



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

RITUXIMAB

MABTHERA 1.400 mg/11,7 mL SOLUCION INYECTABLE PARA USO SUBCUTANEO EN FRASCO AMPOLLA P.B.1.395

2. VIA DE ADMINISTRACION

SUBCUTANEA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

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

Código ATC: L01FA01.

3.1. Farmacodinamia

La formulación de Mabthera subcutáneo contiene hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20), una enzima usada para aumentar la dispersión y absorción de del rituximab.

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 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 1.000 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.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Mabthera 1.600 mg a dosis fija fue administrado durante 5 ciclos por vía subcutánea a intervalos de 4 semanas, después del primer ciclo con la formulación de Mabthera intravenoso en combinación con quimioterapia (fludarabina y ciclofosfamida (FC), en pacientes con LLC no tratados previamente.

La C_{max} sérica de Mabthera en el ciclo 6 era menor en el brazo subcutáneo que en el intravenoso, con un valor de media geométrica (CV%) de 202 (36,1) $\mu\text{g/mL}$ y 280 (24,6) $\mu\text{g/mL}$ con una media geométrica del cociente ($C_{max, SC}/C_{max, IV}$) de 0,719 (IC 90%: 0,653; 0,792). La media geométrica de T_{max} en el grupo de Mabthera subcutáneo fue de aproximadamente 3 días comparado con la T_{max} que ocurre en o casi al final de la perfusión en el grupo de Mabthera intravenoso. El valor de la media geométrica de C_{min} (CV%) en el ciclo 5 (pre-dosis Ciclo 6) fue más alto en el grupo de Mabthera subcutáneo que en el grupo de Mabthera intravenoso; 97,5 $\mu\text{g/mL}$ (42,6) versus 61,5 $\mu\text{g/mL}$ (63,9) respectivamente, con un resultado de la media geométrica del cociente ajustado [90% IC] de 1,53 [1,27 - 1,85]. Del mismo modo, los valores de la media geométrica de AUC (CV%) en Ciclo 6 fueron más altos en el grupo subcutáneo que el grupo intravenoso; 4.088 $\mu\text{g}\cdot\text{dia/mL}$ (34,2) frente a 3.630 $\mu\text{g}\cdot\text{dia/mL}$ (32,8), respectivamente), con un resultado de la media geométrica del cociente ajustado [IC 90%] de 1,10 [0,98 - 1,24]. Se estimó una biodisponibilidad absoluta de 68,4% basado en un análisis farmacocinético poblacional en el estudio BO25341 (SAWYER).

Distribución / Eliminación

La semivida estimada de la formulación de Mabthera subcutáneo de 1.600 mg es de 30 días, el aclaramiento estimado es 0,22 L/día y el volumen de distribución en el compartimento central es 4,65 L.

Poblaciones especiales

Como es habitual en anticuerpos monoclonales, los parámetros farmacocinéticos (PK) de rituximab, dependen del tamaño corporal. Todos los parámetros, aclaramiento y volumen aumentaron con la ASC. Además, el volumen central fue ligeramente menor (9%) en mujeres que en hombres. Los parámetros de la absorción de la formulación subcutánea disminuyeron con un aumento del IMC. Las simulaciones condicionales que resumían el impacto de todas las dependencias entre el tamaño corporal y la exposición a rituximab, demostraron que, aunque la dosificación fija subcutánea comparada con la dosificación intravenosa ajustada por peso corporal conduce a mayores diferencias en la exposición (C_{min} y AUC) entre los pacientes con bajo y alto

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

tamaño corporal, esta permite mantener los valores de C_{min} y AUC para todos los grupos de tamaño corporal a los niveles no inferiores a los niveles alcanzados por la dosificación intravenosa. Para pacientes de peso > 90 kg los valores de C_{min} fueron iguales para los regímenes intravenoso y subcutáneo. Para pacientes con peso entre 60 - 90 kg y < 60 kg, el promedio de los valores de C_{min} después de la dosificación intravenosa fueron aproximadamente un 16% y un 34% menor comparados con el régimen subcutáneo, respectivamente. De manera similar, para pacientes con la ASC superior al tricil alto (percentil mayor de -66%) los valores de C_{min} fueron iguales para los regímenes intravenoso y subcutáneo. Para pacientes en el tricil medio y bajo (percentil inferior al 66%) de ASC los valores promedio de C_{min} después de la dosificación intravenosa fueron aproximadamente un 12% y un 26% menores comparado con el régimen subcutáneo. Además de la dependencia del tamaño corporal, el aclaramiento tiempo-dependiente fue mayor en pacientes con un tamaño de tumor inicial mayor, lo que es coherente con la eliminación mediada por objetivo. En pacientes con mayor carga de la enfermedad, un mayor aclaramiento tiempo-dependiente, conduciría a una exposición inicial menor y a un mayor tiempo necesario para alcanzar la misma exposición que en pacientes con menor carga de la enfermedad.

