RUXIENCE
RITUXIMAB
Concentrado para solución para infusión

Venta bajo receta archivada Industria Belga

COMPOSICIÓN

Ruxience 100 mg/10 mL
Cada frasco ampolla monodosis contiene: Rituximab 100 mg.
Excipientes: son L-histidina (12.0 mg), L-histidina clorhidrato monohidrato (25.7 mg), edetato de sodio dihidrato (0.56 mg), polisorbato 80 (2.16 mg), sacarosa (850.0 mg), agua para inyección (q.s. para 10 mL).

Ruxience 500 mg/50 mL
Cada frasco ampolla monodosis contiene: Rituximab 500 mg.
Excipientes: son L-histidina (60.0 mg), L-histidina clorhidrato monohidrato (128.5 mg), edetato de sodio dihidrato (2.8 mg), polisorbato 80 (10.8 mg), sacarosa (4250 mg), agua para inyección (q.s. para 50 mL).

DESCRIPCIÓN
Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, obtenido por ingeniería genética, que representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas. Este anticuerpo se produce a partir de un cultivo en suspensión de células de mamífero (células de ovario de hámster chino) y se purifica mediante cromatografía de afinidad y de intercambio iónico, incluyendo procedimientos específicos de inactivación y de eliminación viral.

ACCION TERAPÉUTICA
Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal, código ATC: L01XC02.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS
Ruxience está indicado en pacientes adultos para las siguientes indicaciones:

Linfoma no-Hodgkin (LNH)
Ruxience está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que no hayan sido tratados previamente.

Ruxience está indicado para el tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Ruxience en monoterapia está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia.

Ruxience está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisolona) en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas.

Ruxience está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes pediátricos (de edad ≥6 meses a <18 años) con linfoma difuso de células B grandes CD20 positivo (LDCGB), linfoma de Burkitt (LB)/leucemia de Burkitt (leucemia aguda de células B maduras) (LLA-B madura) o linfoma similar a Burkitt (LBL) en estadios avanzados no tratados previamente.

Leucemia linfática crónica (LLC)

Ruxience está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con LLC, que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo.

Hay datos limitados sobre la eficacia y el perfil de seguridad en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, incluido Ruxience o en pacientes refractarios a un tratamiento previo con Ruxience y quimioterapia.
Para más información ver la sección de *Propiedades farmacodinámicas*.

Artritis Reumatoide
Ruxience, 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 medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).
Ruxience 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.

Granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica

Ruxience, en combinación con glucocorticoides, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis (Wegener) (GPA) y con poliangeítis microscópica (PAM), activa y grave.

Ruxience, en combinación con glucocorticoides, está indicado para la inducción de la remisión de pacientes pediátricos (de edad ≥2 a <18 años) con GPA (Wegener) y con PAM, activas y graves.

Pénfigo vulgar

Ruxience está indicado para el tratamiento de pacientes con pénfigo vulgar (PV) de moderado a grave.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Rituximab se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína 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 Ruxience, los recuentos de células B periféricas disminuyeron por debajo de lo normal. En los pacientes tratados por neoplasias hematológicas, la recuperación de células B comenzó a los 6 meses de tratamiento y en general se recuperaron los niveles normales a 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 infusiones de 1000 mg de Ruxience 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 Ruxience 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 Ruxience. En pacientes con granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica el número de células B en sangre periférica disminuyó a <10 células/μL después de 2 infusiones 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.

Experiencia clínica en linfoma no-Hodgkin y en leucemia linfática crónica

Linfoma folicular

Monoterapia

Tratamiento inicial, semanal, 4 dosis

En el ensayo pivotal, 166 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B quimiorresistente o en recidiva recibieron 375 mg/m^2 de Ruxience como infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas. La tasa de respuesta global (TRG) en la población por intención de tratar (ITT) fue del 48% (IC95%: 41% - 56%) con un 6% de respuestas completas (RC) y un 42% de respuestas parciales (RP). La mediana proyectada del tiempo hasta progresión (TTP) en los pacientes respondedores fue de 13,0 meses. En un análisis de subgrupos, la TRG fue mayor en pacientes con subtipos histológicos de la IWF (*International Working Formulation*) B, C y D si se compara con el subtipo IWF A (58% *vs.* 12%), la TRG fue mayor en pacientes cuyo diámetro mayor de la lesión más grande era <5 cm vs. >7 cm (53% vs. 38%) y la TRG también fue mayor en pacientes con recidiva quimiosensible si se compara con las recidivas quimiorresistentes (definidas como duración de la respuesta <3 meses) (50% vs. 22%). La TRG en pacientes sometidos previamente a un trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) fue del 78% vs. 43% en pacientes sin TAMO. Ni los factores como la edad, sexo, grado del linfoma, diagnóstico inicial, presencia o ausencia de enfermedad *bulky*, LDH normal o elevada ni la presencia de enfermedad extranodal tuvieron un efecto estadísticamente significativo (test de exactitud de Fisher) sobre la respuesta de Ruxience. Se ha determinado una correlación estadísticamente significativa entre la tasa de respuesta y la afectación de la médula ósea. El 40% de los pacientes con afectación de la médula ósea respondieron al tratamiento frente al 59% de los pacientes sin afectación de la médula ósea (p=0,0186). Este hallazgo no fue apoyado por un análisis de regresión logística por etapas en el cual se identificaron los siguientes factores pronósticos: tipo histológico, positividad basal para bcl-2, resistencia a la última quimioterapia administrada y enfermedad *bulky*.

Tratamiento inicial, semanal, 8 dosis

En un ensayo multicéntrico, no controlado, 37 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B en recidiva o quimiorresistente recibieron 375 mg/m^2 de Ruxience como infusión intravenosa semanal durante 8 semanas. La TRG fue del 57% (Intervalo de confianza (CI) del 95%; 41% - 73%; RC 14%, RP 43%) con una mediana proyectada del TTP de 19,4 meses (rango 5,3 a 38,9 meses) para los pacientes que respondieron a la terapia.

Tratamiento inicial, enfermedad *bulky*, semanal, 4 dosis

Con datos agrupados de tres ensayos clínicos, 39 pacientes con LNH de tipo *bulky* de bajo grado o folicular de células B (lesión única $\geq$10 cm de diámetro), en recidiva o quimiorresistente, recibieron 375 mg/m^2 de Ruxience como infusión intravenosa semanal durante 4 semanas. La TRG fue del 36% (IC_{95}% 21% - 51%; RC 3%, RP 33%) con una mediana del TTP de 9,6 meses (rango 4,5 a 26,8 meses) para los pacientes que respondieron a la terapia.

Retratamiento, semanal, 4 semanas

En un ensayo multicéntrico, no controlado, 58 pacientes con LNH folicular de bajo grado o folicular de células B en recidiva o quimiorresistente, que habían alcanzado una respuesta clínica objetiva en un tratamiento previo con Ruxience, fueron retratados con 375 mg/m^2 de Ruxience en infusión intravenosa semanal durante cuatro semanas. Tres de estos pacientes habían recibido dos ciclos de tratamiento antes de ser incluidos en el ensayo, lo que significa que recibieron su tercer ciclo de tratamiento en el ensayo. Dos pacientes fueron retratados dos veces en el ensayo. En los 60 retratamientos del ensayo, la TRG fue del 38% (IC_{95}% 26% - 51%; RC 10%, RP 28%) con una mediana proyectada de TTP de 17,8 meses (rango 5,4 a 26,6 meses) para los pacientes que respondieron a la terapia. Estos datos son más favorables que el TTP alcanzado tras el tratamiento previo con Ruxience (12,4 meses).

Tratamiento inicial, en combinación con quimioterapia

En un ensayo abierto aleatorizado, un total de 322 pacientes con linfoma folicular no tratados previamente recibieron quimioterapia CVP (ciclofosfamida 750 mg/m^2, vincristina 1,4 mg/m^2 hasta un máximo de 2 mg el día 1, y prednisolona 40 mg/m^2/día los días 1-5) cada 3 semanas durante 8 ciclos o bien Ruxience 375 mg/m^2 en combinación con CVP (R-CVP). Ruxience se administró el primer día de cada ciclo de tratamiento. La eficacia se evaluó en un total de 321 pacientes tratados (162 R-CVP, 159 CVP). La mediana de la duración del seguimiento de los pacientes fue de 53 meses. El grupo tratado con R-CVP obtuvo un

beneficio significativo sobre el tratado con CVP en lo que respecta a la variable principal de eficacia, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT) (27 meses vs. 6,6 meses; p<0,0001, *log-rank test*). La proporción de pacientes con respuesta antitumoral (RC, respuesta completa no confirmada RCnc, RP) fue significativamente superior (p<0,0001 test Chi-cuadrado) en el grupo R-CVP (80,9%) que en el grupo CVP (57,2%). El tratamiento R-CVP prolongó significativamente el tiempo hasta progresión de la enfermedad o fallecimiento en comparación con CVP; 33,6 meses y 14,7 meses, respectivamente (p<0,0001, *log-rank test*). La mediana de la duración de la respuesta fue de 37,7 meses en el grupo R-CVP y de 13,5 meses en el grupo CVP (p<0,0001, *log-rank test*).

La diferencia entre los grupos de tratamiento con respecto a la supervivencia global fue clínicamente significativa (p = 0,029; *log-rank test* estratificado por centros): la tasa de supervivencia a los 53 meses fue del 80,9% para pacientes del grupo R-CVP comparada con el 71,1% para pacientes del grupo CVP.

Los resultados de otros tres ensayos aleatorizados en los que se utilizó Ruxience/ en combinación con un régimen de quimioterapia distinto de CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferón-α) han demostrado también mejorías significativas en las tasas de respuesta, en parámetros dependientes del tiempo, así como en supervivencia global. La Tabla 1 resume los resultados clave de los cuatro ensayos.

Tabla 1. Resumen de los resultados clave de cuatro ensayos aleatorizados de fase III para evaluar el beneficio de Ruxience con diferentes regímenes de quimioterapia en linfoma folicular

Ensayo	Tratamiento, N	Mediana de la duración del seguimiento, meses	Tasa de respuesta global (TRG%)	Respuesta completa (RC,%)	Mediana de TFT/SLP/SLE, meses	TSG, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Mediana TP: 14,7 33,6 p<0,0001	53-meses 71,1 80,9 p=0,029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Mediana TFT: 2,6 años No alcanzada p<0,001	18-meses 90 95 p= 0,016
OSHO-39	MCP- 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Mediana SLP: 28,8 No alcanzada p<0,0001	48-meses 74 87 p=0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP- IFN, 175	42	85 94	49 76	Mediana SLE: 36 No alcanzada p<0,0001	42-meses 84 91 p=0,029

TP – Tiempo hasta Progresión o fallecimiento SLP – Supervivencia Libre de Progresión SLE – Supervivencia Libre de Evento
TFT – Tiempo hasta Fracaso del Tratamiento
TSG – Tasa de Supervivencia Global en el momento de los análisis

Terapia de mantenimiento

Linfoma folicular no tratado previamente

En un ensayo de fase III, prospectivo, abierto, internacional y multicéntrico, a 1193 pacientes con linfoma folicular avanzado no tratado previamente se les administró terapia de inducción con R-CHOP (n= 881); R-CVP (n=268) o R-FCM (n=44) a criterio del investigador. Un total de 1078 pacientes respondieron a la

terapia de inducción, de los cuales 1018 fueron aleatorizados a terapia de mantenimiento con Ruxience (n=505) u observación (n=513). Los dos grupos de tratamiento estuvieron bien equilibrados en cuanto a las características basales y el estado de la enfermedad. El tratamiento de Ruxience consistió en una infusión de Ruxience 375 mg/m^2 de superficie corporal administrada cada 2 meses hasta progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años.

El análisis primario predeterminado se llevó a cabo en una mediana de tiempo de observación de 25 meses desde la aleatorización, la terapia de mantenimiento con Ruxience arrojó resultados clínicamente relevantes y estadísticamente significativos en la variable principal Supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (SLP), comparado con los pacientes en observación con linfoma folicular previamente no tratado (Tabla 2).

También se observó beneficio significativo del mantenimiento con Ruxience en las variables secundarias del análisis primario: supervivencia libre de evento (SLE), tiempo hasta nuevo tratamiento de linfoma (TNLT), tiempo hasta nuevo tratamiento de quimioterapia (TNCT) y tasa de respuesta global (TRG) (Tabla 2).

Los datos procedentes del seguimiento de los pacientes en el estudio (mediana de seguimiento de 9 años) confirmaron el beneficio a largo plazo de la terapia de mantenimiento con Ruxience en términos de SLP, SLE, TNLT y TNCT (Tabla 2).

Tabla 2. Resumen de los resultados de eficacia para el mantenimiento con Ruxience vs. observación en el análisis primario con protocolo definido y tras una mediana de seguimiento de 9 años (análisis final)

	Análisis primario (mediana de seguimiento: 25 meses)		**Análisis final (mediana de seguimiento: 9,0 años)**	
	Observación N=513	**Ruxience N=505**	**Observación N=513**	**Ruxience N=505**
Eficacia primaria				
Supervivencia libre de progresión (mediana)	NR	NR	4,06 años	10,49 años
valor de p logarítmico-ordinal	<0,0001		<0,0001	
hazard ratio (95% IC)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
reducción del riesgo	50%		39%	
Eficacia Secundaria				
Supervivencia global (mediana)	NR	NR	NR	NR
valor de p logarítmico-ordinal	0,7246		0,7948	
hazard ratio (95% IC)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
reducción del riesgo	11%		-6%	
Supervivencia libre de evento (mediana)	38 meses	NR	4,04 años	9,25 años
valor de p logarítmico-ordinal	<0,0001		<0,0001	
hazard ratio (95% IC)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
reducción del riesgo	46%		36%	
TNLT (mediana)	NR	NR	6,11 años	NR
valor de p logarítmico-ordinal	0,0003		<0,0001	
hazard ratio (95% IC)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
reducción del riesgo	39%		34%	
TNCT (mediana)	NR	NR	9,32 años	NR
valor de p logarítmico-ordinal	0,0011		0,0004	
hazard ratio (95% IC)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
reducción del riesgo	40%		39%	
Tasa de respuesta global*	55%	74%	61%	79%
valor de p de la prueba chi-cuadrado	<0,0001		<0,0001	

odds ratio (95% IC)	2,33 (1,73; 3,15)	2,43 (1,84; 3,22)
Tasa de respuesta completa (CR/CRu)*	48% 67%	53% 67%
valor de p de la prueba chi-cuadrado	<0,0001	<0,0001
odds ratio (95% IC)	2,21 (1,65; 2,94)	2,34 (1,80; 3,03)

*Al final del mantenimiento o de la observación; resultados del análisis final basados en la mediana de seguimiento de 73 meses.
FU: seguimiento; NR: no establecido en la fecha de corte del ensayo clínico, TNCT: tiempo hasta nuevo tratamiento de quimioterapia; TNLT: tiempo hasta nuevo tratamiento de linfoma.

El tratamiento de mantenimiento con Ruxience ha supuesto un beneficio en todos los subgrupos predefinidos evaluados: sexo (hombre, mujer), edad (<60 años, ≥60 años), escala FLIPI (≤1,2 o ≥3), terapia de inducción (R-CHOP, R-CVP, R-FCM), y sin tener en cuenta la calidad de la respuesta al tratamiento de inducción (RCu, RC o RP). Análisis exploratorios sobre el beneficio del tratamiento de mantenimiento, mostraron un efecto menos pronunciado en pacientes de edad avanzada (>70 años), sin embargo, los tamaños de muestra fueron pequeños.

Linfoma folicular en recaída o refractario

En un ensayo de fase III, prospectivo, abierto, internacional y multicéntrico, en la primera fase se distribuyeron aleatoriamente, 465 pacientes con linfoma folicular en recidiva o refractario para recibir una terapia de inducción con CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona; n=231) o con Ruxience más CHOP (R-CHOP, n=234). Los dos grupos de tratamiento estuvieron bien equilibrados en cuanto a las características basales y el estado de la enfermedad. En la segunda fase los 334 pacientes que consiguieron una remisión completa o parcial tras la terapia de inducción fueron distribuidos aleatoriamente, para recibir terapia de mantenimiento con Ruxience (n=167) u observación (n=167). El tratamiento de mantenimiento con Ruxience consistió en una infusión única de Ruxience a una dosis de 375 mg/m^2 de superficie corporal, administrado cada 3 meses durante un periodo máximo de 2 años o hasta progresión de la enfermedad.

El análisis de eficacia final incluyó a todos los pacientes aleatorizados en ambas fases del ensayo. Tras una mediana de tiempo de observación de 31 meses, el resultado de los pacientes con linfoma folicular en recidiva o refractario incluidos en la fase de inducción, con R-CHOP mejoró significativamente comparado con CHOP (ver Tabla 3).

Tabla 3. Fase de inducción: resumen de los resultados de eficacia de CHOP *vs*. R-CHOP (mediana de tiempo de observación de 31 meses)

	CHOP	R-CHOP	valor de p	Reducción del riesgo[1]
Eficacia primaria				
TRG[2]	74%	87%	0,0003	Nd
RC[2]	16%	29%	0,0005	Nd
RP[2]	58%	58%	0,9449	Nd

[1]Las estimaciones fueron calculadas por hazard ratio
[2]La última respuesta tumoral evaluada por el investigador. La evaluación estadística primaria de la respuesta fue un test de tendencia de la respuesta completa vs. respuesta parcial vs. no respuesta (p<0,0001)
Abreviaturas: Nd: no disponible; TRG: tasa de respuesta global; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

Para los pacientes aleatorizados en la fase de mantenimiento del estudio, la mediana del tiempo de observación fue 28 meses desde la aleatorización. El tratamiento de mantenimiento con Ruxience condujo a una mejoría significativa y clínicamente relevante de la variable principal de eficacia, la supervivencia libre de progresión o SLP (tiempo desde la aleatorización al tratamiento de mantenimiento hasta la recidiva, progresión de la enfermedad o fallecimiento) en comparación con los pacientes en observación (p<0,0001, *log-rank test*). La mediana de la SLP fue 42,2 meses en el grupo de mantenimiento con Ruxience en comparación con los 14,3 meses del grupo en observación.
Utilizando el análisis de regresión de Cox, el riesgo de experimentar una progresión de la enfermedad o fallecimiento se redujo un 61% con el tratamiento de mantenimiento con Ruxience en comparación con el

grupo de observación (95% IC; 45%-72%). Según una estimación de las curvas de Kaplan– Meier, la supervivencia libre de eventos a los 12 meses fue de 78% en el grupo de mantenimiento con Ruxience vs. 57% en el grupo en observación. Un análisis de la supervivencia global confirmó el beneficio significativo del tratamiento de mantenimiento con Ruxience versus observación (p=0,0039, *log-rank test*). El tratamiento de mantenimiento con Ruxience redujo el riesgo de fallecimiento en un 56% (95% IC: 22%-75%).

