



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento de Producto: Rituximab
Fecha de CDS que reemplaza: N/A
Fecha Efectiva: 16 de Noviembre de 2021
Versión CDS: 4.0

1. NOMBRE(S) DEL MEDICAMENTO

RUXIENCE®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

RUXIENCE® 100 mg Solución Concentrada para Infusión contiene:

Cada vial (10 mL) contiene 100 mg de Rituximab.

RUXIENCE® 500 mg Solución Concentrada para Infusión contiene:

Cada vial (50 mL) contiene 500 mg de Rituximab.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución Concentrada para Infusión.

4. DETALLES FARMACÉUTICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

• Linfoma no Hodgkiniano:

Rituximab I.V. (administración intravenosa) está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes con linfoma no Hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de linfocitos B CD20+ recidivante o resistente a la quimioterapia;
- Pacientes con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado anteriormente, en combinación con quimioterapia;

- Pacientes con linfoma folicular como terapia de mantenimiento después de la respuesta al tratamiento de inducción;
- Pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes CD20+ en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

• **Leucemia linfocítica crónica:**

Rituximab I.V. en combinación con quimioterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido previamente tratamiento y LLC recidivante o resistente al tratamiento.

• **Artritis reumatoide:**

Rituximab I.V. en combinación con metotrexate está indicado en pacientes adultos para:

- El tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el metotrexate, haya sido inadecuada;
- El tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Se ha demostrado que Rituximab I.V. reduce la velocidad de progresión del daño articular determinada radiográficamente, mejora la función física e induce una respuesta clínica importante, cuando se administra con metotrexate.

• **Vasculitis asociada a ANCA (VAA):**

Rituximab I.V. está indicado en combinación con glucocorticoides para el tratamiento de los pacientes con vasculitis asociada con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) gravemente activa.

4.2. Posología y método de administración

Vía de administración: Intravenosa

Instrucciones generales

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación y la dosis farmacéutica correctas, tal como se haya recetado.

Rituximab debe administrarse siempre en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado.

Antes de cada administración de Rituximab, se premedicará siempre al paciente con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol [acetaminofen]) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina).

También se planteará la premedicación con glucocorticoides, sobre todo si Rituximab no se administra en combinación con una quimioterapia que contenga corticoesteroides.

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

No se recomienda reducir la dosis de Rituximab. Cuando Rituximab se administra en combinación con quimioterapia, se debe reducir la dosis habitual de los quimioterápicos.

Formulación intravenosa

La formulación I.V. de Rituximab no debe administrarse por vía S.C.

Las soluciones para infusión preparadas no deben administrarse en inyección I.V. lenta o rápida.

Velocidad de infusión de la formulación intravenosa

Primera infusión intravenosa:

La velocidad de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; después de los 30 minutos iniciales, la velocidad puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un periodo de administración total de 4,25 horas.

Infusiones intravenosas posteriores:

Las infusiones posteriores de Rituximab I.V. pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un periodo de administración total de 3,25 horas.

Dosis habitual

Formulación intravenosa

Tratamiento inicial:

Monoterapia por vía intravenosa

La dosis recomendada de Rituximab I.V. como monoterapia en pacientes adultos es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión I.V. 1 vez por semana durante 4 semanas.

-Tratamiento de combinación por vía intravenosa

La dosis recomendada de Rituximab I.V. (R I.V.) en combinación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal por ciclo, durante un total de:

8 ciclos de R I.V. CVP (21 días/ciclo);

8 ciclos de R I.V. MCP (28 días/ciclo);

8 ciclos de R I.V. (21 días/ciclo); 6 ciclos si se logra una remisión completa al cabo de 4 ciclos;

6 ciclos de R I.V. CHVP-interferón (21 días/ciclo).

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 pueden recibir una infusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20% de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80% restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de infusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren los 90 primeros minutos de la infusión de Rituximab I.V. (ciclo 2) pueden seguir recibiendo las infusiones posteriores de Rituximab I.V. de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea $> 5.000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Retratamiento después de la recidiva:

Los pacientes que hayan respondido inicialmente a Rituximab I.V. pueden recibir Rituximab I.V. en una dosis de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, administrada en infusión I.V. 1 vez por semana durante 4 semanas.