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.

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 en animales a largo plazo para establecer el potencial carcinogénico de rituximab. No se han realizado estudios específicos para determinar los efectos de rituximab o rHuPH20 en la fertilidad.

En general, en ensayos de toxicidad en monos *Cynomolgus* no se observó efecto nocivo en los órganos reproductores en hombres o mujeres. Adicionalmente, se mostró que rHuPH20 no tiene efectos en la calidad del semen. En estudios del desarrollo embrionario en ratones, rHuPH20 provocó disminución del peso y pérdidas de



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

implantación del feto, a unas exposiciones sistémicas consideradas superiores a la exposición terapéutica humana. No hay evidencia de dismorfogéneis (es decir, teratogénesis) resultante de la exposición sistémica a rHuPH20.

4. INDICACIONES

Tratamiento del linfoma no-Hodgkin (LNH).

Tratamiento de mantenimiento en combinación con quimioterapia, en pacientes con linfoma folicular en estadio III que no han sido tratados con anterioridad.

Tratamiento de mantenimiento de linfoma folicular que responden al tratamiento de inducción.

Monoterapia en el tratamiento de pacientes con linfoma folicular es estadio III-IV resistente a la quimioterapia o en una segunda o posterior recaída luego de quimioterapia.

Tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grande y CD20+ en combinación con quimioterapia de CHOP.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Monoterapia subcutánea para pacientes adultos, dosis fija de 1.400 mg independientemente de la superficie corporal.

Terapia combinada subcutánea el día cero o el día 1 de cada ciclo de quimioterapia después de administrar el componente glucocorticoide (si aplica). La dosis recomendada por vía intravenosa en combinación con cualquier quimioterapia es 375 mg/m² de superficie corporal para el primer ciclo seguido por inyección subcutánea a una dosis fija de 1.400 mg independientemente de la superficie corporal del paciente.

Primer ciclo IV con CVP + 7 ciclos subcutáneos con CVP (21 días/ciclo).

Primer ciclo IV con MCP + 7 ciclos subcutáneos con MCP (28 días/ciclo).

Primer ciclo IV con CHOP + 7 ciclos subcutáneos con CHOP (21 días/ciclo) o un total de 6 ciclos (primer ciclo IV después 5 subcutáneo) si se alcanza la remisión completa después de 4 ciclos.

Primer ciclo IV con CHVP-interferón + 5 ciclos subcutáneos con CHVP-interferón (21 días/ciclo).

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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajustar la dosis en estos pacientes.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Mabthera en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

La formulación de Mabthera subcutáneo sólo se debe administrar como inyección subcutánea, aproximadamente en 5 minutos.

La aguja de inyección hipodérmica debe justo ponerse en la jeringa inmediatamente antes de la administración para evitar cualquier obstrucción de la aguja.

La formulación de Mabthera subcutáneo se debe inyectar subcutáneamente en el abdomen, y nunca en zonas donde la piel está enrojecida, amoratada, blanda, dura o en zonas donde haya lunares o cicatrices.

La inyección debe restringirse a la pared abdominal, ya que no se dispone de datos de la inyección en otras zonas del cuerpo.

Durante el tratamiento con la formulación de Mabthera subcutáneo, otros medicamentos de administración subcutánea deben inyectarse preferiblemente en otras zonas.

Si se interrumpe una inyección, se podría reanudar en el mismo sitio o en otro, si fuera apropiado.

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)

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 graves.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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 IgM.

Frecuencia no conocida: Neutropenia tardía.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con la perfusión, angioedema.

Frecuente: Hipersensibilidad.

Raras: Anafilaxis.

Muy raras: Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, enfermedad del suero.

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Agitación, insomnio, ansiedad.

Poco frecuentes: Depresión, nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Parestesia, hipoestesia, vasodilatación, vértigos.

Poco frecuentes: Disgeusia.

Muy raras: Neuropatía periférica con parálisis del nervio facial².

Frecuencia no conocida: Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos².

Trastornos oculares

Frecuentes: Trastornos del lagrimeo, conjuntivitis.

Muy raras: Pérdida grave de visión².