Tabla 4. Fase de mantenimiento: resumen de los resultados de eficacia de Ruxience vs. Observación (mediana de tiempo de observación de 28 meses)

Variable de eficacia	Estimación según las curvas de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta evento (meses)			Reducción del riesgo
	Observación (N=167)	Ruxience (N=167)	Valor de p logarítmico-ordinal	
Supervivencia libre de progresión (SLP)	*14,3*	*42,2*	*<0,0001*	*61%*
Supervivencia global (SG)	*NA*	*NA*	*0,0039*	*56%*
Tiempo hasta un nuevo tratamiento del linfoma	*20,1*	*38,8*	*<0,0001*	*50%*
Supervivencia libre de enfermedad (SLE)[a]	*16,5*	*53,7*	*0,0003*	*67%*
Análisis de subgrupos				
SLP				
CHOP	*11,6*	*37,5*	*<0,0001*	*71%*
R-CHOP	*22,1*	*51,9*	*0,0071*	*46%*
RC	*14,3*	*52,8*	*0,0008*	*64%*
RP	*14,3*	*37,8*	*<0,0001*	*54%*
SG				
CHOP	*NA*	*NA*	*0,0348*	*55%*
R-CHOP	*NA*	*NA*	*0,0482*	*56%*

NA: no alcanzado; [a]: sólo aplicable a pacientes que consiguieron una RC

El beneficio del tratamiento de mantenimiento con Ruxience se confirmó en todos los análisis de subgrupos, independientemente del régimen de inducción (CHOP o R-CHOP) o la calidad de la respuesta al tratamiento de inducción (RC o RP) (Tabla 4). El tratamiento de mantenimiento con Ruxience prolongó significativamente la mediana de la SLP en los pacientes respondedores a la terapia de inducción con CHOP (mediana de SLP 37,5 meses vs. 11,6 meses, p<0,0001) y también en los pacientes respondedores a la terapia de inducción con R-CHOP (mediana de SLP 51,9 meses vs. 22,1 meses, p=0,0071). Aunque los subgrupos fueron pequeños, el tratamiento de mantenimiento con Ruxience proporcionó un beneficio significativo en términos de supervivencia global tanto para los pacientes respondedores a CHOP como para los pacientes respondedores a R-CHOP, aunque se necesita un seguimiento más largo para confirmar esta observación.

Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes en adultos

En un ensayo abierto, aleatorizado, un total de 399 pacientes de edad avanzada no tratados previamente (edad entre 60 y 80 años) que padecían linfoma difuso de células B grandes recibieron quimioterapia CHOP estándar (ciclofosfamida 750 mg/m^2, doxorrubicina 50 mg/m^2, vincristina 1,4 mg/m^2 hasta un máximo de 2 mg el día 1 y prednisolona 40 mg/m^2/día los días 1-5) cada 3 semanas durante 8 ciclos o bien, recibieron Ruxience 375 mg/m^2 más CHOP (R-CHOP). Ruxience se administró el primer día de cada ciclo de tratamiento.

El análisis final de eficacia incluyó a todos los pacientes aleatorizados (197 CHOP, 202 R-CHOP), y obtuvo una mediana de tiempo de seguimiento de aproximadamente 31 meses. Los dos grupos de tratamiento

estuvieron bien equilibrados en cuanto a las características basales y el estatus de la enfermedad. El análisis final confirmó que el tratamiento con R-CHOP estaba asociado con una mejoría clínicamente relevante y estadísticamente significativa en la duración de la supervivencia libre de eventos (variable principal de eficacia, donde los eventos fueron fallecimiento, recidiva o progresión del linfoma o instauración de un nuevo tratamiento anti-linfoma) (p=0,0001). La estimación de la duración media de la supervivencia libre de eventos fue de 35 meses según las curvas de Kaplan Meier en el grupo tratado con R-CHOP frente a 13 meses en el grupo con CHOP, lo cual representa una reducción del riesgo del 41%. A 24 meses, la estimación de la supervivencia global fue del 68,2% en el grupo con R-CHOP frente al 57,4% en el grupo con CHOP. Un análisis posterior de la duración de la supervivencia global, durante un periodo de seguimiento de 60 meses de mediana, confirmó el beneficio del tratamiento de R-CHOP sobre el CHOP (p=0,0071), lo cual representa una reducción del riesgo del 32%.

El análisis de todas las variables secundarias (índices de respuesta, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de enfermedad, duración de la respuesta) confirma el efecto del tratamiento con R-CHOP cuando se compara con CHOP. El índice de respuestas completas tras el ciclo 8 fue de 76,2% en el grupo con R-CHOP y de 62,4% en el grupo con CHOP (p=0,0028). El riesgo de progresión de la enfermedad se redujo en un 46% y el riesgo de recidiva en un 51%. En todos los subgrupos de pacientes (sexo, edad, IPI ajustado por edad, estadio Ann Arbor, ECOG, β2 microglobulina, LDH, albúmina, síntomas- B, enfermedad bulky, localizaciones extranodulares, afectación de médula ósea), las relaciones de riesgo para la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global (R-CHOP comparado con CHOP) fueron menos de 0,83 y 0,95, respectivamente. El R-CHOP se asoció con mejoría en el resultado del tratamiento tanto de pacientes de alto como de bajo riesgo, de acuerdo al IPI ajustado por edad.

Datos de laboratorio

No se apreciaron respuestas en los 67 pacientes en los que se evaluó el anticuerpo antimurino humano HAMA. De 356 pacientes en los que se evaluó el anticuerpo anti-medicamento (ADA), el 1,1% fueron positivos (4 pacientes).

Leucemia linfática crónica

En dos ensayos randomizados y abiertos, un total de 817 pacientes con leucemia linfática crónica no tratados previamente y 552 pacientes con LLC en recidiva o refractaria se aleatorizaron para recibir cada uno quimioterapia FC (fludarabina 25 mg/m^2, ciclofosfamida 250 mg/m^2, los días 1-3) cada 4 semanas durante los 6 ciclos o Ruxience en combinación con FC (R-FC). Ruxience se administró a una dosis de 375 mg/m^2 un día antes de la quimioterapia durante el primer ciclo y a una dosis de 500 mg/m^2 en el día 1 de cada ciclo de tratamiento posterior. Los pacientes fueron excluidos del estudio de LLC en recidiva o refractaria si previamente habían sido tratados con un anticuerpo monoclonal o si eran refractarios (definido como fracaso para alcanzar una remisión parcial durante al menos 6 meses) a fludarabina o a algún otro análogo de nucleósido. Se analizaron para la eficacia un total de 810 pacientes (403 R-FC, 407 FC) para estudios de primera línea (Tabla 5a y Tabla 5b) y 552 pacientes (276 R-FC, 276 FC) para el estudio de recidiva o refractaria (Tabla 6).

En los estudios en primera línea, después de un tiempo de observación de 48,1 meses de mediana, la mediana de SLP fue de 55 meses en el grupo R-FC y 33 meses en el grupo FC (p<0,0001, log-rank test). El análisis de supervivencia global mostró un beneficio significativo del tratamiento con R-FC frente a quimioterapia sola con FC, (p = 0,0319, log-rank test) (Tabla 5a). El beneficio en términos de SLP se observó consistentemente en muchos de los subgrupos de pacientes analizados de acuerdo a las condiciones de inicio de la enfermedad (es decir, clasificación de Binet A-C), y fue confirmado con un largo seguimiento (Tabla 5b).

Tabla 5a. Tratamiento de primera línea de leucemia linfática crónica. Resumen de los resultados de eficacia de Ruxience más FC vs. FC sola- mediana de tiempo de observación de 48,1 meses.

Variable de eficacia	Estimación según las curvas de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta evento (meses)	Reducción del riesgo

	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Valor de p logarítmico-ordinal	
Supervivencia libre de progresión (SLP)	*32,8*	*55,3*	*<0,0001*	*45%*
Supervivencia global (SG)	*NR*	*NR*	*0,0319*	*27%*
Supervivencia libre de evento (SLE)	*31,3*	*51,8*	*<0,0001*	*44%*
Tasa de respuesta (RC, RPn o RP)	*72,6%*	*85,8%*	*<0,0001*	*NA*
Tasa RC	*16,9%*	*36,0%*	*<0,0001*	*NA*
*Duración de la respuesta**	*36,2*	*57,3*	*<0,0001*	*44%*
*Supervivencia libre de enfermedad (SLE) **	48,9	60,3	*0,0520*	31%
Tiempo hasta un nuevo tratamiento	47,2	69,7	*<0,0001*	42%

La tasa de respuesta y la tasa RC analizadas utilizaron el test Chi-cuadrado. NR: no alcanzado; NA: no aplicable
*sólo aplicable a pacientes que consiguieron una RC, RPn, RP
**sólo aplicable a pacientes que consiguieron una RC

Tabla 5b. Tratamiento de primera línea en leucemia linfática crónica. Hazard Ratio de supervivencia libre de progresión de acuerdo a la clasificación de Binet ITT mediana de tiempo de observación de 48,1 meses

Supervivencia libre de progresión	Número de pacientes		Hazard Ratio (95% IC)	Valor de p (test de Wald, no ajustado)
	FC	R-FC		
Estadio A de Binet	*22*	*18*	0,39 (0,15;0,98)	0,0442
Estadio B de Binet	*259*	*263*	*0,52 (0,41; 0,66)*	*<0,0001*
Estadio C de Binet	*126*	*126*	*0,68 (0,49; 0,95)*	*0,0224*

IC: Intervalo de confianza

En los estudios de LLC en recidiva o refractaria, la mediana de supervivencia libre de progresión (variable principal) fue 30,6 meses en el grupo R-FC y 20,6 meses en el grupo FC (p=0,0002, log-rank test). El beneficio en términos de Supervivencia Libre de Progresión se observó en casi todos los subgrupos de pacientes analizados de acuerdo con el riesgo de enfermedad de base. Un ligero, pero no significativo aumento en la supervivencia global fue notificado en la comparación del R-FC con el grupo FC.

Tabla 6. Tratamiento de leucemia linfática crónica en recidiva o refractaria. Resumen de los resultados de eficacia de Ruxience más FC vs. FC solo (Mediana de tiempo de observación: 25,3 meses)

Parámetros de Eficacia	Estimación según las curvas de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta evento (meses)			Reducción del riesgo
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Log-Rank p value	
Supervivencia libre de progresión (SLP)	*20,6*	*30,6*	*0,0002*	*35%*

Supervivencia global (SG)	*51,9*	*NR*	*0,2874*	*17%*
Supervivencia libre de evento (SLE)	*19,3*	*28,7*	*0,0002*	*36%*
Tasa de respuesta (RC, RPn, o RP)	*58,0%*	*69,9%*	*0,0034*	*NA*
Tasa RC	*13,0%*	*24,3%*	*0,0007*	*NA*
*Duración de la respuesta**	*27,6*	*39,6*	*0,0252*	*31%*
*Supervivencia libre de enfermedad (SLE)***	*42,2*	*39,6*	*0,8842*	*-6%*
Tiempo hasta un Nuevo tratamiento	*34,2*	*NR*	*0,0024*	*35%*

La tasa de respuesta y la tasa de RC analizadas utilizaron el test Chi-cuadrado
*sólo aplicable a pacientes que consiguieron una RC, RPn, RP; NR: no alcanzado; NA: no aplicable
** sólo aplicable a pacientes que consiguieron una RC

Los resultados de otros estudios de soporte que utilizaron Ruxience en combinación con otros regímenes de quimioterapia (incluido CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustina y cladribina) para el tratamiento de pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) en recidiva o refractaria y/o no tratados previamente demostraron también una alta tasa de respuesta global con beneficios en términos de SLP, aunque con una toxicidad ligeramente más alta (especialmente mielotoxicidad). Estos estudios apoyan el uso de Ruxience con quimioterapia.
Datos en aproximadamente 180 pacientes previamente tratados con Ruxience han demostrado beneficio clínico (incluyendo Respuesta Completa) y avalan el uso de Ruxience en retratamiento.

Población pediátrica

Se realizó un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico de quimioterapia LMB (corticosteroides, vincristina, ciclofosfamida, dosis altas de metotrexato, citarabina, doxorrubicina, etopósido y terapia intratecal triple fármaco [metotrexato/citarabina/corticosteroide]) sola o en combinación con Ruxience en pacientes pediátricos con estadio avanzado de LDCGB CD20 positivo/LB/LLA-B madura/LBL no tratados previamente. El estadio avanzado se define como el Estadio III con un nivel elevado de LDH ("B-alto"), [LDH > dos veces el límite superior de los valores normales para adultos (>Nx2)] o cualquier estadio IV o LLA-B. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir quimioterapia LMB o seis infusiones IV de Ruxience a una dosis de 375 mg/m^2 de superficie corporal en combinación con quimioterapia LMB (dos durante cada uno de los dos ciclos de inducción y uno durante cada uno de los dos ciclos de consolidación) según el esquema Lymphome Malin B. Se incluyeron un total de 328 pacientes aleatorizados en los análisis de eficacia, de los cuales un paciente menor de 3 años recibió Ruxience en combinación con quimioterapia LMB.

Los dos grupos de tratamiento, LMB (quimioterapia LMB) y R-LMB (quimioterapia LMB con Ruxience), estaban bien equilibrados con respecto a las características basales. Los pacientes tenían una edad media de 7 y 8 años en el grupo LMB y el grupo R-LMB, respectivamente. Aproximadamente la mitad de los pacientes estaban en el Grupo B (50,6% en el grupo LMB y 49,4% en el grupo R-LMB), 39,6% en el Grupo C1 en ambos grupos, y 9,8% y 11,0% estaban en el Grupo C3 en los grupos LMB y R-LMB, respectivamente. Según la estadificación de Murphy, la mayoría de los pacientes eran LB estadio III (45,7% en el gripo LMB y 43,3% en el grupo R-LMB) o LLA-B madura negativo en SNC (21,3% en el grupo LMB y 24,4% en el grupo R-LMB). Menos de la mitad de los pacientes (45,1% en ambos grupos) tenían afectación de la médula ósea, y la mayoría de los pacientes (72,6% en el grupo LMB y 73,2% en el grupo R-LMB) no tenían afectación del SNC. El criterio de valoración principal de eficacia fue supervivencia libre de evento (SLE), donde un evento se definió como la aparición de enfermedad progresiva, recaída, segunda neoplasia maligna, muerte por cualquier causa o falta de respuesta demostrada mediante la detección de células viables en masas residuales después del segundo ciclo CYVE, lo que ocurra primero. Los criterios de valoración secundarios de eficacia fueron supervivencia global (SG) y remisión completa (RC).

En el análisis intermedio preespecificado con aproximadamente 1 año de mediana de seguimiento, se observó una mejoría clínicamente significativa en el criterio de valoración principal de SLE, con estimaciones de tasas a 1 año del 94,2% (IC 95%, 88,5% – 97,2%) en el grupo R-LMB vs. 81,5% (IC 95%, 73,0% - 87,8%) en el grupo LMB, y un Cox HR ajustado de 0,33 (IC 95%, 0,14 – 0,79). Por recomendación del IDMC

(comité independiente de monitorización de datos) basada en este resultado, la aleatorización se detuvo y los pacientes en el grupo LMB pudieron cambiarse para recibir Ruxience.

Los análisis de eficacia primaria se realizaron en 328 pacientes aleatorizados con una mediana de seguimiento de 3,1 años. Los resultados se describen en la Tabla 7.

Tabla 7 Resumen de los resultados de eficacia finales (población ITT)

Análisis	LMB (N = 164)	R-LMB (N = 164)
SLE	28 eventos	10 eventos
	Long-rank test unilateral con un p-valor de 0,0006	
	Cox HR ajustado 0,32 (IC 90%: 0,17; 0,58)	
SLE en 3 años	82,3% (IC 95%: 75,7%, 87,5%)	93,9% (IC 95%: 89,1%, 96,7%)
SG	20 muertes	8 muertes
	Long-rank test unilateral con un p-valor de 0,0061	
	Modelo de Cox HR ajustado 0,36 (IC 95%: 0,16; 0,81)	
SG en 3 años	87,3% (IC 95%: 81,2%; 91,6%)	95,1% (IC 95%: 90,5%; 97,5%)
Tasa RC	93,6% (95%: 88,2%; 97,0%)	94,0% (IC 95%: 88,8%; 97,2%)

Abreviaturas: SLE: supervivencia libre de eventos; SG: supervivencia global; CR: remisión completa

El análisis de eficacia primario mostró un beneficio en SLE de la adición de Ruxience a la quimioterapia LMB frente a la quimioterapia LMB sola, con un HR de SLE de 0,32 (IC 90% 0,17 – 0,58) según un análisis de regresión de Cox que se ajusta a la nacionalidad, a la histología y al grupo terapéutico. Mientras que no se observaron mayores diferencias en el número de pacientes que alcanzaron remisión completa entre los dos grupos de tratamiento, el beneficio de la adición de Ruxience a la quimioterapia LMB también se mostró en el criterio de valoración secundario de SG con un OS HR de 0,36 (IC 95%, 0,16 – 0,81).

Experiencia clínica en la artritis reumatoide

La eficacia y la seguridad de Ruxience para aliviar los síntomas y los signos de la artritis reumatoide en pacientes con una respuesta inadecuada a los inhibidores de TNF se demostró en un ensayo pivotal aleatorizado, controlado, doble ciego y multicéntrico (Ensayo 1).

El ensayo 1 evaluó 517 pacientes que habían mostrado una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más tratamientos inhibidores de TNF. Los pacientes elegibles sufrían una artritis reumatoide activa, diagnosticada según los criterios de la American College of Rheumatology (ACR). Ruxience, se administró en dos infusiones IV separadas por un intervalo de 15 días. Los pacientes recibieron infusiones intravenosas de 2 x 1000 mg de Ruxience o placebo en combinación con metotrexato (MTX). Todos los pacientes recibieron 60 mg de prednisona oral como medicación concomitante los días 2-7 y 30 mg en los días 8-14 después de la primera infusión. La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que habían alcanzado una respuesta ACR20 a las 24 semanas. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante más de 24 semanas para los objetivos a largo plazo, incluida la valoración radiográfica a las 56 semanas y a las 104 semanas. Durante este tiempo, el 81% de los pacientes del grupo original de placebo recibieron Ruxience entre las semanas 24 y 56 de acuerdo con un protocolo abierto de extensión del ensayo.