Terapia de mantenimiento:

Los pacientes que no han sido tratados previamente pueden recibir, tras la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con Rituximab I.V. en dosis de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal 1 vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (12 infusiones en total).

Los pacientes con enfermedad recidivante o resistente al tratamiento pueden recibir, después de la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con Rituximab I.V. en dosis de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal una vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (8 infusiones en total).

Linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes:

Formulación intravenosa

En pacientes con linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes, Rituximab I.V. debe usarse en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de RITUXIMAB I.V. es de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos, después de la administración I.V. del componente glucocorticoide de CHOP.

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 pueden recibir una infusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20% de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80% restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de infusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren los 90 primeros minutos de la infusión de Rituximab I.V. (ciclo 2) pueden seguir recibiendo las infusiones posteriores de Rituximab I.V. de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea $>5.000/mm^3$ antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Leucemia linfocítica crónica:

Formulaciones intravenosas

A fin de aminorar el riesgo de síndrome de lisis tumoral en los pacientes con LLC, se recomienda la profilaxis con una hidratación adecuada y la administración de uricosúricos, que comenzará 48 antes de iniciar el tratamiento. En los pacientes con LLC cuya cifra de linfocitos sea $>25 \times 10^9/L$, se recomienda administrar prednisona o prednisolona, en dosis de 100 mg I.V., poco antes de la administración de Rituximab, para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y/o el síndrome de liberación de citocinas.

Artritis reumatoide (AR):

Se administrará premedicación con glucocorticoides para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Los pacientes deben recibir 100 mg de metilprednisolona por vía I.V., cuya administración concluirá 30 minutos antes de cada infusión de Rituximab I.V.

Un ciclo de Rituximab I.V. consta de 2 infusiones I.V. de 1.000 mg. La dosis recomendada de Rituximab es de 1.000 mg en infusión I.V., seguida, 2 semanas más tarde, por la segunda infusión I.V. de 1.000 mg.

La necesidad de administrar más ciclos se evaluará 24 semanas después del ciclo anterior; el retratamiento se administrará considerando la enfermedad residual o si la actividad de la enfermedad vuelve a un nivel superior a un DAS28-ESR de 2,6 (tratamiento hasta la remisión). Los pacientes pueden recibir ciclos adicionales no antes de que hayan transcurrido 16 semanas desde el ciclo anterior.

Infusiones alternativas posteriores de 120 minutos con la concentración de 4 mg/ml en un volumen de 250 ml:

Si en la infusión anterior administrada según la pauta original los pacientes no sufrieron ninguna reacción adversa grave relacionada con la infusión, se puede administrar la infusión durante 120 minutos en las infusiones posteriores. Se comienza a una velocidad de 250 mg/h durante los 30 primeros minutos y se continúa con 600 mg/h en los 90 minutos

siguientes. Si la infusión de 120 minutos se tolera, puede usarse la misma velocidad de infusión alternativa de 120 minutos en las infusiones y los ciclos posteriores.

A los pacientes con una enfermedad cardiovascular clínicamente importante, incluidas las arritmias o reacciones a la infusión previas graves a cualquier biomedicamento o Rituximab, no se les debe administrar la infusión de 120 minutos.

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

La dosis recomendada de Rituximab I.V. para el tratamiento de la VAA es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión I.V. 1 vez por semana durante 4 semanas.

Se recomienda administrar metilprednisolona en dosis de 1.000 mg I.V. al día durante 1-3 días, en combinación con Rituximab I.V., a fin de tratar los síntomas de vasculitis grave; a continuación, se administrará prednisona oral, en dosis de 1 mg/kg/día (no se deben superar los 80 mg/día, y se reducirá progresivamente la dosis tan pronto como sea posible desde el punto de vista clínico), durante el tratamiento con Rituximab I.V. y después del mismo.

