mediana de la semivida de eliminación terminal estimada de Mabthera fue 22 días (intervalo $6,1$ a 52 días). Los recuentos basales de células CD19+ y el tamaño de las lesiones tumorales medibles contribuyeron a cierta variabilidad en el CL2 de Mabthera en los datos de 161 pacientes que recibieron 375 mg/m^2 en forma de una perfusión intravenosa semanal durante 4 semanas. Los pacientes con mayores recuentos de células CD-19+ 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+ 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 $2,32 \text{ m}^2$) 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 Mabthera. Este análisis indica que no es de esperar que el ajuste de la dosis de Mabthera 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/m^2 cada una de Mabthera a intervalos semanales, a 203 pacientes con LNH que recibían por primera vez Mabthera dio lugar a una C_{max} media tras la cuarta perfusión de $486 \mu\text{g/mL}$ (intervalo $77,5$ a $996,6 \mu\text{g/mL}$). 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/m^2 cada una de Mabthera en perfusión intravenosa a intervalos semanales a 37 pacientes con LNH, la media de la C_{max} aumentó con cada perfusión sucesiva, comprendiendo desde una media de $243 \mu\text{g/mL}$ (intervalo 16 - $582 \mu\text{g/mL}$) tras la primera perfusión hasta $550 \mu\text{g/mL}$ (intervalo 171 - $1177 \mu\text{g/mL}$) tras la octava perfusión.

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

Leucemia linfática crónica

Mabthera se administró como perfusión intravenosa 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 C_{max} (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 Mabthera 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 4,6 L (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 intravenosas (IV) 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 C_{max} 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 C_{max} osciló de 183 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 C_{max} fue del 16 al 19% mayor después de la segunda perfusión comparándolo con la primera perfusión para ambas dosis. La farmacocinética de rituximab fue evaluada después de dos dosis IV de 500 mg y 1000 mg en el segundo ciclo de retratamiento. La media de C_{max} 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 C_{max} 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 dos 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, IV con un intervalo de 2 semanas), se asemejaron: media de la C_{max} plasmática 369 $\mu\text{g/mL}$ y de la semivida de eliminación terminal de 19,2 días.

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

Población adulta

En base al análisis farmacocinético poblacional de los datos en los 97 pacientes con granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica que recibieron 375 mg/m^2 de Mabthera una vez a la semana durante cuatro semanas, la mediana de la semivida de eliminación terminal fue de 23 días (intervalo, 9 a 49 días). El aclaramiento medio y el volumen de distribución de rituximab fueron 0,313 L/día (intervalo, 0,116 a 0,726 L/día) y 4,50 L (intervalo 2,25 a 7,39 L) respectivamente. La concentración máxima durante los primeros 180 días (C_{max}), la concentración mínima en el día 180 (C_{180}) y el área acumulada bajo la curva durante 180 días (AUC_{180}) fueron (mediana [rango]) 372,6 (252,3 - 533,5) $\mu\text{g/mL}$, 2,1 (0 - 29,3) $\mu\text{g/mL}$ y 10302 (3.653 - 2.1874) $\mu\text{g/mL} \cdot \text{día}$, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos de rituximab en pacientes adultos con GPA y PAM parecen similares a los observados en pacientes con artritis reumatoide.

Edad pediátrica

Según el análisis farmacocinético de la población de 25 niños (6 - 17 años) con GPA y PAM que recibieron 375 mg/m^2 de Mabthera una vez por semana durante cuatro dosis, la vida media de eliminación terminal estimada fue de 22 días (rango, 11 a 42 días). El aclaramiento medio y el volumen de distribución de rituximab fueron 0,221 L/día (rango, 0,996 a 0,381 L/día) y 2,27 L (rango 1,43 a 3,17 L) respectivamente. La concentración máxima durante los primeros 180 días (C_{max}), la concentración mínima en el día 180 (C_{180}) y el área acumulada bajo la curva durante 180 días (AUC_{180}) fueron (mediana [rango]) 382,8 (270,6 - 513,6) $\mu\text{g/mL}$, 0,9 (0 - 17,7) $\mu\text{g/mL}$ y 9787 (4838 - 20446) $\mu\text{g/mL} \cdot \text{día}$, respectivamente.