Ensayos de Ruxience en pacientes con artritis temprana (pacientes sin tratamiento previo con metotrexato y pacientes con una respuesta inadecuada a metotrexato, pero aún no tratados con inhibidores de TNF-alfa) han alcanzado sus objetivos primarios. Ruxience no está indicado en estos pacientes, ya que los datos de seguridad sobre el tratamiento de Ruxience a largo plazo son insuficientes, en particular, sobre el riesgo de desarrollo de tumores malignos y LMP.

Resultados de la actividad de la enfermedad
Ruxience en combinación con metotrexato aumentó significativamente el porcentaje de pacientes con una mejora mínima del 20% en la puntuación ACR, en comparación con los tratados únicamente con metotrexato (Tabla 8). En todos los ensayos de desarrollo el beneficio terapéutico resultó similar para los pacientes, al margen de edad, género, superficie corporal, raza, número de tratamientos anteriores o estado de la enfermedad.

Asimismo, se advirtió una mejoría clínica y estadísticamente significativa de cada uno de los componentes de la respuesta ACR (número de articulaciones dolorosas y tumefactas), evaluación general del paciente y del médico, puntuaciones de los índices de discapacidad (HAQ), evaluación del dolor y Proteína C Reactiva (mg/dL).

Tabla 8. Respuesta clínica, resultado de la variable principal, del ensayo 1 (población ITT)

	Resultado†	Placebo + MTX	Ruxience + MTX (2 x 1000 mg)
Ensayo 1		N= 201	N= 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
	Respuesta EULAR (Buena/Moderada)	44 (22%)	193 (65%)***
	Diferencia Media en DAS	-0,34	-1,83***

Resultado† a las 24 semanas
Diferencia significativa entre placebo+MTX en la variable principal: ***p≤0,0001

En todos los ensayos los pacientes tratados con Ruxience en combinación con metotrexato experimentaron un descenso de la actividad de la enfermedad según la escala (DAS28) significativamente mayor que los tratados únicamente con metotrexato (Tabla 8).
De igual forma, en todos los estudios la respuesta EULAR (European League Against Rheumatism) de buena a moderada mejoró significativamente en los pacientes tratados con Ruxience y Ruxience más metotrexato que en los pacientes tratados con metotrexato sólo (Tabla 8).

Respuesta radiográfica
El daño estructural articular fue valorado radiográficamente y expresado como el cambio en el Índice Total de Sharp modificado (ITSm) y sus componentes, el índice de erosión y el índice de estrechamiento del espacio articular.

En el ensayo 1 en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más tratamientos inhibidores de TNF, que recibieron Ruxience en combinación de metotrexato demostraron una progresión radiográfica significativamente menor que los pacientes que inicialmente recibieron metotrexato solo durante 56 semanas. De los pacientes que inicialmente recibieron sólo metotrexato, el 81% recibieron Ruxience como rescate entre las semanas 16-24, o en el estudio de extensión antes de la semana 56. Una alta proporción de pacientes que recibieron inicialmente el tratamiento de Ruxience/MTX no tuvieron progresión en el índice de erosión en la semana 56 (Tabla 9).

Tabla 9. Resultados radiográficos en 1 año en el ensayo 1 (población mITT)

	Placebo + MTX	Ruxience + MTX 2 × 1000 mg
Ensayo 1	(n = 184)	(n = 273)
Diferencia Basal Media de:		
Índice total de Sharp modificado	2,30	1,01*
Índice de erosión	1,32	0,60*
Índice de estrechamiento del espacio articular	0,98	0,41**

Proporción de pacientes sin cambio radiográfico	46%	53% NS
Proporción de pacientes sin cambio erosivo	52%	60% NS

150 pacientes inicialmente aleatorizados con placebo + MTX en el Ensayo 1 recibieron por lo menos un ciclo de RTX + MTX al año. *p<0,05, ** p<0,001. NS Abreviatura de no significativo

La inhibición de la progresión del daño articular también se observó a largo plazo. En el ensayo 1 el análisis radiográfico a 2 años demostró una disminución significativa de la progresión del daño estructural articular en los pacientes que recibieron Ruxience en combinación con metotrexato comparado con metotrexato sólo, así como un aumento significativo de la proporción de pacientes sin progresión del daño articular durante un periodo de dos años.

Función Física y Resultados de calidad de vida
En los pacientes tratados con Ruxience se observaron descensos significativos del índice de discapacidad (HAQ-DI) y del índice de fatiga (FACIT-Fatiga) en comparación con los que sólo habían recibido metotrexato. La proporción de pacientes tratados con Ruxience que mostraban una mínima progresión clínicamente importante (MPCI) en HAQ-DI (definida por un descenso de la puntuación total individual de >0,22) fue mayor que en los pacientes que recibieron sólo metotrexato (Tabla 10).

Se demostró también una mejora significativa de la calidad de vida relativa a la salud con la mejora significativa del índice de salud física (ISF) y del índice de salud mental (ISM) de SF-36. Además, un porcentaje significativamente mayor logró MPCI en estos índices (Tabla 10).

Tabla 10. Función Física y los Resultados de Calidad de Vida en el Ensayo 1 en la semana 24

Resultado†	Placebo + MTX	Ruxience + MTX *(2 x 1000 mg)*
	n=201	n=298
Diferencia media en HAQ-DI	0,1	-0,4***
% HAQ-DI MPCI	20%	51%
Diferencia Media en FACIT-T	-0,5	-9,1***
	n=197	n=294
Diferencia Media en SF-36 PHS	0,9	5,8***
% SF-36 PHS MPCI	13%	48%***
Diferencia Media en SF-36 MHS	1,3	4,7**
% SF-36 MHS MPCI	20%	38%*

Resultado† a las 24 semanas
Diferencia significativa frente a placebo en el punto de tiempo principal: * p<0,05, **p<0,001, ***p≤0,0001
MPCI HAQ-DI ≥0,22, MPCI SF-36 PHS >5,42, MPCI SF-36 MHS >6,33

Eficacia en pacientes seropositivos a autoanticuerpos (FR y/o anti-CCP)
Los pacientes seropositivos al Factor Reumatoide (FR) y/o anti-Péptido-Cíclico Citrulinado (anti CCP) que fueron tratados con Ruxience en combinación de metotrexato mostraron una respuesta mejor que los pacientes negativos a ambos.

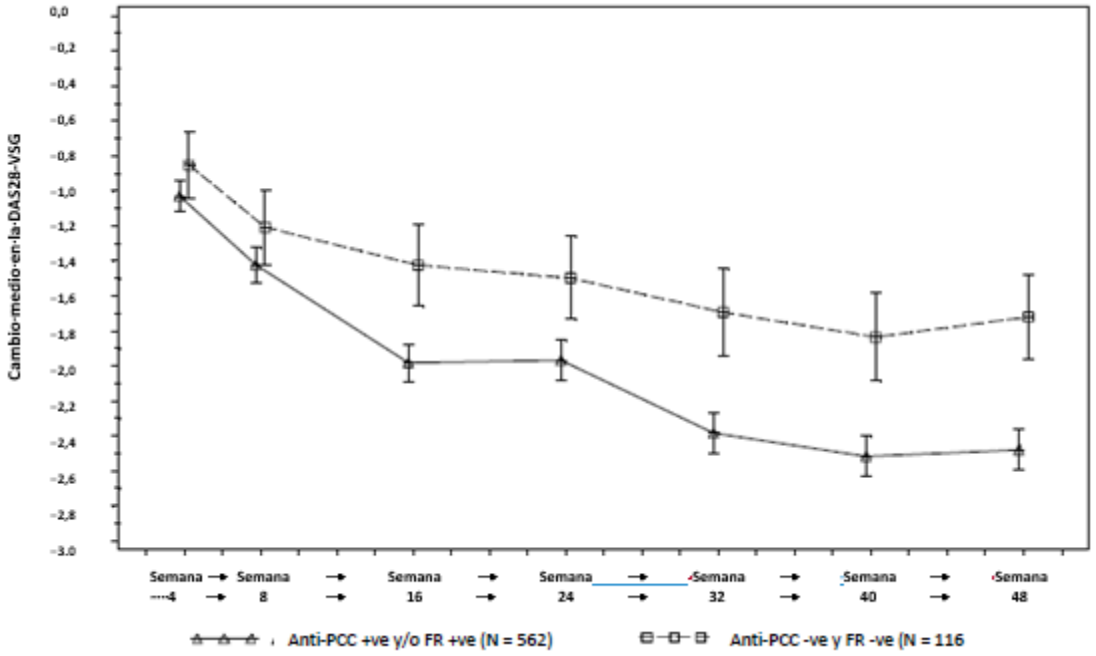
Los resultados de eficacia en pacientes tratados con Ruxience fueron analizados en base al estado de autoanticuerpos previo al comienzo del tratamiento. En la semana 24, los pacientes que eran seropositivos al FR y/o anti-CCP de base tenían una probabilidad significativamente mayor de alcanzar respuesta ACR 20 y 50 comparado con los pacientes seronegativos (p=0,0312 y p=0,0096) (Tabla 11). Estos resultados se repitieron en la Semana 48, cuando la seropositividad a los autoanticuerpos también incrementó de forma significativa la probabilidad de alcanzar ACR70. En la semana 48 los pacientes seropositivos tenían una probabilidad 2-3 veces mayor de alcanzar respuestas ACR comparado con los pacientes seronegativos. Los pacientes seropositivos también tuvieron un descenso significativamente mayor en DAS28-ESR en comparación con los pacientes seronegativos (Figura 1).

Tabla 11. Resumen de la eficacia del estado basal de autoanticuerpos

	Semana 24		Semana 48	
	Seropositivo (n=514)	Seronegativo (n=106)	Seropositivo (n=506)	Seronegativo (n=101)
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71. 1*	51,5
ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
Respuesta EULAR (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Diferencia Media DAS28- ESR	-1.97**	-1.50	-2.48***	-1,72

El significado de los niveles fue definido como *p<0,05, **p<0,001, ***p<0,0001

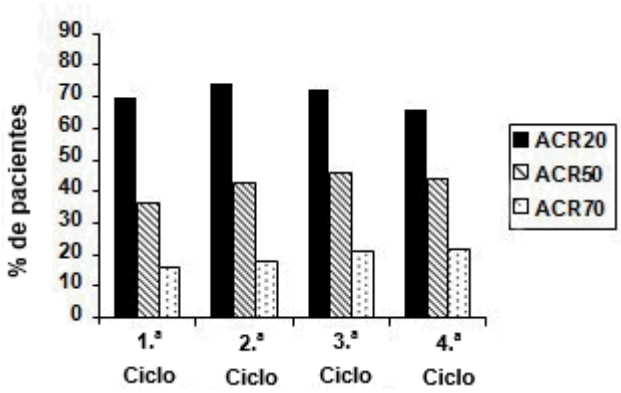
Figura 1: Cambio de DAS28-ESR basal según el estado basal de autoanticuerpos



Eficacia a largo plazo con terapia de ciclos múltiple

El tratamiento con Ruxience en combinación con metotrexato en los ciclos múltiples dio lugar a mejoras prolongadas en los signos clínicos y los síntomas de AR, indicados por ACR, DAS28-ESR y respuesta EULAR que fueron evidentes en todas las poblaciones de pacientes estudiadas (Figura 2). Mejoras sostenidas en la función física como indica el índice de HAQ-DI y la proporción de pacientes que fueron observados desarrollando MPCI para HAQ-DI.

Figura 2: Respuesta ACR para 4 ciclos de tratamiento (24 semanas después de cada ciclo (dentro de los pacientes, dentro de las visitas) en pacientes con una respuesta inadecuada a los Inhibidores de TNF (n=146)



Datos de laboratorio

En total, 392/3095 (12,7%) pacientes con artritis reumatoide dieron un resultado positivo de ADA en los análisis clínicos efectuados después del tratamiento con Ruxience. La aparición de ADA no se asoció a ningún deterioro clínico ni aumentó el riesgo de reacciones a las infusiones posteriores en la mayoría de estos pacientes. La presencia de los ADA puede estar asociada con un empeoramiento de las reacciones asociadas a la infusión o de las reacciones alérgicas después de la segunda infusión de los ciclos siguientes.

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

Inducción de la remisión en adultos

En el estudio 1 de GPA/PAM un total de 197 pacientes de 15 o más años con granulomatosis con poliangeítis (75%) y poliangeítis microscópica (24%), grave y activa, se incluyeron y trataron en un ensayo de no inferioridad, con comparador activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico controlado con placebo.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir bien ciclofosfamida oral diariamente (2 mg/kg/día) durante 3-6 meses o Ruxience (375 mg/m^2) una vez a la semana durante 4 semanas. Todos los pacientes en el grupo de ciclofosfamida recibieron tratamiento de mantenimiento con azatioprina durante el seguimiento. Los pacientes en ambos grupos recibieron 1000 mg de metilprednisolona en bolo intravenoso (IV) (u otra dosis equivalente de glucocorticoide) por día, de 1 a 3 días, seguido por prednisona por vía oral (1 mg/kg/día, sin exceder 80 mg/día). El descenso de la dosis de prednisona debe completarse a los 6 meses desde el inicio del tratamiento del ensayo.

La variable principal fue conseguir la remisión completa a los 6 meses, definido como el Índice de Actividad de Vasculitis de Birmingham para Granulomatosis de Wegener (BVAS/WG) de 0, y sin tratamiento con glucocorticoides. El margen preespecificado de no inferioridad fue del 20%. El ensayo demostró no inferioridad de Ruxience frente a ciclofosfamida para remisión completa (RC) a los 6 meses (Tabla 12).

La eficacia se observó tanto en pacientes con enfermedad recién diagnosticada como en pacientes con enfermedad recurrente (Tabla 13).

Tabla 12. Porcentaje de pacientes adultos que alcanzaron la remisión completa a los 6 meses (población por intención de tratar*)

	Ruxience (n = 99)	**Ciclofosfamida (n = 98)**	**Diferencia de tratamiento (Ruxience - Ciclofosfamida)**
Tasa	63,6%	53,1%	10,6% 95,1%[b] IC (-3,2%, 24,3%)[a]

– IC = intervalo de confianza
– * Imputación del peor caso
[a] La no inferioridad se demostró ya que el límite inferior (-3,2%) fue superior al margen de no inferioridad predeterminado (-20%).
[b] El intervalo de confianza del 95,1% refleja un adicional 0,001 alfa para dar cuenta de un análisis intermedio de eficacia.

Tabla 13. Remisión completa a los 6 meses por estado de la enfermedad

	Ruxience	Ciclofosfamida	Diferencia (IC del 95%)
Todos los pacientes	n=99	n=98	
Recién diagnosticados	n=48	n=48	
Recaídas	n=51	n=50	
Remisión completa			
Todos los pacientes	63,6%	53,1%	10,6% (-3,2; 24,3)
Recién diagnosticados	60,4%	64,6%	− 4,2% (− 23,6; 15,3)
Recaídas	66,7%	42,0%	24,7% (5,8; 43,6)

Imputación del peor caso se aplica a los pacientes sin datos

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

Evaluaciones de laboratorio

Un total de 23/99 (23%) pacientes tratados con Ruxience desde el ensayo de inducción de la remisión dieron un resultado positivo de ADA a los 18 meses. Ninguno de los 99 pacientes tratados con Ruxience fue positivo para ADA en el cribado. No hubo una tendencia negativa aparente por la presencia de ADA en la seguridad o eficacia en el ensayo de inducción de la remisión.

Tratamiento de mantenimiento en adultos

Un total de 117 pacientes (88 con GPA, 24 con PM y 5 con vasculitis renal limitada asociada a ANCA) en la remisión de la enfermedad fueron aleatorizados para recibir azatioprina (59 pacientes) o Ruxience (58 pacientes) en un ensayo prospectivo multicéntrico controlado y abierto. Los pacientes incluidos tenían entre 21 y 75 años de edad y tenían una enfermedad recién diagnosticada o recidivante en remisión completa después del tratamiento combinado con glucocorticoides y ciclofosfamida. La mayoría de los pacientes eran ANCA positivos en el momento del diagnóstico o durante el curso de su enfermedad; tenía una vasculitis necrotizante de vasos pequeños confirmada histológicamente con un fenotipo clínico de GPA o PAM o vasculitis renal limitada asociada a ANCA; o ambos.

La terapia de inducción de remisión incluyó prednisona IV, administrada según el criterio del investigador, precedida en algunos pacientes por metilprednisolona y ciclofosfamida hasta que se logró la remisión después de 4 a 6 meses. En ese momento, y dentro de un máximo de 1 mes después de la última administración de ciclofosfamida, los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir Ruxience (dos infusiones IV de 500 mg separadas por dos semanas (en el Día 1 y Día 15) seguidas de 500 mg IV cada 6 meses durante 18 meses) o azatioprina (administrada por vía oral a una dosis de 2 mg/kg/día durante 12 meses, luego 1,5 mg/kg/día durante 6 meses y finalmente 1 mg / kg / día durante 4 meses (interrupción del tratamiento después de estos 22 meses)). El tratamiento con prednisona se redujo y luego se mantuvo en una dosis baja (aproximadamente 5 mg por día) durante al menos 18 meses después de la aleatorización. La disminución de la dosis de prednisona y la decisión de suspender el tratamiento con prednisona después del mes 18 se dejaron a decisión del investigador.

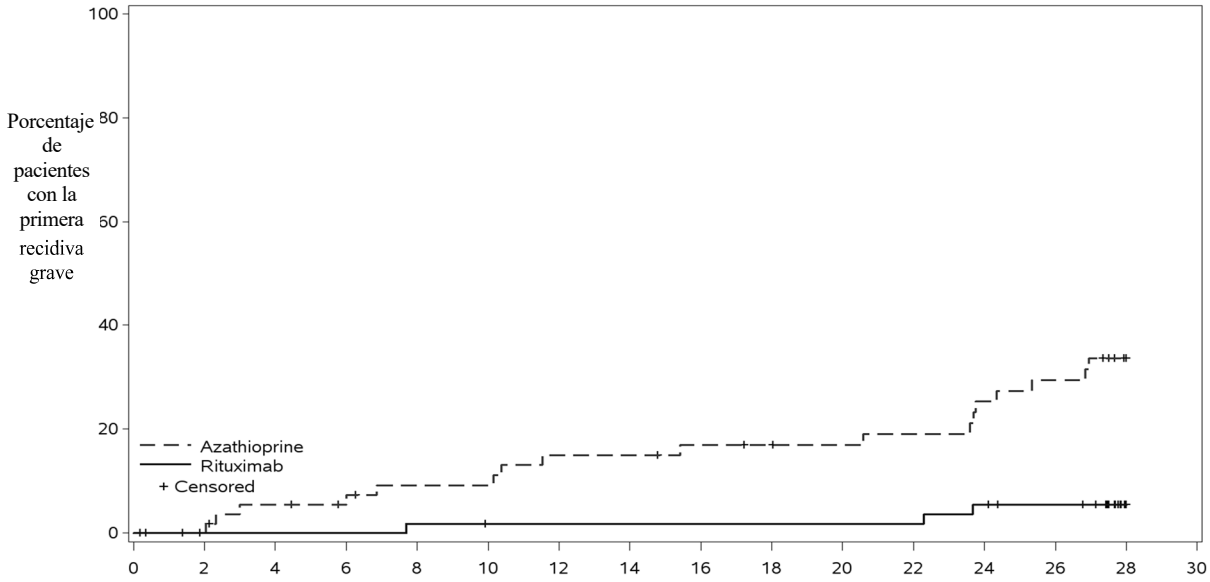
Todos los pacientes fueron monitorizados hasta el mes 28 (10 o 6 meses, respectivamente, después de la última infusión de Ruxience o la dosis de azatioprina). Se requirió profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* para todos los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4 + menores a 250 por milímetro cúbico.