Se recomienda la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con VAA durante el tratamiento con Rituximab I.V. y después del mismo, según proceda.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10, 6.0.0.0.N10

4.3. Contraindicaciones

• Contraindicaciones para el uso en Linfoma no-Hodgkin y Leucemia linfocítica crónica:

- Hipersensibilidad al principio activo o a las proteínas murinas, o a alguno de los excipientes.
- Infecciones graves y activas.
- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Contraindicaciones para el uso en artritis reumatoide y vasculitis asociadas a ANCA (VAA):

- Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o a alguno de los excipientes.
- Infecciones graves, activas.
- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.
- Insuficiencia cardíaca grave (Clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de utilización

Advertencias y precauciones generales:

Pacientes con linfoma no Hodgkiniano y leucemia linfocítica crónica:

Reacciones relacionadas con la infusión/administración:

Rituximab se asocia a reacciones relacionadas con la infusión/administración, que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citocinas puede ser indistinguible clínicamente de las reacciones de hipersensibilidad agudas.

Reacciones relacionadas con la infusión de Rituximab I.V.:

En el uso desde la comercialización, se han notificado casos de reacciones graves relacionadas con la infusión con desenlace mortal. Las reacciones graves relacionadas con la infusión, que generalmente se manifestaron en un plazo de 30 minutos a 2 horas después de iniciar la primera infusión de Rituximab I.V., se caracterizaron por eventos pulmonares e incluyeron, en algunos casos, una lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos moderados e intensos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas.

Los pacientes con una gran carga tumoral o con una cifra muy elevada ($>25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión. Los síntomas de la reacción a la infusión suelen revertir si se interrumpe ésta. Se recomienda tratar los síntomas relacionados con la infusión con difenhidramina y paracetamol (acetaminofén). Puede estar indicado el tratamiento adicional con broncodilatadores o solución salina isotónica I.V. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo. La mayoría de los pacientes que sufrieron reacciones adversas relacionadas con la infusión que no fueron potencialmente mortales pudieron concluir el ciclo entero de tratamiento con Rituximab I.V. El tratamiento posterior de los pacientes tras la resolución completa de los signos y síntomas en raras ocasiones dio lugar a la reaparición de reacciones graves relacionadas con la infusión.

Los pacientes con una cifra elevada ($>25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes o con una gran carga tumoral, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, que pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser vigilados muy estrechamente durante todo el curso de la primera infusión. En estos pacientes, se planteará el uso de una velocidad de infusión reducida durante la primera infusión o la división de la administración en 2 días durante el primer ciclo y en cualquier ciclo ulterior si la cifra de linfocitos sigue siendo $>25 \times 10^9/L$.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia:

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración I.V. de proteínas a los pacientes. Se dispondrá de epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato si se produjera una reacción de hipersensibilidad a Rituximab I.V.

Eventos pulmonares:

Entre los eventos pulmonares se encuentran la hipoxia, la infiltración pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de estos eventos han sido precedidos por broncoespasmo y disnea agudos. En algunos casos, los síntomas empeoraron con el tiempo, mientras que en otros se produjo una mejoría inicial seguida por un deterioro clínico. Así pues, los pacientes que sufran eventos pulmonares u otros síntomas graves relacionados con la infusión deben ser vigilados estrechamente hasta que los síntomas se resuelvan por completo. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar son los que corren mayor riesgo de tener desenlaces desfavorables, por lo que se los tratará con gran precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de eventos como infiltración o edema intersticial pulmonar, que pueden observarse en la radiografía de tórax. El síndrome suele manifestarse 1 o 2 horas después de iniciar la primera infusión. En caso de eventos pulmonares graves, se suspenderá inmediatamente la administración de Rituximab y se instaurará tratamiento sintomático intensivo.