Los parámetros PK de rituximab en pacientes pediátricos con GPA o PAM fueron similares a aquellos en adultos con GPA o PAM, una vez tomando en cuenta el efecto en superficie corporal en los parámetros de aclaramiento y volumen de distribución.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Se ha demostrado que rituximab posee una alta especificidad para el antígeno CD20 de las células B. Durante los ensayos de toxicidad en monos *Cynomolgus* no se observó ningún otro efecto además de la depleción de células B en la sangre periférica y en el tejido linfático, previsible por el mecanismo farmacológico.

Se han realizado estudios de toxicidad en el desarrollo en monos *Cynomolgus* que recibieron dosis de hasta 100 mg/kg (tratamiento durante los días 20 - 50 de la gestación); no se apreciaron evidencias de toxicidad fetal debidos a rituximab. No obstante, se observó, de forma dosis-dependiente y mediada por el mecanismo farmacológico, una depleción de células B en los órganos linfáticos de los fetos, que persistió después del nacimiento; la depleción se acompañó de una disminución de los

niveles de IgG de los animales recién nacidos afectados. El recuento de células B de estos animales se normalizó en los 6 primeros meses de vida y no afectó negativamente a la reacción a la vacunación.

No se han llevado a cabo pruebas estándar para investigar la mutagenicidad, ya que esas pruebas no son relevantes para esta molécula. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para establecer el potencial carcinogénico de rituximab. No se han realizado estudios específicos para determinar los efectos de rituximab en la fertilidad. En general, en ensayos de toxicidad en monos *Cynomolgus* no se observó efecto dañino en los órganos reproductores de machos y hembras.

4. INDICACIONES

Tratamiento en pacientes con diagnóstico de linfoma no-Hodgkin de células B indoloro, recidivante o quimio-resistente.

Tratamiento en pacientes con linfoma no-Hodgkin de células B grandes y células CD20+ en combinación con la pauta poli quimioterapia CHOP, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona.

Tratamiento de pacientes sin uso previo de rituximab con linfoma no-Hodgkin de células B resistente al tratamiento, con quimioterapia en combinación con ciclofosfamida, vincristina, prednisolona.

Tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma no-Hodgkin subtipo folicular, estadio III- IV, CD20, resistente o recidivante a tratamientos previos que no incluyan rituximab y que presenten respuesta objetiva medible de la enfermedad después del tratamiento de inducción.

Tratamiento de pacientes con artritis reumatoide progresiva activa moderada o grave con respuesta insuficiente a los anti reumáticos modificadores de artritis, incluido el metotrexato e inhibidores de los factores de necrosis tumoral y en pacientes con enfermedad progresiva sin tratamiento previo con metotrexato.

En asociación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada anteriormente o recidivante/refractaria.

Tratamiento de mantenimiento de linfoma no-Hodgkin subtipo folicular, que haya respondido a la terapia de inducción.

Tratamiento de vasculitis activa severa y asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA).

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos y ancianos

375 mg/m² de superficie corporal, vía intravenosa en infusión, una vez por semana por 4 semanas.

375 mg/m² superficie corporal, vía intravenosa en infusión el 1er día del ciclo, en combinación con quimioterapia CHOP.

375 mg/m² de superficie corporal, vía intravenosa en infusión lenta, cada tres meses según respuesta clínica.

Adultos

375 mg/m² de superficie corporal, vía iv en infusión lenta, cada 21 días (primer día del ciclo por ocho ciclos).

Cada ciclo de Mabthera se compone de dos perfusiones intravenosas de 1.000 mg. La dosis recomendada de Mabthera es de 1.000 mg en perfusión intravenosa, seguida, dos semanas más tarde, de una segunda perfusión intravenosa de 1.000 mg.

A las 24 semanas de un ciclo debe evaluarse la necesidad de un nuevo ciclo, basándose el tratamiento en el retorno de una actividad residual o de la enfermedad un nivel superior a 2,6 de la respuesta DAS28-VSG (tratamiento hasta remisión). Antes de transcurridas 16 semanas no debe administrarse un nuevo ciclo.