La medida de resultado primaria fue la tasa de recaída grave en el mes 28.

Resultados
En el mes 28, una recaída grave (considerada como la reaparición de datos clínicos o analíticos de vasculitis ([BVAS]>0) que podía llevar a insuficiencia o daño orgánico o podría ser potencialmente mortal) ocurrió en 3 pacientes (5%) en el grupo de Ruxience y 17 pacientes (29%) en el grupo de azatioprina (p = 0,0007). Las recaídas menores (que no ponen en peligro la vida y que no implican daño orgánico mayor) ocurrieron en siete pacientes en el grupo de Ruxience (12%) y ocho pacientes en el grupo de azatioprina (14%).

Las curvas de tasas de incidencia acumulativa mostraron que el tiempo hasta la primera recaída grave era más prolongado en los pacientes con Ruxience a partir del mes 2 y se mantenía hasta el mes 28 (Figura 3)

Figura 3: Curva de tasa de incidencia acumulativa del tiempo hasta la primera recaída grave.



Tiempo de Supervivencia (Meses)

Número de Pacientes con Recaída Grave															
Azatioprina	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rituximab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Número de Pacientes con riesgo															
Azatioprina	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rituximab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Nota: Los pacientes fueron censurados en el mes 28 si no tenían ningún evento.

Evaluaciones de laboratorio
Un total de 6/34 (18%) de los pacientes tratados con Ruxience del ensayo clínico de terapia de mantenimiento desarrollaron ADA. No hubo una tendencia negativa aparente de la presencia de ADA en la seguridad o eficacia en el ensayo clínico de terapia de mantenimiento.

Población pediátrica

Granulomatosis con poliangeítis (GPA) y poliangeítis microscópica (PAM)
El estudio WA25615 (PePRS) fue un estudio abierto, multicéntrico, de un solo grupo, no controlado en 25 pacientes pediátricos (≥2 a <18 años) con GPA o PAM, activas y graves. La edad media de los pacientes en el estudio fue: 14 años (rango: 6-17 años) y la mayoría de los pacientes (20/25 [80%]) eran mujeres. Un total de 19 pacientes (76%) tenían GPA y 6 pacientes (24%) tenían PAM al inicio del estudio. Dieciocho pacientes (72%) tuvieron una enfermedad recién diagnosticada al ingresar al estudio (13 pacientes con GPA y 5 pacientes con PAM) y 7 pacientes tuvieron una enfermedad recurrente (6 pacientes con GPA y 1 paciente con PAM).

El diseño del estudio consistió en una fase inicial de inducción de remisión de 6 meses y un seguimiento

de 18 meses como mínimo hasta un máximo de 54 meses (4,5 años) en total. Los pacientes debían recibir un mínimo de 3 dosis de metilprednisolona por vía intravenosa (30 mg/kg/día, no más de 1 g/día) antes de la primera infusión de Ruxience IV. Si está indicado clínicamente, se pueden administrar dosis diarias adicionales (hasta tres) de metilprednisolona IV. El régimen de inducción de remisión consistió en cuatro infusiones IV una vez por semana de Ruxience a una dosis de 375 mg/m^2 de superficie corporal, en los días de estudio 1, 8, 15 y 22 en combinación con prednisolona oral o prednisona a 1 mg/kg/día (máx. 60 mg/día) disminuido a 0,2 mg/kg/día mínimo (máximo 10 mg/día) en el sexto mes. Después de la fase de inducción de remisión, los pacientes podían, bajo criterio del investigador, recibir infusiones posteriores de Ruxience en o después del sexto mes para mantener la remisión PVAS y controlar la actividad de la enfermedad (incluyendo enfermedad progresiva o brote) o para lograr la primera remisión.

Los 25 pacientes completaron las cuatro infusiones intravenosas una vez por semana para la fase de inducción de remisión de 6 meses. Un total de 24 de 25 pacientes completaron al menos 18 meses de seguimiento.

Los objetivos de este estudio fueron evaluar la seguridad, los parámetros de farmacocinética y la eficacia de Ruxience en pacientes con pediátricos con GPA y PAM (≥2 a <18 años). Los objetivos de eficacia del estudio fueron exploratorios y se evaluaron principalmente mediante el puntaje de actividad de vasculitis pediátrica (PVAS) (Tabla 14).

Dosis acumulativa de glucocorticoides (IV y oral) al sexto mes
En el Estudio WA25615, veinticuatro de 25 pacientes (96%) lograron una disminución gradual de los glucocorticoides orales a 0,2 mg/kg/día (o menor o igual a 10 mg/día, lo que fuera menor) en el Mes 6 durante el protocolo de reducción de esteroides orales definido.

Se observó una disminución en la mediana del uso total de glucocorticoides orales desde la semana 1 (mediana = 45 mg de dosis equivalente de prednisona [RIQ: 35 - 60]) hasta el mes 6 (mediana = 7,5 mg [RIQ: 4-10]), que posteriormente se mantuvo en el mes 12 (mediana = 5 mg [RIQ: 2-10]) y en el mes 18 (mediana = 5 mg [RIQ: 1-5]).

Tratamiento de seguimiento
Durante el período total de estudio, los pacientes recibieron entre 4 y 28 infusiones de rituximab (hasta 4,5 años [53,8 meses]). Los pacientes recibieron hasta 375 mg/m^2 x 4 de rituximab, aproximadamente cada 6 meses a criterio del investigador. En total, 17 de 25 pacientes (68%) recibieron tratamiento adicional con rituximab en o después del mes 6 hasta el cierre común, 14 de estos 17 pacientes recibieron tratamiento adicional con rituximab entre el mes 6 y el mes 18.

Tabla 14 Estudio WA25615 (PePRS) - Remisión PVAS en el mes 1, 2, 4, 6, 12 y 18

Visita de estudio	Número de pacientes respondedores en remisión PVAS* (ratio de respuesta [%]) N = 25	95% IC[α]
Mes 1	0	0,0%, 13,7%
Mes 2	1 (4,0%)	0,1%, 20,4%
Mes 4	5 (20,0%)	6,8%, 40,7%
Mes 6	13 (52,0%)	31,3%, 72,2%
Mes 12	18 (72,0%)	50,6%, 87,9%
Mes 18	18 (72,0%)	50,6%, 87,9%

*PVAS de 0 y nivel de glucocorticoides reducido a 0,2 mg/kg/día (o 10 mg/día, lo que sea menor) en el momento de la evaluación.
[α]Los resultados de eficacia son exploratorios y no se realizaron pruebas estadísticas formales para estas variables
El tratamiento con rituximab, (375 mg/m^2 x 4 infusiones) hasta el mes 6 fue idéntico para todos los pacientes. El tratamiento de seguimiento posterior al Mes 6 quedó a criterio del investigador.

Evaluaciones de laboratorio
Un total de 4/25 pacientes (16%) desarrollaron ADA durante todo el período de estudio. Los limitados datos muestran que no se observó una tendencia en las reacciones adversas informadas en pacientes con ADA positivos.

No hubo una tendencia aparente o un impacto negativo de la presencia de ADA en la seguridad o la eficacia en los ensayos clínicos pediátricos de GPA y PAM.

Experiencia clínica en Pénfigo Vulgar

Estudio 1 PV (Estudio ML22196)

La eficacia y seguridad de Ruxience en combinación con glucocorticoides a corto plazo y a dosis bajas (prednisona) fue evaluada en pacientes recién diagnosticados con pénfigo de moderado a grave (74 con pénfigo vulgar [PV] y 16 con pénfigo foliáceo [PF] en este estudio aleatorizado, abierto, controlado, multicéntrico. Los pacientes tenían edades comprendidas entre los 19 y 79 años de edad y no habían recibido tratamiento previo para pénfigo. En la población con PV, 5(13%) de los pacientes en el grupo de Ruxience y 3 (8%) de los pacientes en el grupo con prednisona a dosis estándar sufrieron enfermedad moderada y 33 (87%) de los pacientes en el grupo de Ruxience y 33 (92%) de los pacientes en el grupo de prednisona a dosis estándar sufrieron enfermedad grave según los criterios de gravedad definidos por Harman.

Los pacientes se estratificaron según la gravedad de la enfermedad basal (moderada o grave) y se aleatorizaron 1:1 para recibir Ruxience con prednisona a dosis bajas o prednisona a dosis estándar. Los pacientes en el grupo de Ruxience, si tenían enfermedad moderada, recibieron una infusión inicial de 1000 mg en el día 1 del estudio en combinación con 0,5 mg/kg/día de prednisona oral reducida gradualmente durante 3 meses o 1 mg/kg/día de prednisona oral reducida gradualmente durante 6 meses si tenían enfermedad grave y una segunda infusión intravenosa de 1000 mg en el día 15 del estudio. Se administraron infusiones de mantenimiento con Ruxience de 500 mg en los meses 12 y 18. Los pacientes aleatorizados en el grupo de prednisona a dosis estándar, si tenían enfermedad moderada, recibieron una dosis inicial de 1 mg/kg/día de prednisona oral reducida gradualmente durante 12 meses o 1,5 mg/kg/día de prednisona oral reducida gradualmente durante 18 meses, si tenían enfermedad grave.
Los pacientes en el grupo de Ruxience que sufrieron una recaída podían recibir una infusión adicional de Ruxience 1000 mg en combinación con una reintroducción o aumento de la dosis de prednisona. Las infusiones por recaída o de mantenimiento no se administraban antes de las 16 semanas tras la infusión anterior.
La variable principal del estudio era la remisión completa (epitelización completa y ausencia de lesiones nuevas y/o existentes) en el mes 24 sin el uso de prednisona durante dos o más meses (CR off durante ≥2 meses).

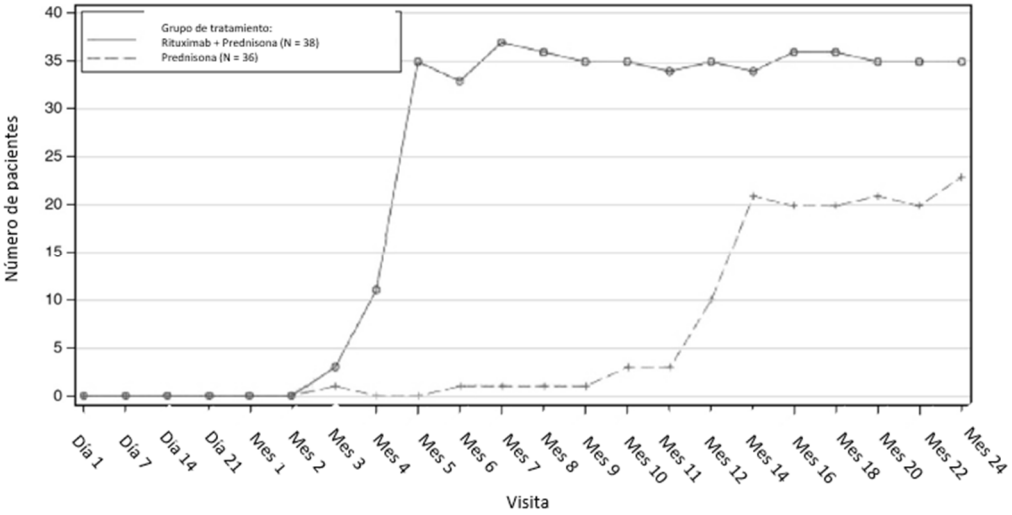
Resultados del Estudio 1 de PV
El estudio mostró resultados estadísticamente significativos de Ruxience y prednisona a dosis baja frente a prednisona a dosis estándar para lograr CRoff ≥2 meses al mes 24 en pacientes con PV (ver Tabla 15).

Tabla 15. Porcentaje de pacientes con PV que lograron una remisión completa sin corticoides durante dos o más meses en el mes 24 (Población con Intención de Tratar)

	Rituximab+ Prednisona N=38	Prednisona N=36	Valor-p[a]	95% IC[b]
Número de personas que respondieron (tasa de respuesta [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	<0,0001	61,7% (38,4, 76,5)
[a]valor de p asociado al test exacto de Fisher con corrección mid-p [b]intervalo de confianza de 95% corregido por el intervalo Newcombe				

El número de pacientes en tratamiento con Rituximab y prednisona a dosis bajas sin prednisona o con terapia mínima de prednisona (dosis de 10 mg o menos al día) comparado con los pacientes con dosis estándar de prednisona durante 24 meses muestra el efecto de Ruxience como ahorrador de corticosteroides (Figura 4).

Figura 4 Número de pacientes sin corticoides o en terapia mínima de corticosteroides (≤10 mg/día) en el tiempo



Evaluación retrospectiva de laboratorio Post-hoc

Un total de 19/34 (56%) de pacientes con PV que fueron tratados con Ruxience fueron positivos a anticuerpos ADA a los 18 meses. La relevancia clínica de la formación de ADA en pacientes con PV tratados con Ruxience no es clara.

Estudio 2 de PV (Estudio WA29330)

En un estudio aleatorizado, doble ciego, doble simulado, de comparación activa, multicéntrico, se evaluó la eficacia y seguridad de rituximab en comparación con micofenolato mofetilo (MMF) en pacientes con PV de moderado a grave que habían recibido 60-120 mg/día de prednisona oral o equivalente (1,0-1,5 mg/kg/día) en el momento de ingreso en el estudio y se disminuyó gradualmente hasta alcanzar una dosis de 60 u 80 mg/día para el día 1. En pacientes diagnosticados con PV dentro de los 24 meses anteriores y con evidencia de enfermedad de moderada a grave (definida como una Pemphigus Disease Area Index, PDAI calificación de actividad total de ≥15).

Ciento treinta y cinco pacientes fueron asignados al azar al tratamiento con rituximab 1000 mg administrados el día 1, día 15, semana 24 y semana 26 o con MFM oral 2 g/día durante 52 semanas en combinación con 60 u 80 mg de prednisona oral con el objetivo de disminuir gradualmente a 0 mg/día de prednisona en la semana 24.

El objetivo primario de eficacia para este estudio fue evaluar en la semana 52, la eficacia de rituximab en comparación con MFM para lograr una remisión completa sostenida definida como lograr la curación de lesiones sin nuevas lesiones activas (es decir, clasificación de actividad PDAI de 0) mientras tomaban 0

mg/día prednisona o equivalente, y mantenido esta respuesta durante al menos 16 semanas consecutivas, durante el período de tratamiento de 52 semanas.

Resultados del Estudio 2 de PV
El estudio demostró la superioridad de Ruxience sobre MFM en combinación con una disminución gradual de corticosteroides orales alcanzando un nivel de CRoff corticosteroides ≥16 semanas en la semana 52 en pacientes con PV (Tabla 16). La mayoría de los pacientes de la población mITT (74%) fueron recién diagnosticados y el 26% de los pacientes tenían enfermedad establecida (duración de la enfermedad ≥6 meses y habían recibido tratamiento previo para PV).

Tabla 16 Porcentaje de pacientes con PV que lograron una remisión completa mantenida de la terapia con corticosteroides durante 16 semanas o más en la semana 52 (población de intención de tratar modificada)

	Ruxience (N = 62)	MFM (N = 63)	Diferencia (95% IC)	valor de p
Número de pacientes que respondieron (tasa de respuesta [%])	25 (40,3%)	6 (9,5%)	30,80% (14,70%, 45,15%)	<0,0001
Pacientes recién diagnosticados	19 (39,6%)	4 (9,1%)		
Pacientes con la enfermedad establecida	6 (42,9%)	2 (10,5%)		
MMF = Micofenolato mofetilo. IC = Intervalo de Confianza. Pacientes recién diagnosticados = duración de la enfermedad <6 meses o ningún tratamiento previo para PV. Pacientes con enfermedad establecida = duración de la enfermedad ≥6 meses y habían recibido tratamiento previo para PV. Se usa el test Cochran-Mantel-Haenszel para el valor de p.				

El análisis de todos los parámetros secundarios (incluida la dosis acumulada de corticosteroides orales, el número total de brotes de la enfermedad y el cambio en la calidad de vida relacionada con la salud, según lo medido por el Índice de calidad de vida de dermatología) verificó resultados estadísticamente significativos de Ruxience en comparación con MMF. Las pruebas de las variables secundarias se controlaron por multiplicidad.

Exposición a glucocorticoides
La dosis acumulada de corticosteroides orales fue significativamente menor en pacientes tratados con Ruxience. La mediana (mín, máx) de la dosis acumulada de prednisona en la semana 52 fue de 2775 mg (450, 22180) en el grupo de pacientes con Ruxience en comparación con 4005 mg (900, 19920) en el grupo de pacientes con MMF (p = 0,0005).

Brote de enfermedad
El número total de brotes de enfermedad en pacientes tratados con Ruxience fue significativamente menor en comparación con MMF (6 frente a 44, p<0,0001) y hubo menos pacientes que tuvieron al menos un brote de enfermedad (8,1% frente a 41,3%).

Evaluaciones de laboratorio
En la semana 52, un total de 20/63 (31,7%) (19 inducidos por el tratamiento y 1 aumentado por el tratamiento) pacientes con PV tratados con Ruxience dieron positivo en ADA. No hubo impacto negativo aparente de la presencia de ADA en la seguridad o eficacia del Estudio 2 de PV.