Lisis tumoral rápida:

Rituximab interviene en la lisis rápida de los linfocitos CD20+ benignos y malignos. Se ha notificado la aparición de signos y síntomas (por ejemplo: hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, LDH elevada) compatibles con un síndrome de lisis tumoral (SLT) después de la primera infusión de Rituximab I.V. en pacientes con una cifra elevada de linfocitos malignos circulantes. Se considerará la profilaxis del síndrome de lisis tumoral en los pacientes con riesgo de presentar una lisis tumoral rápida (por ejemplo: pacientes con una gran carga tumoral o con un gran número [$>25 \times 10^9/L$] de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto). Se hará un seguimiento estrecho de estos pacientes y se realizará el control analítico adecuado. Se administrará el tratamiento médico apropiado a los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con una lisis tumoral rápida. Después del tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas, la terapia ulterior con Rituximab I.V. se ha administrado junto con tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral en un número limitado de casos.

Trastornos cardiovasculares:

Durante la administración de Rituximab se puede producir hipotensión arterial, por lo que se considerará la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora desde 12 horas antes de la administración de Rituximab I.V. Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab I.V. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Control del hemograma:

Aunque Rituximab en monoterapia no es mielosupresor, se debe actuar con cautela cuando se plantee el tratamiento de pacientes con una cifra de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/L$ o una cifra de plaquetas $<75 \times 10^9/L$, dado que la experiencia clínica en tales pacientes es limitada. Rituximab I.V. se ha usado en pacientes receptores de un autotrasplante de médula ósea,

así como en otros grupos de riesgo con posible hipofunción de la médula ósea, sin que indujera mielotoxicidad.

Se considerará en qué medida puede ser necesario determinar regularmente la fórmula sanguínea, incluida la cifra de plaquetas, durante la monoterapia con Rituximab. Cuando Rituximab se administre con CHOP o CVP, se realizarán periódicamente hemogramas de acuerdo con las prácticas médicas habituales.

Infecciones:

No se debe iniciar el tratamiento con Rituximab en pacientes con infecciones activas graves.

Hepatitis B:

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos casos de hepatitis fulminante, algunos de ellos mortales, en sujetos que recibían tratamiento con Rituximab I.V., si bien la mayoría de estos sujetos estaban expuestos también a quimioterapia citotóxica. Tanto el estado de la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores de confusión de los informes.

Antes de iniciar el tratamiento con Rituximab, se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con Rituximab a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso de Rituximab en pacientes con LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab I.V. en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que traten a pacientes con LNH o LLC deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo está clínicamente indicada.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. Si se produjera un evento de este tipo presuntamente relacionado con Rituximab, el tratamiento se suspenderá definitivamente.

Vacunación:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con Rituximab I.V.; no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos.

Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas. En un estudio no aleatorizado, pacientes adultos con LNH de bajo grado recidivante tratados con Rituximab I.V. en monoterapia presentaron, en comparación con sujetos de referencia sanos no tratados, una menor tasa de respuesta a la vacunación con el antígeno de recuerdo del tétanos (16% frente al 81%) y con el neoantígeno KLH (keyhole limpet hemocyanin [hemocianina de lapa californiana]) (4% frente al 76% en la evaluación de un aumento del título de anticuerpos a más del doble).

La media de los títulos de anticuerpos previos al tratamiento contra una serie de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, virus de la gripe A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvo al menos durante 6 meses después del tratamiento con Rituximab I.V.

Pacientes con artritis reumatoide (AR), vasculitis asociada a ANCA [granulomatosis con poliangitis (de Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM)]

No se han establecido la eficacia ni la seguridad de Rituximab I.V. en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias aparte de la artritis reumatoide, la granulomatosis con poliangitis (de Wegener) y la poliangitis microscópica.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Rituximab I.V. se asocia a reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. Antes de cada infusión de Rituximab I.V. se administrará siempre premedicación con un analgésico/antipirético y un antihistamínico. En los pacientes con AR, la premedicación con glucocorticoides debe administrarse antes de cada infusión de Rituximab I.V., a fin de reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