Los pacientes deben recibir 100 mg de metilprednisolona IV, 30 minutos antes de cada infusión para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

Primera infusión de cada ciclo

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 ciclo e infusiones subsiguientes

La infusión siguiente puede comenzar a una velocidad de 250 mg/hora durante los primeros 30 minutos y continuar con una velocidad de 600 mg/hora en los 90 minutos siguientes. En pacientes que no presenten ninguna reacción adversa grave relacionada con la infusión.

375 mg/m² superficie corporal el día 1 del 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 del producto.

Terapia de mantenimiento

Pacientes no tratados previamente que hayan respondido a la terapia de inducción puede recibir terapia de mantenimiento en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal en infusión una vez cada 2 meses hasta la remisión o durante un máximo de dos años (12 perfusiones en total).

Pacientes en recidiva o refractarios que hayan respondido a la terapia de inducción puede recibir terapia de mantenimiento, a la dosis de 375 mg/m² de superficie corporal en una infusión IV, una vez cada 3 meses hasta la remisión o durante un máximo de dos años.

La dosis recomendada es de 375 mg/m² de superficie corporal, en infusión IV, una vez por semana durante 4 semanas. Para tratar los síntomas graves de vasculitis se recomienda administra metilprednisolona, en una dosis de 1000 mg/día, en infusión IV durante 1 - 3 días, en combinación con Mabthera, seguido de prednisolona oral, en una

dosis de 1 mg/kg/día (no debe sobrepasarse los 80 mg/día IV reducidos progresivamente lo antes posible según el estado clínico).

Primera infusión

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

Infusiones siguientes

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

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Edad avanzada (≥ 65 años)

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

5.4. Modo de empleo o forma de administración

La solución preparada de Mabthera se debe administrar como perfusión intravenosa empleando una vía específica. Las soluciones preparadas no se deben administrar en perfusión rápida o en bolo intravenoso.

Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas (ver Advertencias). 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 se debe reiniciar 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 se puede reiniciar 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 interrumpir el tratamiento.

Las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) de grado leve o moderado se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión se puede incrementar cuando mejoren los síntomas.

Primera perfusión

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.

Perfusiones posteriores: Todas las indicaciones.

Las perfusiones posteriores de Mabthera se pueden comenzar con una velocidad de 100 mg/h, y aumentar, en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes con LNH y CLL tratados con Mabthera en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de post-comercialización

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, infecciones virales, +bronquitis.

Frecuentes: Sepsis, +neumonía, +infección febril, +herpes zoster, +infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, +bronquitis aguda, +sinusitis, hepatitis B¹.

Raras: Infecciones virales graves², *Pneumocystis jiroveci*.

Muy raras: LMP.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Neutropenia, leucopenia, +neutropenia febril, trombocitopenia.

Frecuentes: Anemia, +pancitopenia, granulocitopenia.

Poco frecuentes: Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía.

Muy raras: Aumento transitorio en los niveles séricos de IgM³.

Frecuencia no conocida: Neutropenia tardía³.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con la perfusión, angioedema.

Frecuentes: Hipersensibilidad.

Raras: Anafilaxis.

Muy raras: Síndrome de lisis tumoral⁴, síndrome de liberación de citoquinas⁴, enfermedad del suero.

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia grave reversible relacionada con la perfusión⁴.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Depresión, nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigos, ansiedad.

Poco frecuentes: Disgeusia (alteración del gusto).

Muy raras: Neuropatía periférica con parálisis del nervio facial⁵

Frecuencia no conocida: Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos⁵.

Trastornos oculares

Frecuentes: Trastornos del lagrimeo, conjuntivitis.

Muy raras: Pérdida grave de visión⁵.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Tinnitus, dolor de oído.

Frecuencia no conocida: Pérdida de audición⁵.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: +Infarto de miocardio^{4,6}, arritmia, +fibrilación auricular, taquicardia, +trastornos cardiacos.

Poco frecuentes: Fallo ventrículo izquierdo, +taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica, bradicardia

Raras: Trastornos cardiacos graves^{4,6}

Muy raras: Insuficiencia cardiaca^{4,6}.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión.

Muy raras: Vasculitis (mayoritariamente cutáneas), vasculitis leucocitoclástica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Broncoespasmo⁴, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis.

Poco frecuentes: Asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia.