Propiedades farmacocinéticas

Linfoma no-Hodgkin en adultos

Sobre un análisis farmacocinético poblacional en 298 pacientes con LNH que recibieron infusiones únicas o múltiples de Ruxience bien solo o bien en combinación con terapia CHOP (el intervalo de dosis administradas de Ruxience fue de 100 a 500 mg/m^2), los parámetros poblacionales típicos de aclaramiento no específico (Cl_1), aclaramiento específico (Cl_2) a los que probablemente contribuyeron las células B o la carga tumoral, y el volumen de distribución en el compartimento central (V_1) se estimaron en 0,14 L/día, 0,59 L/día y 2,7 L, respectivamente. La mediana de la semivida de eliminación terminal estimada de Ruxience 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 Cl_2 de Ruxience en los datos de 161 pacientes que recibieron 375 mg/m^2 en forma de una infusión intravenosa semanal durante 4 semanas. Los pacientes con mayores recuentos de células CD-19 positivas o lesiones tumorales tuvieron un Cl_2 más alto. Sin embargo, seguía existiendo una gran variabilidad interindividual para el Cl_2 después de corregirlo según los recuentos de células CD19-positivas y el tamaño de la lesión tumoral. El V_1 varió en función del área de la superficie corporal (ASC) y la terapia CHOP. Esta variabilidad en el V_1 (27,1% y 19,0%), a la que contribuyeron el rango de la variable superficie corporal (1,53 a 2,32 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 Ruxience. Este análisis indica que no es de esperar que el ajuste de la dosis de Ruxience en función de cualquiera de las covariables estudiadas conduzca a una reducción significativa en su variabilidad farmacocinética.

La administración mediante infusión intravenosa de 4 dosis de 375 mg/m^2 cada una de Ruxience a intervalos semanales, a 203 pacientes con LNH que recibían por primera vez Ruxience dio lugar a una $C_{máx}$ media tras la cuarta infusión 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/m^2 cada una de Ruxience en infusión intravenosa a intervalos semanales a 37 pacientes con LNH, la media de la $C_{máx}$ aumentó con cada infusión sucesiva, comprendiendo desde una media de 243 µg/mL (intervalo 16 – 582 µg/mL) tras la primera infusión hasta 550 µg/mL (intervalo 171 – 1.177 µg/mL) tras la octava infusión.

El perfil farmacocinético de Ruxience administrado en forma de 6 infusiones de 375 mg/m^2 en combinación con 6 ciclos de quimioterapia CHOP fue similar al observado con Ruxience solo.

Pacientes pediátricos con LDCGB/LB/LLA-B madura/LBL

En el ensayo clínico que estudió LDCGB/LB/LLA-B madura/LBL en pacientes pediátricos, se estudiaron los parámetros farmacocinéticos (FC) en un subconjunto de 35 pacientes de 3 años en adelante. Los parámetros FC fueron comparables entre los dos grupos de edad (≥3 a <12 años vs. ≥12 a <18 años). Después de dos infusiones de Ruxience IV de 375 mg/m^2 en cada uno de los dos ciclos de inducción (ciclo 1 y 2) seguido de una infusión de Ruxience IV de 375 mg/m^2 en cada uno de los ciclos de consolidación (ciclo 3 y 4) la concentración máxima fue mayor después de la cuarta infusión (ciclo 2) con una media geométrica de 347 µg/mL seguido de concentraciones máximas medias geométricas más bajas a partir de entonces (Ciclo 4: 247 µg/mL). Con este régimen de dosis, los niveles mínimos se mantuvieron (medias geométricas: 41,8 µg/mL (dosis previa al ciclo 2; después de 1 ciclo), 67,7 µg/mL (dosis previa al ciclo 3, después de 2 ciclos) y 58,5 µg/mL (dosis previa al ciclo 4, después de 3 ciclos). La vida media de eliminación en pacientes pediátricos de 3 años y mayores fue de 26 días.

Las características farmacocinéticas de Ruxience en pacientes pediátricos con LDCGB/LB/LLA-B madura/LBL fueron similares a las observadas en pacientes adultos con LNH.

No hay datos farmacocinéticos disponibles en el grupo de edad de ≥6 meses a <3 años, sin embargo, la farmacocinética de la población prevista respalda la exposición sistémica comparable (ABC, $C_{mín}$) en este grupo de edad en comparación con ≥3 años (Tabla 17). El tamaño del tumor basal más pequeño se relaciona con una exposición más alta debido a un aclaramiento dependiente del tiempo menor, sin embargo, las exposiciones sistémicas impactadas por diferentes tamaños de tumor permanecen en el rango de exposición que fue eficaz y tenía un perfil de seguridad aceptable.

Tabla 17 Parámetros farmacocinéticos previstos siguiendo el régimen de dosificación de Ruxience en pacientes pediátricos con LDCGB/LB/LLA-B madura/LBL

Grupo de edad	≥6 meses a <3 años	≥3 a <12 años	≥12 a <18 años
$C_{mín}$ (µg/ml)	47,5 (0,01-179)	51,4 (0,00-182)	44,1 (0,00-149)
$ABC_{1\text{-}4\ ciclos}$ (µg*día/ml)	13.501 (278-31070)	11.609 (135-31157)	11.467 (110-27066)

Los resultados se presentan como la mediana (mín – máx); $C_{mín}$ es predosis Ciclo 4.

Leucemia linfática crónica

Ruxience se administró como infusión intravenosa en el primer ciclo con una dosis de 375 mg/m^2 aumentando hasta 500 mg/m^2 cada ciclo, durante 5 ciclos en combinación con fludarabina y ciclofosfamida en pacientes con LLC. El resultado de $C_{máx}$ (N=15) fue 408 µg/mL (rango, 97 – 764 µg/mL) después de la quinta infusión de 500 mg/m^2 y el resultado de semivida fue 32 días (rango, 14-62 días).

Artritis reumatoide

Después de administrar dos dosis de 1000 mg de Ruxience como infusión 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 proporcional a la dosis dentro del limitado rango de dosis estudiado. La media de $C_{máx}$ en suero del Rituximab después de la primera infusión 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 infusión, la media de $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ fue del 16 al 19% mayor después de la segunda infusión comparándolo con la primera infusión 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 $C_{máx}$ en suero del Rituximab después de la primera infusión 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 infusión la $C_{máx}$ 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 infusión, 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 a la media de la $C_{máx}$ plasmática 369 µg/mL y de la semivida de eliminación terminal de 19,2 días.

Granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica

Población adulta

Con base en el análisis farmacocinético poblacional de los datos en los 97 pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica que recibieron 375 mg/m^2 de Ruxience 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 ($C_{máx}$), la concentración mínima en el día 180 (C180) y el área acumulada bajo la curva durante 180 días (ABC180) fueron (mediana [rango]) 372,6 (252,3- 533,5) µg/mL, 2,1 (0-29,3) µg/mL y 10302 (3653-21874) µg/mL*días, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos de Rituximab en pacientes adultos con GPA y PAM parecen similares a los observados en pacientes con artritis reumatoide.

Población 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 Ruxience 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 Ruxience fueron 0,221 L/día (rango, 0,0996 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 ($C_{máx}$), la concentración mínima en el día 180 (C180) y el área acumulada bajo la curva durante 180 días (ABC180) fueron (mediana [rango]) 382,8 (270,6-513,6) µg/mL, 0,9 (0-17,7) µg/mL y 9787 (4838-20446) µg/mL*día, respectivamente. Los parámetros FC de Ruxience en pacientes pediátricos con GPA o PAM fueron similares a aquellos en adultos con GPA o PAM, una vez que se tiene en cuenta el efecto del área de superficie corporal en los parámetros de aclaramiento y volumen de distribución.

Pénfigo vulgar

Los parámetros farmacocinéticos en pacientes adultos con PV que reciben rituximab 1000 mg en los días 1, 15, 168 y 182 se resumen en la Tabla 18.

Tabla 18 Farmacocinética poblacional en pacientes adultos con PV del Estudio 2 de PV

Parámetro	**Ciclo de infusión**	
	1er ciclo de 1000 mg Día 1 y Día 15 N = 67	2º ciclo de 1000 mg Día 168 y Día 182 N = 67
Semivida de eliminación terminal (días) Mediana (Rango)	21,0 (9,3-36,2)	26,5 (16,4-42,8)
Aclaramiento (l/día) Media (Rango)	391 (159-1510)	247 (128-454)
Volumen Central de Distribución (l) Media (Rango)	3,52 (2,48-5,22)	3,52 (2,48-5,22)

Después de las dos primeras administraciones de Ruxience (en los días 1 y 15, correspondientes al ciclo 1), los parámetros farmacocinéticos de Ruxience en pacientes con PV fueron similares a los de pacientes con GPA/PAM y pacientes con AR. Tras las dos últimas administraciones (en los días 168 y 182, correspondientes al ciclo 2), el aclaramiento de Ruxience disminuyó mientras que el volumen central de distribución se mantuvo sin cambios.

Datos preclínicos 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 cinomolgos 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 cinomolgos 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 dependiente de la dosis 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 cinomolgos no se observó efecto dañino en los órganos reproductores en hombres o mujeres.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ruxience se debe administrar bajo la estrecha supervisión de un profesional sanitario con experiencia, y en un entorno que disponga de forma inmediata de un equipo completo de reanimación (ver la sección *ADVERTENCIAS*).

Profilaxis y premedicación

Siempre se debe administrar premedicación consistente en un antipirético y un antihistamínico, por ejemplo, paracetamol, y difenhidramina, antes de cada administración de Ruxience.

En pacientes adultos con Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si Ruxience no se va a administrar en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides.

En pacientes pediátricos con linfoma no-Hodgkin, se debe administrar premedicación con paracetamol y antihistamínico H1 (= difenhidramina o equivalente) de 30 a 60 minutos antes del inicio de la infusión de Ruxience. Además, la prednisona se debe administrar como se indica en la Tabla 19.

Con el fin de reducir el riesgo de síndrome de lisis tumoral en pacientes con LLC, se recomienda profilaxis con una hidratación adecuada y administración de uricostáticos, comenzando 48 horas antes del inicio del tratamiento. Para los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos es >25 x 10^9/L se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona por vía intravenosa poco antes de la infusión con Ruxience para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas por infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

En pacientes con artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis (Wegener) o con poliangeítis microscópica en remisión o pénfigo vulgar, se debe administrar premedicación con 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de cada infusión de Ruxience para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión (RRPs).

En pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis (Wegener) o con poliangeítis microscópica antes de la primera infusión de Ruxience, se recomienda administrar metilprednisolona por vía intravenosa de 1 a 3 días, a una dosis de 1000 mg al día (la última dosis de metilprednisolona se puede administrar el mismo día que la primera infusión de Ruxience). Esto se debe continuar con prednisona por vía oral a una dosis de 1 mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, y reducir la dosis tan rápido como sea posible, basándose en la necesidad clínica) durante y después del ciclo de inducción de 4 semanas del tratamiento con Ruxience.

Se recomienda profilaxis para neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) en pacientes adultos con GPA/PAM o PV durante y después del tratamiento con Ruxience según las pautas de práctica clínica local.

Población pediátrica
En pacientes pediátricos con GPA o PAM, antes de la primera infusión intravenosa de Ruxience IV, se debe administrar metilprednisolona por vía intravenosa durante tres dosis diarias de 30 mg/kg/día (que no excedan 1 g/día) para tratar los síntomas severos de vasculitis. Se pueden administrar hasta tres dosis diarias adicionales de 30 mg/kg de metilprednisolona IV antes de la primera infusión de Ruxience.

Después de completar la administración de metilprednisolona IV, los pacientes deben recibir prednisona oral 1 mg/kg/día (que no exceda de 60 mg/día) y que será disminuida lo más rápidamente posible según la necesidad clínica (ver sección Propiedades farmacológicas).

Se recomienda profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) en pacientes pediátricos con GPA o PAM durante y después del tratamiento con Ruxience, según corresponda.

Posología

Es importante comprobar los prospectos del medicamento para asegurar que se administra al paciente la formulación adecuada (formulación intravenosa o subcutánea), como se haya prescrito.

Linfoma no-Hodgkin

Linfoma no-Hodgkin folicular

Terapia combinada
Para el tratamiento de inducción en pacientes con linfoma folicular en recidiva o refractario o que no hayan sido previamente tratados, la posología recomendada de Ruxience en combinación con quimioterapia para inducción es de 375 mg/m^2 de superficie corporal por ciclo, hasta 8 ciclos.

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

Terapia de mantenimiento
- Linfoma folicular previamente no tratado

La posología recomendada de Ruxience, 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: 375 mg/m^2 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 (12 infusiones en total).

- Linfoma folicular en recaída o refractario

La posología recomendada de Ruxience, cuando se utiliza para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que están en recidiva o son refractarios, que han respondido a la terapia de inducción es: 375 mg/m^2 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 (8 infusiones en total).

Monoterapia
- *Linfoma* folicular *en recaída o refractario*

La posología recomendada de Ruxience 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: 375 mg/m^2 de superficie corporal administrada en forma de infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

La posología recomendada para repetir el tratamiento con Ruxience en monoterapia en pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular en recidiva o refractario que ya habían respondido a un tratamiento previo con Ruxience en monoterapia es: 375 mg/m^2 de superficie corporal administrada en forma de infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas (ver la sección *Propiedades farmacodinámicas*).

Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes en adultos

Ruxience debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375 mg/m^2 de superficie corporal el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante 8 ciclos, tras la infusión intravenosa del componente glucocorticoide de CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Ruxience con otras quimioterapias en el linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes.

Ajustes de dosis durante el tratamiento

No están recomendadas las reducciones de dosis de Ruxience. Cuando Ruxience se administre en combinación con quimioterapia, se deben aplicar las reducciones de dosis estándar a la quimioterapia.

Leucemia linfática crónica

La dosis recomendada de Ruxience en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente, o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es 375 mg/m^2 de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m^2 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 infusión de Ruxience.

Artritis reumatoide

Cada ciclo de Ruxience se compone de dos infusiones intravenosas de 1000 mg. La dosis recomendada de Ruxience es de 1000 mg en infusión intravenosa, seguida, dos semanas más tarde, de una segunda infusión 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.

Granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica

Inducción de la remisión en adultos
La dosis recomendada de Ruxience para el tratamiento para la inducción de la remisión de granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica en pacientes adultos con GPA y PAM es de 375 mg/m^2 de superficie corporal, administrada en forma de infusión intravenosa una vez por semana durante 4 semanas (cuatro infusiones en total).

Tratamiento de mantenimiento en adultos
Tras la inducción de la remisión con Ruxience, el tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con GPA y PAM no debe iniciarse antes de las 16 semanas tras la última infusión de Ruxience.

Después de la inducción de la remisión con otros inmunosupresores de elección, el tratamiento de mantenimiento con Ruxience se debe empezar durante las 4 semanas siguientes a la remisión de la enfermedad.

Ruxience se debe administrar en dos infusiones IV de 500 mg separadas por un periodo de dos semanas, seguidas posteriormente de una infusión IV de 500 mg cada 6 meses. Los pacientes deben recibir Ruxience durante al menos 24 meses tras alcanzar la remisión (ausencia de signos y síntomas clínicos). Para los pacientes que puedan tener un mayor riesgo de recaída, los médicos deben considerar una terapia de mantenimiento con Ruxience más prolongada, hasta 5 años.

Pénfigo vulgar

La dosis recomendada de Ruxience para el tratamiento de pénfigo vulgar es de 1000 mg administrada en forma de infusión IV seguida, dos semanas más tarde, de una segunda infusión intravenosa de 1000 mg en combinación con un ciclo gradual de glucocorticoides.

Terapia de mantenimiento
Se debe administrar en mantenimiento una infusión de 500 mg IV en los meses 12 y 18 y después cada 6

meses si fuera necesario, basándose en la evaluación clínica.

Terapia de rescate
En el caso de una recaída durante el tratamiento con Ruxience, el paciente puede recibir 1000 mg de Ruxience IV. El médico debe considerar también reanudar o aumentar la dosis de glucocorticoides del paciente basándose en la evaluación clínica.

Debe transcurrir un periodo de 16 semanas entre las administraciones posteriores.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Linfoma no-Hodgkin

En pacientes pediátricos de ≥ 6 meses a < 18 años de edad con LDCGB CD20 positivo/LB/LLA-B madura/LBL en estadio avanzado no tratado previamente, Ruxience se debe usar en combinación con quimioterapia sistémica según Lymphome Malin B (LMB) (ver Tablas 19 y 20). La dosis recomendada de Ruxience es 375 mg/m^2 de superficie corporal, administrada por infusión IV. No se requieren ajustes de dosis de Ruxience, excepto por superficie corporal.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Ruxience en pacientes pediátricos ≥6 meses a <18 años en indicaciones distintas al estadio avanzado no tratado previamente de LDCGB CD20 positivo/LB/LLA-B madura/LBL. Se dispone de datos limitados para pacientes menores de 3 años. Consulte la sección Propiedades farmacológicas para más información.

Ruxience no debe utilizarse en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta <6 meses de edad con linfoma difuso de células B grandes CD20 positivo (ver Propiedades farmacológicas).