En los pacientes con AR, la mayoría de los eventos relacionados con la infusión que se notificaron en ensayos clínicos fueron de leves a moderados. En el marco del uso tras la comercialización se han descrito reacciones graves relacionadas con la infusión que tuvieron un desenlace mortal. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes o que hayan sufrido con anterioridad reacciones cardiopulmonares adversas. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea, prurito, irritación de garganta, rubefacción, exantema, urticaria, hipertensión arterial y pirexia. En general, la proporción de pacientes que sufrieron alguna reacción a la infusión fue mayor tras la primera infusión de cualquier ciclo de tratamiento que después de la segunda infusión. Los pacientes toleraron mejor las infusiones siguientes de Rituximab I.V. que la infusión inicial. Menos del 1% de los pacientes sufrieron RRI graves, y la mayoría de éstas se notificaron durante la primera infusión del primer ciclo. Por lo general, las reacciones notificadas fueron

reversibles tras reducir la velocidad de infusión o interrumpir la infusión de Rituximab I.V. y administrar un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, suero salino isotónico I.V., broncodilatadores o glucocorticoides según las necesidades. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la infusión y las medidas requeridas, se suspenderá Rituximab I.V. temporal o definitivamente. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo: de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo.

Las reacciones relacionadas con la infusión en los pacientes con GPA y PAM fueron similares a las observadas en pacientes con AR en los ensayos clínicos en la etapa poscomercialización. En los pacientes con GPA y PAM, Rituximab I.V. se administró en combinación con dosis altas de glucocorticoides, que pueden reducir la incidencia y la gravedad de estos eventos.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia:

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración I.V. de proteínas a los pacientes. Durante la administración de Rituximab I.V. es preciso disponer de medicamentos para tratar inmediatamente las reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo: epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides) en el caso de que sobrevengan.

Trastornos cardiovasculares:

Durante la infusión de Rituximab I.V. se puede producir hipotensión arterial, por lo que debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensiva 12 horas antes de la infusión I.V. de Rituximab.

Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab I.V. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Infecciones:

Considerando el mecanismo de acción de Rituximab y sabiendo que los linfocitos B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria normal, los pacientes pueden correr mayor riesgo de infecciones después del tratamiento con Rituximab I.V. Rituximab I.V. no debe administrarse a pacientes con infección activa o inmunodeficiencia grave (por ejemplo: en caso de cifras muy bajas de linfocitos CD4 o CD8). Los médicos deben ser cautos cuando consideren la posibilidad de administrar Rituximab I.V. a pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con enfermedades de fondo que puedan aumentar su predisposición a contraer infecciones graves. A los pacientes que sufran una infección después del tratamiento con Rituximab I.V. se los someterá a una pronta evaluación y se les administrará el tratamiento adecuado.

Hepatitis B:

En pacientes con AR, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica que recibían Rituximab I.V. se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos algunos con desenlace mortal.

Antes de iniciar el tratamiento con Rituximab I.V. se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con Rituximab a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. En el caso de que se produjera uno de estos eventos con una presunta relación con Rituximab, se suspenderá definitivamente el tratamiento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) mortal tras utilizar Rituximab I.V. para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, incluida la AR. Varios de los casos notificados, pero no todos, presentaban posibles factores de riesgo de la LMP, como la enfermedad subyacente, el tratamiento inmunodepresor de larga duración o la quimioterapia. La LMP también se ha registrado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias que no recibían tratamiento con Rituximab I.V. Los médicos que traten a pacientes con enfermedades autoinmunitarias deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

Vacunación:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con Rituximab I.V., por lo que no se recomienda la vacunación con este tipo de vacunas mientras dure el tratamiento con Rituximab I.V. o la depleción de linfocitos B periféricos. Los pacientes tratados con Rituximab I.V. pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas.

En los pacientes con AR, los médicos deben evaluar el estatus de vacunación y aplicar las pautas de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento con Rituximab I.V. Los médicos deben revisar el estatus de vacunación del paciente y, si es posible, los pacientes deben actualizarse con todas las vacunas de acuerdo con las pautas de vacunación actuales antes de iniciar la terapia con el rituximab. Tenga en cuenta que esta advertencia es solo para el linfoma no Hodgkiniano y la leucemia linfocítica crónica.

La vacunación tiene que haber finalizado al menos 4 semanas antes de la primera administración de Rituximab I.V.