Raras: Afección pulmonar intersticial⁷.

Muy raras: Insuficiencia respiratoria⁴.

Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas.

Frecuentes: Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta.

Poco frecuentes: Aumento abdominal.

Muy raras: Perforación gastrointestinal⁷.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Prurito, erupción, +alopecia.

Frecuentes: Urticaria, sudación, sudores nocturnos, +trastornos de la piel.

Muy raras: Reacciones graves de la piel bullosa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell)⁷.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor.

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: Insuficiencia renal⁴.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fiebre, escalofrío, astenia, cefalea.

Frecuentes: Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, +fatiga, +temblores, +insuficiencia multiorgánica⁴.

Poco frecuentes: Dolor en el lugar de perfusión.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Niveles de IgG bajos.

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 (\geq del grado 3 de NCI criterios comunes de toxicidad). Solo se notifica la frecuencia más alta observada en los ensayos clínicos.

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

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. Ocurren en diferentes tiempos hasta varios meses tras la finalización de la terapia con Mabthera.

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.

Resumen de las reacciones adversas observadas en pacientes con artritis reumatoide que habían recibido Mabthera en ensayos clínicos o durante los estudios de post comercialización

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario.
Frecuentes: Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tiña del pie.
Muy raras: LMP, reactivación de la hepatitis B.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Neutropenia¹.
Raras: Neutropenia tardía².
Muy raras: Reacción tipo enfermedad del suero.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con la perfusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta con sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema); angioedema.
Frecuentes: Hipersensibilidad.
Raras: Anafilaxis.
Muy raras: Síndrome de lisis tumoral⁴, síndrome de liberación de citoquinas⁴, enfermedad del suero.
Frecuencia no conocida: Trombocitopenia grave reversible relacionada con la perfusión⁴.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Hipercolesterolemia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Depresión, ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.
Frecuentes: Parestesia, migraña, mareos, ciática.

Trastornos cardiacos

Raras: Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio
Muy raras: Aleteo auricular.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Alopecia.

Muy raras: Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson⁵.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Disminución de los niveles de IgM ⁴.

Frecuentes: Disminución de los niveles de IgG.

¹ Categoría de frecuencia derivada de los valores de laboratorio recopilados de la monitorización rutinaria de laboratorio en los ensayos clínicos.

² Categoría de frecuencia derivada de datos post-comercialización.

³ Reacciones ocurridas durante la perfusión o en las 24 horas siguientes. Ver más abajo RRP, estas reacciones pueden ser causadas por hipersensibilidad y/o por el mecanismo de acción.

⁴ Incluye las observaciones recogidas como parte de la monitorización rutinaria de laboratorio.

⁵ Incluye casos mortales.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Mabthera.

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-múridos (HAMA) o anticuerpos anti-fármacos (ADA) 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 Mabthera. Durante el tratamiento con Mabthera, 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.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados en la historia clínica del paciente.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

El uso de rituximab puede estar asociado con un mayor riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (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 sospecha que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración del 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 clínicamente 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 líquido cefalorraquídeo 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 le 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 reconstitución 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.

Reacciones relacionadas con la administración/perfusión (RRP)

Rituximab está asociado con reacciones relacionadas con la administración/perfusión, que pueden estar causadas por la liberación de citoquinas u otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas puede ser clínicamente indistinguible de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

Este conjunto de reacciones descritas a continuación incluye el síndrome de liberación de citoquinas, el síndrome lisis tumoral y reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad no están específicamente relacionadas con la vía de administración de rituximab y pueden observarse con ambas formulaciones.

Se han notificado casos de reacciones relacionadas con la perfusión, graves con resultado de muerte, durante el uso postcomercialización de la formulación de rituximab intravenoso, con un inicio entre los 30 minutos y 2 horas después de la primera perfusión de rituximab intravenoso. Se caracterizaron por acontecimientos pulmonares

y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral además de fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas.

El síndrome de liberación 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, hiperfosfatemia, fallo renal agudo, elevación del lactato deshidrogenasa (LDH) y 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 recaída, 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.

Los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25 \times 10^9/L$), tales como pacientes con LLC, pueden tener un riesgo mayor de desarrollar un síndrome de liberación de citoquinas muy grave, por lo que 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 un fraccionamiento de la dosis durante dos días en el primer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aún $> 25 \times 10^9/L$.