Tabla 19 Posología de la administración de Ruxience para pacientes pediátricos con linfoma no-Hodgkin

Ciclo	**Día de tratamiento**	**Detalles de administración**
Prefase (COP)	No administrar Ruxience	-
Ciclo de inducción 1 (COPDAM1)	Día -2 (correspondiente al día 6 de la prefase) 1ª infusión de Ruxience	Durante el 1er ciclo de inducción, administrar prednisona como parte del ciclo de quimioterapia y se debe administrar antes de Ruxience.
	Día 1 2ª infusión de Ruxience	Administrar Ruxience 48 horas después de la primera infusión de Ruxience.
Ciclo de inducción 2 (COPDAM2)	Día -2 3ª infusión de Ruxience	En el 2º ciclo de inducción, no se administra prednisona en el momento de la administración de Ruxience.
	Día 1 4ª infusión de Ruxience	Administrar Ruxience 48 horas después de la tercera infusión de Ruxience.
Ciclo de consolidación 1 (CYM/CYVE)	Día 1 5ª infusión de Ruxience	No se administra prednisona en el momento de la administración de Ruxience.
Ciclo de consolidación 2 (CYM/CYVE)	Día 1 6ª infusión de Ruxience	No se administra prednisona en el momento de la administración de Ruxience.
Ciclo de mantenimiento 1 (M1)	Día 25 a 28 del ciclo de consolidación 2 (CYVE) No administrar Ruxience	Comienza cuando los recuentos periféricos se han recuperado del curso de consolidación 2 (CYVE) con RAN >1,0 x 10^9/L y plaquetas >100 x 10^9/L

Ciclo	Día de tratamiento	Detalles de administración
Ciclo de mantenimiento 2 (M2)	Día 28 del ciclo de mantenimiento 1 (M1) No administrar Ruxience	-
RAN = recuento absoluto de neutrófilos; COP = ciclofosfamida, vincristina, prednisona; COPDAM = ciclofosfamida, vincristina, prednisolona, doxorrubicina, metotrexato; CYM = citarabina, metotrexato; CYVE = citarabina, etopósido VP16		

Tabla 20 Plan de tratamiento para pacientes pediátricos con linfoma no-Hodgkin: Terapia concomitante con Ruxience

Plan de tratamiento	Estadio del paciente	Detalles de administración
Grupo B	Estadio III con niveles altos de LDH (>N x 2), Estadio IV negativo en SNC	Prefase seguida de 4 ciclos: 2 ciclos de inducción (COPADM) con HDMTX 3 g/m^2 y 2 ciclos de consolidación (CYM)
Grupo C	Grupo C1: LLA-B negativo en SNC, Estadio IV y LLA-B positivo en SNC y negativo en LCR	Prefase seguida de 6 ciclos: 2 ciclos de inducción (COPADM) con HDMTX 8 g/m^2, 2 ciclos de consolidación (CYVE) y 2 ciclos de mantenimiento (M1 y M2)
	Grupo C3: LLA-B positivo en LCR, Estadio IV positivo en LCR	
Los ciclos consecutivos se deben administrar tan pronto como la recuperación del recuento sanguíneo y la condición del paciente lo permitan, excepto los ciclos de mantenimiento que se administran a intervalos de 28 días.		
LLA-B = Leucemia de Burkitt (Leucemia aguda de células B maduras); LCR = Líquido cefalorraquídeo; SNC = Sistema Nervioso Central; HDMTX = Altas dosis de metrotexato; LDH = lactato deshidrogenasa		

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

Inducción de remisión

La dosis recomendada de Ruxience para la inducción de la remisión de pacientes pediátricos con GPA o PAM activas graves es de 375 mg/m^2 de superficie corporal, administrada como infusión intravenosa una vez por semana durante 4 semanas.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Ruxience en pacientes pediátricos (≥2 a <18 años) en otras indicaciones que no sean GPA o PAM, activas y graves.
Ruxience no debe utilizarse en pacientes pediátricos menores de 2 años con GPA o con PAM, activas y graves ya que existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria inadecuada frente a las vacunas infantiles contra enfermedades prevenibles comunes mediante vacunación infantil (por ejemplo, sarampión, paperas, rubéola y poliomielitis) (ver sección *Propiedades farmacológicas*).

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

Forma de administración:

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

Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas (ver sección *ADVERTENCIAS*). Se debe interrumpir inmediatamente la infusión 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 infusión 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 infusión se puede reiniciar inicialmente como máximo a la mitad de la velocidad

de la infusión 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 infusión (RRP) de grado leve o moderado (sección *REACCIONES ADVERSAS*) se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de infusión. La velocidad de infusión se puede incrementar cuando mejoren los síntomas.

Primera infusión

La velocidad inicial recomendada de la infusión 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.

Infusiones posteriores

Todas las indicaciones

Las infusiones posteriores de Ruxience 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.

Pacientes pediátricos: linfoma no-Hodgkin

Primera infusión

La velocidad inicial recomendada para la infusión es de 0,5 mg/kg/h (máximo 50 mg/h); se puede aumentar en 0,5 mg/kg/h cada 30 minutos si no se observa hipersensibilidad o reacciones relacionadas con la infusión, hasta un máximo de 400 mg/h.

Infusiones posteriores

Las dosis posteriores de Ruxience se pueden administrar a una velocidad inicial de 1 mg/kg/h (máximo 50 mg/h); se puede aumentar en 1 mg/kg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.

Sólo en Artritis Reumatoide

Posología en infusiones posteriores alternativas más rápidas:

Si los pacientes no experimentan una reacción adversa grave a la infusión con la primera o posteriores infusiones de una dosis de Ruxience de 1000 mg administrada durante los tiempos estándar de infusión, se puede administrar una infusión más rápida en la segunda o posteriores infusiones usando la misma concentración que en infusiones anteriores (4 mg/mL en un volumen de 250 mL). Iniciar a una velocidad de 250 mg/h durante los primeros 30 minutos y después 600 mg/h durante los siguientes 90 minutos. Si se tolera la infusión más rápida, este mismo régimen se puede utilizar cuando se administren infusiones posteriores.

En pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, incluyendo arritmias, o reacciones graves a la infusión previas a cualquier terapia biológica anterior o a Rituximab, no se debe administrar la infusión más rápida.

Instrucciones para la preparación y administración

Ruxience se suministra en frascos ampolla en monodosis, apirógenos, estériles, sin conservantes.

Utilice una aguja y una jeringa estéril para preparar Ruxience. Extraer bajo condiciones asépticas la cantidad necesaria de Ruxience, y diluirla dentro de una bolsa de infusión que contenga una solución acuosa estéril y libre de pirógenos de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9%) solución para inyección o de D-Glucosa al 5% en solución acuosa, hasta una concentración calculada de Rituximab de 1 a 4 mg/mL. Para mezclar la solución, invertir suavemente la bolsa para evitar que se forme espuma. Se debe tener precaución para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. El medicamento no contiene ningún conservante antimicrobiano ni agentes bacteriostáticos, por lo que se deben mantener las técnicas asépticas. Antes de

la administración, los medicamentos parenterales se deben siempre inspeccionar visualmente por si contienen partículas o presentan alteraciones del color.

Incompatibilidades

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

CONTRAINDICACIONES

Contraindicaciones para el uso en Linfoma no-Hodgkin y Leucemia linfática crónica

Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *COMPOSICIÓN*. Infecciones graves y activas (ver la sección ADVERTENCIAS). Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Contraindicaciones para el uso en artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis, poliangeítis microscópica y pénfigo vulgar.

Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *COMPOSICIÓN*. Infecciones graves, activas (ver la sección *ADVERTENCIAS*). Pacientes en un estado inmunocomprometido grave. Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas (ver la sección *ADVERTENCIAS* sobre otros trastornos cardiovasculares).

ADVERTENCIAS

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe consignarse (o indicarse) claramente el nombre y número de lote del medicamento administrado en la historia clínica del paciente.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

Se han notificado casos muy raros de muerte por LMP tras el uso de Ruxience. 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 Ruxience 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 (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 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 Ruxience 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 Ruxience pueden llevar a una estabilización similar o a una mejoría del desenlace clínico.

Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica

Reacciones relacionadas con la infusión

Ruxience está asociado con reacciones relacionadas con la infusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas puede ser clínicamente indistinguible de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

Este conjunto de reacciones descritas a continuación incluye el síndrome de liberación de citoquinas, el síndrome lisis tumoral y reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad.

Se han notificado casos de reacciones relacionadas con la infusión graves, con resultado de muerte, durante el uso postcomercialización de la formulación de Ruxience intravenoso, con un inicio entre los 30 minutos y 2 horas después del comienzo de la primera infusión de Ruxience 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 (ver la sección *REACCIONES ADVERSAS*).

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 infusión. 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 (ver la sección *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*) se debe interrumpir la infusión 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.

Los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25 \times 10^9$/L) como los pacientes con leucemia linfática crónica (LLC), que pueden tener un riesgo mayor de desarrollar un síndrome de liberación de citoquinas especialmente grave, se deben tratar, extremando las precauciones. Estos pacientes se deben monitorizar muy estrechamente durante la primera infusión. En estos pacientes se debe considerar reducir la velocidad de la primera infusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días durante el primer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aún $>25 \times 10^9$/L.

En el 77% de los pacientes tratados con Ruxience se han observado todo tipo de reacciones adversas relacionadas con la infusión (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10% de los pacientes) (ver la sección *REACCIONES ADVERSAS)*. Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la infusión de Ruxience 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 infusión. 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 Ruxience. 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 administración de Ruxience, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha infusión.

Trastornos cardíacos
Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardíacas tales como *flutter* y fibrilación auricular, fallo cardíaco y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Ruxience. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con historial de enfermedad cardíaca y/o cardiotoxicidad asociada a la quimioterapia.

Toxicidad hematológica
Aunque Ruxience en monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos <1,5 x 10^9/L y/o plaquetas <75 x 10^9/L, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. Ruxience 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 Ruxience.

Infecciones
Durante el tratamiento con Ruxience pueden producirse infecciones graves e incluso mortales (ver la sección *REACCIONES ADVERSAS*). Ruxience no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas, (p. ej., tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas, ver la sección *CONTRAINDICACIONES*).

El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de Ruxience en pacientes con historial de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones (ver la sección *REACCIONES ADVERSAS*).

Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con Ruxience 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 recidiva o refractarios, sugiere que el tratamiento con Ruxience puede empeorar el resultado de una infección primaria por hepatitis B. En todos los pacientes se debe llevar a cabo la detección del virus de la Hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento con Ruxience. Al menos debe incluir HBsAg y HBcAc. Esto puede ser complementado con otros marcadores apropiados de acuerdo con las guías locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con Ruxience. 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 leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), durante el uso postcomercialización de Ruxience en LNH y LLC (ver la sección *REACCIONES ADVERSAS*). La mayoría de los pacientes habían recibido Ruxience en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Se han informado casos de meningoencefalitis enteroviral que incluyen muertes después del uso de rituximab.

Pruebas serológicas falsas negativas de infecciones
Debido al riesgo de pruebas serológicas falsas negativas de infecciones, se deben considerar herramientas de diagnóstico alternativas en caso de pacientes que presenten síntomas indicativos de enfermedad infecciosa rara, por ejemplo, Virus del Nilo Occidental y neuroborreliosis.

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 Ruxience, por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos. Los pacientes tratados con Ruxience pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta pueden ser menores. En un estudio no aleatorizado de pacientes adultos con LNH de bajo grado con recidivas, que recibieron Ruxience 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. 76% cuando se determinó un incremento mayor de 2 veces 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 el promedio de los títulos de anticuerpos antes del tratamiento frente a antígenos como *Streptococcus pneumoniae*, gripe A, paperas, rubéola, y varicela, se mantuvieron hasta al menos 6 meses después del tratamiento con Ruxience.

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 (ver la sección *REACCIONES ADVERSAS*). En caso de que aparezcan tales reacciones con una sospecha de relación con Ruxience, el tratamiento debe suspenderse permanentemente.

Población pediátrica
Se dispone solo de datos limitados para pacientes menores de 3 años. Para más información consulte la sección Propiedades Farmacodinámicas.

<u>Artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis, poliangeítis microscópica y pénfigo vulgar.</u>

Población con artritis reumatoide sin tratamiento previo con Metotrexato (naïve)
El uso de Ruxience 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 infusión
El uso de Ruxience se asocia con reacciones relacionadas con la infusión (RRP) que pueden estar mediadas por la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos.

Se han notificado durante la comercialización de Ruxience RRP graves con resultado de muerte en pacientes con artritis reumatoide. La mayoría de los eventos relacionados con la infusión notificados en los ensayos clínicos fueron de leves a moderados en cuanto a gravedad, en artritis reumatoide. Los síntomas más frecuentes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de garganta, enrojecimiento, erupciones, urticaria, hipertensión y fiebre. En general, el porcentaje de pacientes que experimenta alguna reacción a la infusión es más alto después de la primera infusión que tras la segunda en cualquier ciclo de tratamiento. La incidencia de RRP disminuye con las sucesivas infusiones (ver la sección *REACCIONES ADVERSAS*). Las reacciones notificadas revirtieron, por lo general, tras disminuir la velocidad de infusión de Ruxience o suspender la infusión y administrar un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, una solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Los pacientes con afecciones cardíacas preexistentes y que han tenido una reacción cardiopulmonar adversa previa se deben vigilar estrechamente. Dependiendo de la gravedad de la RRP y de las intervenciones necesarias se suspenderá el tratamiento con Ruxience de forma temporal o permanente. En la mayoría de los casos, la infusión 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 Ruxience.

No existen datos sobre la seguridad de Ruxience 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 Ruxience su exacerbación sintomática, resultando en angina de pecho, así como fibrilación auricular y *flutter*. Por lo tanto, si el paciente refiere antecedentes de cardiopatía, y en los que han experimentado previamente reacciones adversas cardiopulmonares, se sopesará el riesgo de complicaciones cardiovasculares derivadas de las reacciones a la infusión antes de administrar Ruxience y se monitorizará rigurosamente a los pacientes durante el tratamiento. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión de Ruxience, se evaluará la necesidad de interrumpir temporalmente cualquier medicación antihipertensiva 12 horas antes de la infusión de Ruxience.

Las RRPs en pacientes con granulomatosis con poliangeítis, poliangeítis microscópica y pénfigo vulgar

fueron consistentes con las observadas en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide y en el entorno posterior a la comercialización (ver la sección *REACCIONES ADVERSAS*).

Trastornos cardíacos
En pacientes tratados con Ruxience han ocurrido casos de angina de pecho, arritmias cardíacas, así como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio. Por tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca deben ser estrechamente vigilados (ver más arriba reacciones relacionadas con la infusión).

Infecciones
Basado en el mecanismo de acción de Ruxience y en el conocimiento de que las células B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmune normal, los pacientes tratados con Ruxience pueden tener un mayor riesgo de infección (ver la sección *Propiedades farmacodinámicas*). Se han producido infecciones graves, incluyendo casos mortales (ver la sección *REACCIONES ADVERSAS*), durante el tratamiento con Ruxience. No debe administrarse Ruxience a pacientes con una infección activa grave (p. ej., tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas, ver sección *CONTRAINDICACIONES*) ni a aquéllos con inmunodeficiencia grave (p. ej., a los que tengan niveles de CD4 o CD8 muy bajos). Los médicos extremarán la prudencia antes de administrar Ruxience a pacientes que refieran antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con patologías subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves p. ej., hipogammaglobulinemia (ver la sección *REACCIONES ADVERSAS*). Se recomienda que los niveles de inmunoglobulina se determinen antes de iniciar el tratamiento con Ruxience.

Se evaluará de inmediato y se tratará convenientemente a todo paciente que manifieste signos y síntomas de infección después del tratamiento con Ruxience. Antes de administrar los ciclos siguientes del tratamiento con Ruxience, en estos pacientes debe ser reevaluado el riesgo potencial de infecciones.

Se han notificado casos muy raros de muerte por leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) tras el uso de Ruxience para el tratamiento de artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes incluyendo Lupus Eritematosos Sistémico (LES) y vasculitis.

Se han informado casos de meningoencefalitis enteroviral que incluyen muertes después del uso de rituximab.

Pruebas serológicas falsas negativas de infecciones
Debido al riesgo de pruebas serológicas falsas negativas de infecciones, se deben considerar herramientas de diagnóstico alternativas en caso de pacientes que presenten síntomas indicativos de enfermedad infecciosa rara, por ejemplo, Virus del Nilo Occidental y neuroborreliosis.

Infecciones por Hepatitis B
En pacientes en tratamiento con Ruxience para artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, con resultado mortal.

En todos los pacientes se debe llevar a cabo la detección del virus de la Hepatitis B (VHB) antes de comenzar el tratamiento con Ruxience. Al menos debe incluir HBsAg y HbcAc. Esto puede ser complementado con otros marcadores apropiados de acuerdo con las guías locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con Ruxience. 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.

Neutropenia tardía
Se deben medir los neutrófilos en sangre antes de cada ciclo con Ruxience y regularmente hasta 6 meses tras la finalización del tratamiento, y si hay signos o síntomas de infección (ver la sección *REACCIONES ADVERSAS*).

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 (ver la sección *REACCIONES ADVERSAS*). En caso de que aparezcan tales reacciones, con una sospecha de relación con Ruxience, el tratamiento debe suspenderse permanentemente.

Inmunizaciones
Los médicos deben examinar el estado de vacunación de los pacientes y los pacientes deben seguir las pautas actuales de vacunación antes del tratamiento con Ruxience. La vacunación debe haberse completado al menos cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento con Ruxience.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Ruxience. Por lo tanto, no está recomendada la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Ruxience o mientras haya depleción de células B periféricas.

Los pacientes tratados con Ruxience 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 Ruxience 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 Ruxience. Si se requiriese vacunación con virus inactivados durante el tratamiento con Ruxience, esta vacunación debe haberse completado como mínimo cuatro semanas antes de comenzar el siguiente ciclo de tratamiento con Ruxience.

En la experiencia global del tratamiento repetido con Ruxience en artritis reumatoide durante un año, los porcentajes de pacientes con títulos de anticuerpos positivos frente *S. pneumoniae*, gripe, paperas, rubéola, varicela y toxoide tetánico fueron generalmente similares a los porcentajes en el estado basal.

Uso concomitante/secuencial con otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) en artritis reumatoide
No está recomendado el uso concomitante de Ruxience y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de artritis reumatoide.

Existen datos limitados en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FARMEs (incluidos los inhibidores del TNF y otros biológicos tras la terapia con Ruxience (ver sección *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Los datos disponibles indican que la incidencia de infección clínicamente relevante no cambia cuando estas terapias se utilizan en pacientes previamente tratados con Ruxience, sin embargo los pacientes deben de ser estrechamente monitorizados para ver signos de infección si se utilizan agentes biológicos y/o FARMEs después del tratamiento con Ruxience.

Neoplasias malignas
Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, los datos existentes no sugieren un aumento del riesgo de neoplasias malignas para rituximab utilizado en indicaciones autoinmunes más allá del riesgo de malignidad ya asociado con la condición autoinmune subyacente.

PRECAUCIONES
Excipientes: Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

En pacientes con LLC la administración concomitante de Ruxience 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 Ruxience.

La coadministración con metotrexato no modifica la farmacocinética de Ruxience en los pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos antimurinos (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 FARME biológico después de Ruxience. Durante el tratamiento con Ruxience, 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 FARME biológico.

Fertilidad, embarazo y lactancia

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 Ruxience.

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 Ruxience en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas, sin embargo, se ha notificado depleción transitoria de células B y linfopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a Ruxience durante el embarazo. Se han observado efectos similares en los estudios realizados en animales (ver la sección *Datos preclínicos sobre seguridad*). Por estos motivos Ruxience no debe administrarse a una mujer embarazada a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

Lactancia
Los datos limitados sobre la excreción de rituximab en la leche materna sugieren una concentración muy baja de rituximab en la leche (dosis infantil relativa inferior al 0,4%). Pocos casos de seguimiento de lactantes amamantados describen un crecimiento y desarrollo normal hasta los 2 años. Sin embargo, dado que estos datos son limitados y se desconocen los resultados a largo plazo de los lactantes amamantados, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con rituximab y de manera óptima, durante los 6 meses posteriores al tratamiento con rituximab.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de Ruxience 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 Ruxience sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sería nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica en adultos

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de Ruxience en linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios postcomercialización. Estos pacientes fueron tratados con Ruxience 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 Ruxience, las reacciones adversas (RAMs) observadas con mayor frecuencia fueron las RRP y en la mayoría de los pacientes ocurrieron durante la primera infusión. La incidencia de

los síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las posteriores infusiones y fue menor del 1% después de ocho dosis de Ruxience.