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Tinnitus, dolor de oído.

Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos cardiacos

Frecuentes: +infarto de miocardio³, arritmia, +fibrilación auricular, taquicardia, +trastornos cardiacos.

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

Raras: Trastornos cardiacos graves³.

Muy raras: Insuficiencia cardiaca³.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión.

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

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

Raras: Afección pulmonar intersticial⁴.

Muy raras: Insuficiencia respiratoria.

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 gastrointestinal⁴.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Prurito, rash, +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)⁴.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: Insuficiencia renal.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fiebre, escalofrío, astenia, cefalea.

Poco frecuentes: Dolor tumoral, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, +fatiga, +temblores, +insuficiencia multiorgánica.

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 recaída o refractaria.

² Signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurridos en diferentes tiempos hasta varios meses tras la finalización de la terapia con Mabthera.

³ 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.

⁴ 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://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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-múridos o anti-quiméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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 cuida, 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

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 post-comercialización de la formulación de



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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.

Se han observado reacciones relacionadas con la administración hasta en el 50% de los pacientes tratados con la formulación de rituximab subcutáneo en los ensayos clínicos. Las reacciones ocurrieron dentro de las 24 horas después de la inyección subcutánea, consistiendo principalmente en eritema, prurito, erupción y reacciones relacionadas con la administración tales como dolor, inflamación y enrojecimiento y fueron generalmente de naturaleza leve a moderada (grado 1 o 2) y transitorias.

Las reacciones cutáneas locales fueron muy frecuentes en los ensayos clínicos en los pacientes que recibieron rituximab subcutáneo. Los síntomas incluyeron dolor, inflamación, induración, hemorragia, eritema, prurito y erupción. Algunas reacciones cutáneas locales ocurrieron después de las 24 horas tras la administración de rituximab subcutáneo. La mayoría de las reacciones cutáneas locales observadas tras la administración de la formulación de rituximab subcutáneo fueron leves o moderadas y resueltas sin ningún tratamiento específico.

Antes de comenzar las inyecciones de rituximab subcutáneo, todos los pacientes deben haber recibido previamente una dosis completa de rituximab perfusión intravenosa, usando la formulación de rituximab intravenoso. El mayor riesgo de experimentar una reacción relacionada con la administración es en el ciclo 1. Empezar el tratamiento con rituximab perfusión intravenosa permite un mejor manejo de las reacciones relacionadas con la administración, bien haciendo la perfusión intravenosa más lenta o parándola.

Si los pacientes no pueden recibir una dosis completa de rituximab perfusión intravenosa, antes del cambio deben continuar los siguientes ciclos con la formulación de rituximab IV hasta que pueda administrarse una dosis intravenosa completa con éxito. Por tanto, el cambio a la formulación subcutánea sólo puede suceder en el segundo o siguientes ciclos de tratamiento.

Como con la formulación de rituximab intravenoso, la formulación de rituximab subcutáneo se debe administrar en un entorno que disponga de forma inmediata de un equipo completo de reanimación y bajo la estrecha supervisión de un profesional



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

sanitario con experiencia. Siempre se debe administrar premedicación consistente en un analgésico/antipirético y un antihistamínico antes de cada perfusión de la formulación de rituximab subcutáneo. Se debe considerar también la premedicación con glucocorticoides.

Se debe observar a los pacientes durante al menos 15 minutos tras la administración de rituximab subcutáneo. En pacientes con un riesgo mayor de reacciones de hipersensibilidad puede ser adecuado un tiempo mayor.

Se debe advertir a los pacientes de contactar con su médico inmediatamente si tiene síntomas que sugieran hipersensibilidad grave o síndrome de liberación de citoquinas en cualquier momento después de la administración del medicamento.

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 con las guías locales.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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.

8.2. Embarazo

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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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 en animales no manifiestan efectos dañinos de rituximab o hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20) en la fertilidad.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

9. CONTRAINDICACIONES

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

Infecciones graves y activas.

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

10. SOBREDOSIS

Existe una experiencia limitada, disponible en ensayos clínicos en humanos, con dosis mayores a la aprobada para la formulación de Mabthera 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. A tres pacientes en el ensayo SABRINA (BO22334) de la formulación de Mabthera subcutáneo, se les administró inadvertidamente por vía intravenosa la formulación de Mabthera subcutáneo hasta un máximo de dosis de rituximab de 2.780 mg sin ningún efecto adverso. Los pacientes que sufran sobredosis o errores de medicación deben ser estrechamente monitorizados.

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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Subcutánea.

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