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, epinefrina (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 hubo 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.

En el 77% de los pacientes tratados con la formulación de rituximab intravenoso 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.

Trastornos Cardiacos

Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardiacas tales como aleteo auricular 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 $< 1,5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada.

La formulación de rituximab intravenoso 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 inducido 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 la formulación de rituximab intravenoso que incluyeron hepatitis fulminante con muerte.

La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a quimioterapia citotóxica. La información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída / refractario sugiere que el tratamiento con rituximab también puede empeorar el resultado de las infecciones por hepatitis B primarias. En todos los pacientes se debe llevar a cabo la detección del virus de la Hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento con rituximab. Al menos debe incluir HBsAg y HbCac. Esto puede ser complementado con otros marcadores apropiados de acuerdo a las guías locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con rituximab.

En pacientes con serología positiva de hepatitis B (bien HBsAg o HBcAc), se debe consultar con un especialista en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser monitorizados y tratados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Se han notificado casos muy raros de LMP, durante el uso post-comercialización de la formulación de rituximab intravenoso en LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Inmunizaciones

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 recaídas, que recibieron la formulación de rituximab intravenoso 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 neoantígeno Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4% vs 69% cuando se determinó un incremento > de 2 veces en el título de anticuerpo). Para pacientes con LLC son asumibles resultados similares, considerando similitudes entre ambas enfermedades, pero esto no ha sido demostrado en ensayos clínicos.

Esto implicó que los títulos de anticuerpos medios antes del tratamiento frente antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, gripe A, parotiditis, rubéola y varicela) se mantuvo hasta al menos 6 meses después del tratamiento con rituximab.

Reacciones de la piel

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves tales como necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace mortal.

En caso de que aparezcan tales reacciones, sospechosas de estar relacionado con rituximab, el tratamiento debe suspenderse permanentemente.

Otras

En pacientes que han recibido rituximab en combinación con quimioterapia para el linfoma no-Hodgkin (LNH) se han observado algunos casos de perforación gastrointestinal que condujo a la muerte.

Anticoncepción en hombres y mujeres: Debido al largo tiempo de permanencia de rituximab en el organismo en pacientes con depleción de células B, las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 12 meses después del tratamiento con Mabthera

8.2. Embarazo

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria. No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a Mabthera en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas, sin embargo, se han notificado depleción transitoria de células B y

linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a Mabthera durante el embarazo. Se han observado efectos similares en los estudios realizados en animales. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Se desconoce si rituximab se excreta en la leche materna. Sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG materna se excreta en la leche y que se ha detectado rituximab en la leche de monas en periodo de lactancia, las mujeres no deben dar el pecho a sus hijos durante el tratamiento con Mabthera ni durante los 12 meses siguientes.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

Los estudios realizados en animales no muestran efectos perjudiciales de rituximab en los órganos reproductores.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de Mabthera sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha sugieren que la influencia de Mabthera sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sería nula o insignificante.

9. CONTRAINDICACIONES

Contraindicaciones cuando se usa en linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica

Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas múridas, o a alguno de los excipientes. Infecciones graves y activas.

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Embarazo y Lactancia.

Menores de 18 años.

Contraindicaciones cuando se usa en artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis, poliangeítis microscópica.

Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas múridas, o a alguno de los excipientes. Infecciones graves, activas.

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave e insuficiencia cardiaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardiacas graves no controladas.

Embarazo y Lactancia.

Menores de 18 años.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10. SOBREDOSIS

Existe una experiencia limitada, disponible en ensayos clínicos en humanos, con dosis mayores a la aprobada para la formulación de rituximab intravenoso. La dosis intravenosa más alta de Mabthera evaluada hasta la fecha en humanos es 5.000 mg (2.250 mg/m²), probada en un estudio de escalado de dosis en leucemia linfática crónica. No se identificaron señales adicionales de seguridad.

En los pacientes que experimenten sobredosis se debe interrumpir inmediatamente la perfusión y se deben monitorizar estrechamente. Tras la comercialización, se notificaron cinco casos de sobredosis de Mabthera. 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.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2020