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 LLC el 30-50% de los pacientes

Las reacciones adversas graves, notificadas u observadas con mayor frecuencia fueron:

- RRP (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral), ver la sección *ADVERTENCIAS*.
- Infecciones, ver la sección *ADVERTENCIAS*.
- Acontecimientos cardiovasculares, ver la sección *ADVERTENCIAS*.

Otras RAMs graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP (ver la sección *ADVERTENCIAS*).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 21 están incluidas las frecuencias de las RAMs notificadas con Ruxience tanto solo 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 (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10000 a <1/1000) y muy raras (<1/10000) y no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las RAMs identificadas solo durante los estudios de postcomercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como “frecuencia no conocida”.

Tabla 21 Resumen de las RAMs notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con Ruxience en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de postcomercialización

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	infecciones bacterianas, infecciones virales, +bronquitis	sepsis, +neumonía, +infección febril, +herpes zóster, +infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida +bronquitis aguda, +sinusitis, hepatitis B[1]		infecciones virales graves[2] *Pneumocystis jirovecii*	LMP	Meningoencefalitis enteroviral[2 y 3]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	neutropenia, leucopenia, +neutropenia febril, +trombocitopenia	anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		aumento transitorio en los niveles séricos de IgM[4]	neutropenia tardía[4],
Trastornos del sistema inmunológico	reacciones relacionadas con la infusión[5], angioedema	hipersensibilidad		anafilaxis,	síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas[5], enfermedad del suero	Trombocitopenia grave reversible relacionada con la infusión[5]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
Trastornos psiquiátricos			depresión, nerviosismo			
Trastornos del sistema nervioso		parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigos, ansiedad	disgeusia (alteración del gusto)		neuropatía periférica con parálisis del nervio facial[6]	neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos[6]
Trastornos oculares		trastornos del lagrimeo, conjuntivitis			pérdida grave de visión[6]	
Trastornos del oído y del laberinto		tinnitus, dolor de oído				pérdida de audición[6]
Trastornos cardíacos		+infarto de miocardio[5 y 7], arritmia, +fibrilación auricular, taquicardia, +trastornos cardíacos	+fallo del ventrículo izquierdo, +taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica, bradicardia,	trastornos cardíacos graves[5 y 7]	insuficiencia cardíaca[5 y 7]	,

Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			vasculitis (mayoritaria-mente cutáneas), vasculitis leucocito-clástica	
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo[5], enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis	asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia	afección pulmonar intersticial[8]	insuficiencia respiratoria[5]	infiltración pulmonar
Trastornos gastrointestinales	náusea	vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	aumento abdominal		perforación gastrointestinal[8]	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito, erupción, +alopecia	urticaria, sudación, sudores nocturnos, +trastornos de la piel			reacciones graves de la piel bullosa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)[8]	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor				
Trastornos renales y urinarios					insuficiencia renal[5]	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, escalofrío, astenia, cefalea	dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, +fatiga, +temblores, +insuficiencia multiorgánica[5]	dolor en el lugar de infusión			
Exploraciones complementarias	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 (≥ 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]Observado durante la vigilancia posterior a la comercialización.
[4]Ver también más abajo la sección reacciones adversas hematológicas.
[5]Ver también más abajo la sección reacciones relacionadas con la infusión. Raramente se han notificado casos mortales.
[6]Signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurridos en diferentes tiempos hasta varios meses tras la finalización de la terapia con Ruxience.
[7]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 infusión.
[8]Incluye casos mortales.

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 grupo de Ruxience comparado con el grupo control: toxicidad hematológica, infección con/por neutropénica, infección en el tracto urinario, trastorno sensorial, fiebre.

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la infusión, que en su mayoría se observaron durante la primera infusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/erupción, 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 infusión (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 trastornos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuye considerablemente en las infusiones siguientes y es menor al 1% de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento de Ruxience.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones
Ruxience 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 grupo de Ruxience se notificó una mayor incidencia en las infecciones localizadas de cándida, así como de Herpes zóster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con Ruxience en monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con Ruxience de hasta dos años de duración con el grupo de observación, se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 o 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 Ruxience se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido Ruxience en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)), enterovirus (meningoencefalitis) y el virus de la hepatitis C (ver Advertencias y Precauciones). 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 Ruxience en combinación con quimioterapia citotóxica. En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, 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 Ruxience 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 Ruxience 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 Ruxience de hasta dos 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 grupo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (<1, grado 3/4) y no hubo diferencias entre los grupos del tratamiento.
Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con Ruxience 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 pancitopenia (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 Ruxience y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Estudios en pacientes con LLC no tratados previamente que están en recaída o refractarios, han mostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de $1x10^9$/L entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1x10^9$/L tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de Ruxience y FC. 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 infusión de Ruxience. En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el grupo de R-FC experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al grupo 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 Ruxience en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom 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 adversas cardiovasculares
Durante los ensayos clínicos con Ruxience 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 o 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la infusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardíacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados con Ruxience y el grupo de observación. Los acontecimientos cardíacos 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 Ruxience en comparación con <1% de los pacientes del grupo de observación. En los ensayos que evalúan Ruxience en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas 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 infusión de Ruxience o asociadas a condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad preexistente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otras reacciones cardíacas 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 cardíacos 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 (fase de tratamiento de inducción que consta de R-CHOP para un máximo de 8 ciclos) cuatro pacientes (2%) tratados con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias 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 o 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, por sus siglas en inglés)/Síndrome Leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS, por sus siglas en inglés). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnostico 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 Ruxience 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 Ruxience en combinación con quimioterapia.

Niveles de IgG
En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con Ruxience 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) (<7 g/L) en ambos grupos, tanto en el de observación como en el de Ruxience. 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 Ruxience. La proporción de pacientes con niveles de IgG por debajo de LLN fue aproximadamente del 60% en el grupo de Ruxience durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36% después de 2 años).

En pacientes pediátricos tratados con Ruxience se han observado un número pequeño de casos, espontáneos y en la bibliografía, de hipogammaglobulinemia, en algunos casos grave y que requiere terapia prolongada de reemplazo de inmunoglobulinas. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en pacientes pediátricos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Se han notificado muy raramente casos de Necrólisis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal.

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

Enfermedad voluminosa o Bulky
Existe una mayor incidencia en las RAMs de grado 3/4 en pacientes con enfermedad *Bulky* que en pacientes sin enfermedad *Bulky* (25,6% vs. 15,4%). La incidencia de RAMs de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento
El porcentaje de pacientes que notificaron RAMs, en el retratamiento con ciclos posteriores de Ruxience fue similar al porcentaje de pacientes que notificaron RAMs de cualquier grado y RAMs de grado 3/4 para el tratamiento inicial.

Subpoblación de pacientes – Ruxience 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 de LDCGB/LB/LLA-B madura/LBL pediátrica

Resumen del perfil de seguridad
Se realizó un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto con quimioterapia LMB con o sin rituximab en pacientes pediátricos (edad ≥6 meses a <18 años) con LDCGB CD20 positivo/LB/LLA-B madura/LBL en estadio avanzado no tratados previamente.

Un total de 309 pacientes pediátricos recibieron rituximab y fueron incluidos en la población de análisis de seguridad. Los pacientes pediátricos asignados aleatoriamente al grupo de quimioterapia LMB con rituximab, o incluidos en la parte del estudio de grupo único, recibieron rituximab en una dosis de 375 mg/m^2 de superficie corporal y recibieron un total de seis infusiones IV de rituximab (dos durante cada uno de los dos ciclos de inducción y una durante cada uno de los dos ciclos de consolidación del esquema Lymphome Malin B (LMB). El perfil de seguridad de rituximab en pacientes pediátricos (edad ≥6 meses a

<18 años) con LDCGB CD20 positivo/LB/LLA-B madura/LBL en estadio avanzado no tratados previamente fue generalmente consistente en tipo, naturaleza y gravedad con el perfil de seguridad conocido en pacientes adultos con LNH y LLC. La adición de rituximab a quimioterapia resultó en un mayor riesgo de algunos eventos, incluidas infecciones (incluida la sepsis) en comparación con solo quimioterapia.

Experiencia en artritis reumatoide

Resumen del perfil de seguridad

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

El perfil de seguridad de Ruxience 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 postcomercialización refleja el perfil esperado de reacciones adversas de los ensayos clínicos de Ruxience (ver la sección *ADVERTENCIAS*).

Los pacientes recibieron 2 dosis de 1000 mg de Ruxience, separadas por un intervalo de 2 semanas, además de metotrexato (10-25 mg/semana). Las infusiones de Ruxience se administraron después de la infusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes recibieron también tratamiento con prednisona oral durante 15 días.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas están enumeradas en la Tabla 22. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10000 a <1/1000), muy raras (<1/10000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). 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 Ruxience consistieron en RRP. El total de las incidencias de RRP en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera infusión y disminuyó en las sucesivas infusiones. 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 Ruxience, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (ver la sección *ADVERTENCIAS*) y reacciones tipo enfermedad del suero.

Tabla 22. Resumen de las reacciones adversas al medicamento observadas en pacientes con artritis reumatoide que habían recibido Ruxience en ensayos clínicos o durante los estudios de postcomercialización que recibieron rituximab

Clasificación por órganos y sistemas del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario	bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tiña del pie			LMP, reactivación de la hepatitis B	infección viral grave[1] Meningoencefalitis enteroviral[2]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia[3]		neutropenia tardía[4]	reacción similar a la enfermedad del suero	

Clasificación por órganos y sistemas del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	[5]reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión arterial, náuseas, erupción cutánea, pirexia, prurito, urticaria, irritación de garganta, sofocos, hipotensión arterial, rinitis, rigidez, taquicardia, cansancio, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)		[5]reacciones relacionadas con la infusión (edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxia, reacción anafilactoide)			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hipercolesterolemia				
Trastornos psiquiátricos		depresión, ansiedad				
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	parestesia, migraña, mareos, ciática				
Trastornos cardíacos				angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio	aleteo auricular	
Trastornos gastrointestinales		dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		alopecia			necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson[6]	

Clasificación por órganos y sistemas del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis				
Exploraciones complementarias	niveles de IgM disminuidos[6]	niveles de IgG disminuidos[6]				

1. Consulte también la sección Infecciones, a continuación.
2. Observado durante la vigilancia posterior a la comercialización.
3. La categoría de frecuencia se ha obtenido de los valores de laboratorio recopilados como parte de la monitorización rutinaria de laboratorio en los ensayos clínicos.
4. La categoría de frecuencia se ha obtenido de los datos postcomercialización.
5. Reacciones que aparecen durante o en las 24 horas siguientes a la infusión. Ver también "Reacciones relacionadas con la infusión" a continuación. Las RRP pueden aparecer como resultado de la hipersensibilidad y/o por el mecanismo de acción.
6. Incluye observaciones recopiladas como parte de la monitorización rutinaria de laboratorio.
7. Incluye casos mortales.

Ciclos múltiples
Ciclos múltiples de tratamiento muestran un perfil de RAM similar al observado tras la primera exposición. La incidencia de todas las RAMs tras la primera exposición a Ruxience fue más alta durante los 6 primeros meses y disminuyó posteriormente. Esto se explica porque las reacciones relacionadas con la infusión (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento), la exacerbación de AR y las infecciones, fueron más frecuentes en los primeros seis meses de tratamiento.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la infusión
En los ensayos clínicos, tras la administración de Ruxience, las RAMs más frecuentes fueron las RRP (ver Tabla 22). Entre los 3189 pacientes tratados con Ruxience, 1135 (36%) experimentaron al menos una RRP y 733/3189 (23%) de los pacientes experimentaron una RRP después de la primera infusión de Ruxience. La incidencia de RRP disminuye en las sucesivas infusiones. 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 en los ensayos clínicos. 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 (ver las secciones *POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN* y *ADVERTENCIAS*). Durante la comercialización han sido notificadas RRPs graves con resultado de muerte.

En un ensayo diseñado para evaluar la seguridad de una infusión más rápida de Ruxience en pacientes con artritis reumatoide, a los pacientes con AR activa de moderada a grave que no experimentaron una RRP grave durante o dentro de las 24 horas tras la primera infusión estudiada, se les permitió recibir una infusión intravenosa de dos horas de Ruxience. Los pacientes con antecedentes de reacción grave a la infusión a una terapia biológica para AR fueron excluidos para entrar en el ensayo. La incidencia, tipos y gravedad de RRP fueron consistentes con las observadas históricamente. No se observaron RRP graves.

Infecciones
La incidencia total de infecciones informadas en los ensayos clínicos se aproximó a 94 por 100 paciente-años en los pacientes tratados con Ruxience. 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 IV fueron de 4 por 100 paciente-años La incidencia de infecciones graves no mostró un incremento significativo tras múltiples ciclos con Ruxience. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía) han sido notificadas con la misma incidencia en el grupo de Ruxience comparando con el grupo control.

En el entorno posterior a la comercialización, se informaron infecciones virales graves en pacientes con AR tratados con rituximab.

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva que produjeron la muerte tras el uso de Ruxience para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Estas enfermedades incluyen artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes para las que Ruxience no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis.

En pacientes con linfomas no-Hodgkin que recibieron Ruxience en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B (ver Linfoma no-Hodgkin).
La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificada de forma muy rara en pacientes con AR que recibían Ruxience (ver la sección ADVERTENCIAS).

Reacciones adversas cardiovasculares
Se notificaron reacciones cardíacas graves con una incidencia del 1,3 por 100 paciente años de los pacientes tratados con Ruxience comparado con el 1,3 por 100 paciente años de los pacientes tratados con placebo. La proporción de los pacientes que experimentaron reacciones cardíacas (todos o graves) no aumentó en los ciclos múltiples.

Acontecimientos neurológicos
Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS, por sus siglas en inglés). Los signos y síntomas incluyeron alteraciones visuales, cefalea, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES/RPLS requiere confirmación mediante escáner cerebral. Los casos notificados de PRES/RPLS tenían factores de riesgo reconocidos, incluyendo las enfermedades subyacentes del paciente, hipertensión, terapia de inmunosupresión y/o quimioterapia.

Neutropenia
Se han observado acontecimientos de neutropenia al tratamiento con Ruxience, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de una gravedad leve o moderada. Neutropenia puede ocurrir varios meses después de la administración de Ruxience (ver la sección *ADVERTENCIAS*).

En los ensayos clínicos en las fases controladas con placebo, el 0,94% (13/1.382) de los pacientes tratados con Ruxience y el 0,27% (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave.

Durante la comercialización, han sido notificados en raras ocasiones acontecimientos de neutropenia incluidos graves de comienzo tardío y neutropenias persistentes, algunos de los cuales se asociaron con infecciones mortales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Se han notificado muy raramente casos de Necrólisis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal.

Valores de laboratorio fuera de los parámetros normales
En pacientes con AR que han sido tratados con Ruxience se ha observado hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior normal). No ha aumentado la tasa de infecciones global o de infecciones graves después de desarrollar un descenso en IgG o IgM (ver la sección *ADVERTENCIAS*).

En pacientes pediátricos tratados con Ruxience, se han observado un número pequeño de casos, espontáneos y en la bibliografía, de hipogammaglobulinemia, en algunos casos grave y que requiere terapia prolongada de reemplazo de inmunoglobulinas. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en pacientes pediátricos.

<u>Experiencia en granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica</u>

Inducción de la remisión en adultos (estudio 1 de GPA/PAM)
En el estudio 1 de GPA/PAM con Ruxience (375 mg/m^2, una vez a la semana durante 4 semanas) y glucocorticoides (ver la sección *Propiedades farmacodinámicas*), 99 pacientes adultos fueron tratados para inducción de la remisión de GPA y PAM.

Las RAMs enumeradas en la Tabla 23 fueron todas las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia ≥5% en el grupo tratado con Ruxience y con una mayor frecuencia que el grupo comparador.

Tabla 23. Reacciones Adversas que ocurren a los 6 meses en ≥5% de los pacientes adultos que recibieron rituximab en el Estudio 1 de GPA/PAM (rituximab N=99), con mayor frecuencia que con el grupo comparador o durante la vigilancia posterior a la comercialización

Clasificación por órganos y sistemas del sistema MedDRA Reacciones adversas	**Frecuencia**
Infecciones e infestaciones	
Infecciones urinarias	7%
Bronquitis	5%
Herpes zóster	5%
Nasofaringitis	5%
Infección viral grave[1 y 2]	no conocida
Meningoencefalitis enteroviral[1]	no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Trombocitopenia	7%
Trastornos del sistema inmunológico	
Síndrome de liberación de citoquinas	5%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Hiperpotasemia	5%
Trastornos psiquiátricos	
Insomnio	14%
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos	10%
Temblor	10%
Trastornos vasculares	
Hipertensión	12%
Rubor	5%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	12%
Disnea	11%
Epistaxis	11%
Congestión nasal	6%
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	18%
Dispepsia	6%
Estreñimiento	5%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Acné	7%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Calambres musculares	18%
Artralgia	15%
Dolor de espalda	10%
Debilidad muscular	5%
Dolor musculoesquelético	5%
Dolor en las extremidades	5%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Edema periférico	16%
Exploraciones complementarias	
Hemoglobina disminuida	6%

[1]Observado durante la vigilancia posterior a la comercialización.
[2]Consulte también la sección Infecciones a continuación.

Tratamiento de mantenimiento en adultos (Estudio GPA/PAM Estudio 2)
En el Estudio 2 de GPA/PAM, un total de 57 pacientes adultos con GPA y PAM activos graves en remisión fueron tratados con Ruxience para mantenimiento de la remisión (ver la sección *Propiedades farmacodinámicas*).

Tabla 24. Reacciones adversas que ocurren en ≥5% de los pacientes adultos que recibieron rituximab en el Estudio 2 de GPA/PAM (rituximab N=57), con mayor frecuencia que el grupo comparador o durante la vigilancia posterior a la comercialización.

Clasificación Órgano Sistema Reacciones adversas	rituximab (n=57)
Infecciones e infestaciones	
Bronquitis	14%
Rinitis	5%
Infección viral grave[1 y 2]	no conocida
Meningoencefalitis enteroviral[1]	no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Pirexia	9%
Enfermedades de tipo gripal	5%
Edema periférico	5%
Transtornos gastrointestinales	
Diarrea	7%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Disnea	9%
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Reacciones relacionadas con la Infusión[3]	12%
[1]Observado durante la vigilancia posterior a la comercialización. [2]Consulte también la sección Infecciones a continuación. [3]Se incluyen detalles sobre las reacciones relacionadas con la infusión en "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".	

El perfil de seguridad general fue acorde con el perfil de seguridad ya establecido para Ruxience en indicaciones autoinmunes aprobadas, incluyendo GPA y PAM. En general, el 4% de los pacientes en el grupo de Ruxience experimentaron acontecimientos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento. La mayoría de los acontecimientos adversos en el grupo de Ruxience fueron de intensidad leve o moderada. Ningún paciente en el grupo de Ruxience sufrió acontecimientos adversos fatales.

Los eventos comunicados con mayor frecuencia que se consideraron RAM fueron las reacciones e infecciones relacionadas con la infusión.

Estudio observacional a largo plazo (Estudio 3 GPA/PAM)
En un estudio observacional de seguridad a largo plazo, 97 pacientes con GPA/PAM recibieron tratamiento con Ruxience (media de 8 infusiones [rango 1-28]) durante 4 años, de acuerdo con la práctica clínica estándar. El perfil general de seguridad fue consistente con el perfil de seguridad establecido de Ruxience en AR y GPA/PAM y no se comunicaron nuevas reacciones adversas.

Población pediátrica
Se realizó un estudio abierto de un solo grupo en 25 pacientes pediátricos con GPA o con PAM, activa y grave. El período de estudio general consistió en una fase de inducción de remisión de 6 meses con seguimiento de 18 meses como mínimo, hasta 4,5 años en total. Durante la fase de seguimiento, Ruxience se administró a discreción del investigador (17 de los 25 pacientes recibieron tratamiento adicional con Ruxience). Se permitió el tratamiento concomitante con otra terapia inmunosupresora (ver sección *Propiedades Farmacológicas*).

Las RAMs fueron consideradas como eventos adversos que ocurrieron con una incidencia de ≥10%. Estos incluyeron: infecciones (17 pacientes [68%] en la fase de inducción de remisión; 23 pacientes [92%] en el período de estudio general), RRP (15 pacientes [60%] en la fase de inducción de remisión; 17 pacientes [68%] en el período de estudio general) y náuseas (4 pacientes [16%] en la fase de inducción de remisión; 5 pacientes [20%] en el período de estudio general).

Durante el período de estudio general, el perfil de seguridad de Ruxience fue consistente con el reportado durante la fase de inducción de remisión.

El perfil de seguridad de Ruxience en pacientes pediátricos con GPA o PAM fue consistente en tipo, naturaleza y gravedad con el perfil de seguridad conocido en pacientes adultos en las indicaciones autoinmunes aprobadas, incluyendo la GPA o PAM en adultos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la infusión

En el Estudio 1 de GPA/PAM (estudio de inducción de la remisión en adultos) las RRPs se definieron como cualquier evento adverso que ocurra dentro de las 24 horas tras la infusión y que los investigadores las considerasen relacionadas con la infusión en la población de seguridad. De los 99 pacientes tratados con Ruxience, 12 (12%) experimentaron al menos una RRP. Todas las RRP fueron Grado 1 o 2. Las RRP más frecuentes incluyeron el síndrome de liberación de citoquinas, enrojecimiento, irritación de garganta y temblor. Ruxience se administró en combinación con glucocorticoides por vía intravenosa los cuales reducen la incidencia y gravedad de estos eventos.

En el Estudio 2 de GPA/PAM (estudio de mantenimiento de adultos), 7/57 (12%) de los pacientes en el grupo de Ruxience experimentaron al menos una reacción relacionada con la infusión. La incidencia de RRP fue más alta durante o después de la primera infusión (9%) y disminuyó con las infusiones siguientes (<4%). Todos los síntomas de las RRPs fueron leves o moderados y la mayoría fueron comunicadas según la clasificación SOC como Trastornos respiratorios, Trastornos torácicos y mediastínicos y Trastornos de la piel y tejido subcutáneo.

En el ensayo clínico en pacientes pediátricos con GPA o PAM, las RRP informadas se observaron predominantemente con la primera infusión (8 pacientes [32%]) y luego disminuyeron con el tiempo con el número de infusiones de Ruxience (20% con la segunda infusión, 12% con la tercera infusión y 8% con la cuarta infusión). Los síntomas de RRP más comunes notificados durante la fase de inducción de remisión fueron: dolor de cabeza, erupción cutánea, rinorrea y pirexia (8%, para cada síntoma). Los síntomas observados de RRP fueron similares a los conocidos en pacientes adultos con GPA o PAM tratados con Ruxience. La mayoría de las RRP fueron de Grado 1 y Grado 2, hubo dos RRP de grado 3 no graves y no se informaron RRP de grado 4 o 5. En un paciente se informó una RRP de grado 2 grave (edema generalizado que se resolvió con el tratamiento) (ver sección *Advertencias y Precauciones*).

Infecciones

En el Estudio 1 de GPA/PAM, la tasa global de infección fue aproximadamente del 237 por 100 pacientes-años (IC del 95%: 197-285) a los 6 meses en los que se evaluó la variable principal. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior, herpes zóster y al tracto urinario. La incidencia de infecciones graves fue aproximadamente del 25 por 100 pacientes-años. La infección grave notificada más frecuentemente en el grupo de Ruxience fue neumonía con una frecuencia del 4%.

En el Estudio 2 de GPA/PAM, 30/57 (53%) de los pacientes en el grupo de Ruxience experimentaron infecciones. La incidencia de las infecciones de cualquier grado fue similar en los dos grupos. Las infecciones fueron en su mayoría de leves a moderadas. Las infecciones más frecuentes en el grupo de Ruxience fueron del tracto respiratorio superior, gastroenteritis, infecciones del tracto urinario inferior y herpes zóster. La incidencia de infecciones graves fue similar en ambos grupos (aproximadamente 12%). La infección grave comunicada más frecuentemente en el grupo de Ruxience fue bronquitis de leve a moderada.

En el ensayo clínico en pacientes pediátricos con GPA y PAM, activas y graves, el 91% de las infecciones notificadas no fueron graves y el 90% fueron de leves a moderadas.

Las infecciones más comunes en la fase general fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (ITRS) (48%), influenza (24%), conjuntivitis (20%), nasofaringitis (20%), infecciones del tracto respiratorio inferior (16%), sinusitis (16%), ITRS virales (16%), infección del oído (12%), gastroenteritis (12%), faringitis (12%), infección del tracto urinario (12%). Se informaron infecciones graves en 7 pacientes (28%) e incluyeron: influenza (2 pacientes [8%]) e infección del tracto respiratorio inferior (2 pacientes [8%]) como los eventos informados con mayor frecuencia.

En el entorno posterior a la comercialización, se informaron infecciones virales graves en pacientes con GPA/PAM tratados con rituximab.

Tumores Malignos
En el estudio 1 de GPA/PAM, la incidencia de tumores en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica tratados con Ruxience en el ensayo clínico fue 2,00 por 100 pacientes-año en la fecha de cierre común del ensayo (cuando el último paciente ha terminado el periodo de seguimiento). Basándose en las tasas de incidencia estandarizadas, la incidencia de tumores parece ser similar a la que ya se ha notificado en pacientes con vasculitis asociada a ANCA.

En el ensayo clínico pediátrico, no se notificaron tumores malignos con un período de seguimiento de hasta 54 meses.

Reacciones adversas cardiovasculares
En el ensayo clínico de inducción de la remisión los eventos cardíacos ocurrieron con una incidencia de aproximadamente el 273 por 100 pacientes-año (IC del 95%: 149-470) a los 6 meses en los que se evaluó la variable principal. La tasa de eventos cardíacos graves fue 2,1 por 100 pacientes-año (IC del 95%: 3-15). Los eventos notificados más frecuentemente fueron taquicardia (4%) y fibrilación auricular (3%) (ver sección *ADVERTENCIAS*).

Acontecimientos neurológicos
Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS, por sus siglas en inglés). Los signos y síntomas incluyeron alteraciones visuales, cefalea, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES/RPLS requiere confirmación mediante escáner cerebral. Los casos notificados de PRES/RPLS tenían factores de riesgo reconocidos, incluyendo las enfermedades subyacentes del paciente, hipertensión, terapia de inmunosupresión y/o quimioterapia.

Reactivación de Hepatitis B
Se ha notificado un pequeño número de casos de reactivación de hepatitis B, algunos con resultado de muerte, en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica que habían recibido Ruxience en la experiencia postcomercialización.

Hipogammaglobulinemia
Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior normal) en pacientes adultos y pediátricos con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica tratados con Ruxience.

En el estudio 1 de GPA/PAM a los 6 meses, en el grupo de Ruxience el 27%, 58% y 51% de los pacientes con niveles de inmunoglobulinas normales al inicio del ensayo, tuvieron bajos niveles de IgA, IgG e IgM respectivamente en comparación con el 25%, 50% y 46% en el grupo de ciclofosfamida. La tasa de infecciones generales e infecciones graves no aumentó después del desarrollo de niveles bajos de IgA, IgG o IgM.

En el Estudio 2 de GPA/PAM, no hubo diferencias clínicamente significativas entre los dos grupos de tratamiento, ni se observó una disminución en los niveles totales de IgG, IgM o IgA.

En el ensayo clínico pediátrico, durante el período de estudio general, 3/25 (12%) pacientes notificaron un evento de hipogammaglobulinemia, 18 pacientes (72%) tuvieron niveles bajos de IgG (definidos como niveles de Ig por debajo del límite normal durante al menos 4 meses) prolongados en el tiempo (de los cuales 15 pacientes también tuvieron niveles bajos de IgM prolongados). Tres pacientes recibieron tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IG-IV). En base a los limitados datos recopilados, no se pueden extraer conclusiones firmes de si niveles bajos prolongados de IgG e IgM conducen a un mayor riesgo de infección grave en estos pacientes. Se desconocen las consecuencias de la depleción de las células B a largo plazo en pacientes pediátricos.

Neutropenia
En el Estudio 1 de GPA/PAM, el 24% de los pacientes en el grupo de Ruxience (ciclo único) y el 23% de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron neutropenia de grado 3 o superior. La neutropenia

no se asoció a un incremento observado en la infección grave en los pacientes tratados con Ruxience.

En el Estudio 2 de GPA/PAM, la incidencia de neutropenia de cualquier grado fue del 0% para los pacientes tratados con Ruxience frente al 5% para los pacientes tratados con azatioprina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Se han notificado muy raramente casos de Necrólisis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal.

Experiencia en pénfigo vulgar

Resumen del perfil de seguridad en el Estudio 1 de PV (ML22196) y en el Estudio 2 de PV (WA29330)

El perfil de seguridad de Ruxience en combinación de glucocorticoides a corto plazo y dosis bajas, en el tratamiento de pacientes con pénfigo vulgar, fue estudiado en un ensayo Fase III aleatorio, controlado, multicéntrico, abierto que incluyó 38 pacientes con pénfigo vulgar (PV) distribuidos aleatoriamente en el grupo de Ruxience (*Estudio 1 de PV*). Los pacientes incluidos en el grupo de Ruxience recibieron una dosis inicial de 1000 mg IV en el día 1 del ensayo y una segunda dosis de 1000 mg IV en el día 15 del ensayo. Se administró una dosis de mantenimiento de 500 mg IV en los meses 12 y 18. Los pacientes podían recibir 1000 mg IV en caso de recidiva (ver la sección *Propiedades farmacodinámicas*).

En el Estudio 2 de PV, un estudio aleatorizado, doble ciego, doble simulado, de comparación activa y multicéntrico que evalúa la eficacia y seguridad de Ruxience en comparación con micofenolato mofetilo (MMF) en pacientes con PV de moderado a grave que requieren corticosteroides orales, 67 pacientes con PV recibieron tratamiento con Ruxience (1000 mg IV iniciales en el día 1 del estudio y una segunda dosis de 1000 mg IV en el día 15 del estudio repetidos en las semanas 24 y 26) durante hasta 52 semanas (ver sección *Propiedades farmacodinámicas*).

El perfil de seguridad de Ruxience en pacientes con PV fue consistente con el perfil de seguridad establecido en otras indicaciones autoinmunes aprobadas.

Tabla de reacciones adversas para los estudios de PV 1 y 2
Las reacciones adversas de los estudios de PV 1 y 2 se presentan en la Tabla 25. En el estudio 1 de PV, las RAMs fueron definidas como acontecimientos adversos que ocurrieron con una tasa de ≥5% entre los pacientes con PV tratados con Ruxience, con una diferencia absoluta de ≥2% en la incidencia entre el grupo tratado con Ruxience y el grupo de prednisona a dosis estándar hasta el mes 24. Ningún paciente fue retirado del ensayo debido a las RAMs en el Estudio 1 de PV. En el Estudio 2 de PV, las RAMs corresponden a acontecimientos adversos que ocurrieron en una tasa de ≥5% en el grupo de Ruxience y se evaluaron como relacionados.

Tabla 25. Reacciones adversas para pacientes con pénfigo vulgar tratados con rituximab en el estudio 1 de PV (hasta el mes 24) y en el estudio 2 de PV (hasta la semana 52), o durante la vigilancia posterior a la comercialización

Clasificación por órganos y sistemas del sistema MedDRA	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**No conocida**
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	Infección por virus del herpes, Herpes zóster, Herpes oral, Conjuntivitis, Nasofaringitis, Candidiasis oral, Infección del tracto urinario	Infección viral grave[1 y 2], Meningoencefalitis enteroviral[1]
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Papiloma cutáneo	
Trastornos psiquiátricos	Trastornos depresivos persistentes	Depresión mayor, Irritabilidad	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos	

Trastornos cardíacos		Taquicardia	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal superior	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Prurito, Urticaria, Trastornos de la piel	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético, Artralgia, Dolor de espalda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, Astenia, Pirexia	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacciones relacionadas con la infusión[3]		

[1]Observado durante la vigilancia postcomercialización.
[2]Consulte también la sección Infecciones a continuación.
[3]Las reacciones relacionadas con la infusión del estudio 1 de PV incluyeron síntomas recogidos en la siguiente visita programada después de cada infusión y eventos adversos que ocurrieron el día o un día después de la infusión. Las reacciones relacionadas con la infusión/términos comunicados para el estudio 1 de PV más frecuentemente incluyeron síntomas como dolores de cabeza, escalofríos, presión arterial alta, náuseas, astenia y dolor.
Las reacciones relacionadas con la infusión/términos comunicados para el Estudio 2 de PV más frecuentemente incluyeron síntomas como disnea, eritema, hiperhidrosis, rubor/sofocos, hipotensión/presión arterial baja y erupción/erupción cutánea pruriginosa.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la infusión
En el Estudio PV 1, las reacciones relacionadas con la infusión de pénfigo vulgar fueron frecuentes (58%). Prácticamente todas las reacciones relacionadas con la infusión fueron de leve a moderadas. La proporción de pacientes que experimentaron reacciones relacionadas con la infusión fue de un 29% (11 pacientes), 40% (15 pacientes), 13% (5 pacientes) y 10% (4 pacientes) tras la primera, segunda, tercera y, cuarta infusión respectivamente. No se retiraron pacientes debido a reacciones adversas relacionadas con la infusión. Los síntomas de las reacciones relacionadas con la infusión fueron similares en tipo y gravedad a aquellas observadas en pacientes con AR y GPA/PAM.

En el Estudio 2 de PV, las RRP se produjeron principalmente en la primera infusión y la frecuencia de las RRP disminuyó con las infusiones posteriores: 17,9%, 4,5%, 3% y 3% de los pacientes experimentaron RRP en la primera, segunda, tercera y cuarta infusiones, respectivamente. En 11/15 pacientes que experimentaron al menos una RRP, las RRP fueron de Grado 1 o 2. En 4/15 pacientes, se notificaron RRP de Grado ≥3 y supusieron la interrupción del tratamiento con Ruxience; tres de los cuatro pacientes experimentaron RRP graves (potencialmente mortales). Se produjeron RRP graves en la primera infusión (2 pacientes) o segunda (1 paciente) que se resolvieron con tratamiento sintomático.

Infecciones
En el estudio 1 de PV en el grupo de Ruxience, 14 (37%) de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas con el tratamiento, en comparación de los 15 (42%) de los pacientes en el grupo de prednisona a dosis estándar. Las infecciones más frecuentes en el grupo de Ruxience fueron herpes simple y zóster, bronquitis, infección del tracto urinario, infecciones fúngicas y conjuntivitis. En el grupo de Ruxience, 3 (8%) de los pacientes experimentaron un total de 5 infecciones graves (Neumonia por *Pneumocystiis jirovecii,* trombosis infecciosa, discitis intervertebral, infección pulmonar, sepsis *por* Estafilococo*)* y 1 paciente (3%) en el grupo de prednisona a dosis estándar experimentó una infección grave (Neumonía por *Pneumocystiis jirovecii).*

En el estudio 2 de PV, 42 pacientes (62,7%) en el grupo de Ruxience experimentaron infecciones. Las infecciones más comunes en el grupo de pacientes con Ruxience fueron infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, candidiasis oral e infección del tracto urinario. Seis pacientes (9%) del grupo de Ruxience experimentaron infecciones graves.

En el entorno posterior a la comercialización, se informaron infecciones virales graves en pacientes con PV tratados con rituximab.

Anomalías de laboratorio
En el Estudio 2 de PV, en el grupo de rituximab, se observaron muy frecuentemente disminuciones transitorias en el recuento de linfocitos, impulsadas por las disminuciones en las poblaciones periféricas de células T, así como una disminución transitoria en el nivel de fósforo después de la infusión. Estas se consideraron inducidas por infusión intravenosa de premedicación con metilprednisolona.

En el estudio 2 de PV, se observaron muy frecuentemente niveles bajos de IgG y niveles bajos de IgM; sin embargo, no hubo evidencia de un mayor riesgo de infecciones graves después del desarrollo de baja IgG o IgM.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del enlace: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIS

Existe una experiencia limitada, disponible en ensayos clínicos en humanos, con dosis mayores a la aprobada para la formulación de Ruxience intravenoso. La dosis intravenosa más alta de Ruxience evaluada hasta la fecha en humanos es 5.000 mg (2250 mg/m^2), 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 infusión y se deben monitorizar estrechamente.

Tras la comercialización, se notificaron cinco casos de sobredosis de Ruxience. 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777.

MANTENER FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
No utilizar después de la fecha de vencimiento

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

CONSERVACIÓN

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). Conservar el envase en el empaque original para protegerlo de la luz.

PRESENTACION
Ruxience 100 mg/10 mL: Envase que contiene 1 frasco ampolla.
Ruxience 500 mg/50 mL: Envase que contiene 1 frasco ampolla.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°59.306

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870. Puurs, Bélgica
Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Fecha última revisión: _____
LPD: 23/Ago/2023

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono 08002667902