En un estudio aleatorizado, los pacientes con AR tratados con Rituximab I.V. y metotrexate tuvieron, en comparación con los pacientes que sólo recibieron metotrexate, tasas de respuesta comparables al antígeno de recuerdo del tétanos (39% frente al 42%), menores

tasas de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (43% frente al 82% a 2 serotipos neumocócicos por lo menos) y al neoantígeno KLH (34% frente al 80%) cuando se administraron al menos 6 meses después de Rituximab I.V. Si fuera preciso utilizar vacunas elaboradas con virus no vivos durante el tratamiento con Rituximab I.V., su aplicación debería finalizar al menos 4 semanas antes de empezar el siguiente ciclo de Rituximab I.V.

En la experiencia global del tratamiento repetido con Rituximab I.V. a lo largo de un año en pacientes con AR, la proporción de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, los virus de la gripe, las paperas, la rubéola, la varicela y el toxoide tetánico fueron generalmente similares a las proporciones iniciales.

Pacientes con AR sin tratamiento previo con metotrexate:

No se recomienda administrar Rituximab I.V. a pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con metotrexate (MTX), ya que no se ha establecido que exista un balance favorable de beneficios y riesgos.

Malignidad

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidad. Sin embargo, los datos disponibles no sugieren un mayor riesgo de malignidad para rituximab utilizado en indicaciones autoinmunes más allá del riesgo de malignidad ya asociado con la enfermedad autoinmune subyacente.

4.5. Interacciones

Los datos sobre posibles interacciones farmacológicas con Rituximab de los que se dispone actualmente son limitados.

En los pacientes con LLC, la coadministración con Rituximab I.V. no pareció tener ningún efecto en la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida; por otro lado, no se observó ningún efecto de la fludarabina ni la ciclofosfamida en la farmacocinética de Rituximab.

La coadministración de metotrexate no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de Rituximab I.V. en los pacientes con AR.

Los pacientes con anticuerpos humanos antimurinos (HAMA) o anticuerpos humanos antiquméricos (HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad si reciben otros anticuerpos monoclonales diagnósticos o terapéuticos.

En el programa de estudios clínicos de la AR, 373 pacientes tratados con Rituximab recibieron tratamiento ulterior con otros FAME; 240 de ellos recibieron un Fármaco Modificador de la Enfermedad (FAME) biológico. En estos pacientes, la tasa de infecciones graves durante el tratamiento con Rituximab I.V. (antes recibir un FAME biológico) fue de 6,1 por 100 años-paciente, frente a 4,9 por 100 años-paciente después del tratamiento con el FAME biológico.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Debido al largo tiempo de retención de rituximab en los pacientes con disminución de las células B, las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Ruxience[®], y por 12 meses luego de su finalización.

Embarazo

Se conoce que las inmunoglobulinas IgG cruzan la barrera placentaria.

No se han estudiado en ensayos clínicos los niveles de células B en recién nacidos humanos después de la exposición materna a rituximab. No se tienen datos adecuados y bien controlados de estudios en mujeres embarazadas; sin embargo, se ha informado disminución de las células B y linfocitopenia transitorias en algunos lactantes nacidos de madres expuestas a rituximab durante el embarazo. Se han observado efectos similares en estudios en animales (ver sección 5.3). Por estos motivos, no se debe administrar Ruxience[®] a mujeres embarazadas, a menos que el posible beneficio justifique el riesgo potencial.

Lactancia

Hay datos limitados sobre la presencia de rituximab en la leche humana y el efecto sobre el lactante, y no hay datos sobre el efecto en la producción de leche. Rituximab se detecta en la leche de monos cynomolgus en periodo de lactancia y la IgG materna está presente en la leche materna humana. También se ha informado que rituximab se excreta en bajas concentraciones en la leche materna humana. Dado que se desconoce la importancia clínica de este hallazgo para los niños, aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con Ruxience[®] y durante 6 meses después de la última dosis debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en el lactante.

Fertilidad

Los estudios en animales no revelaron efectos deletéreos del rituximab sobre los órganos reproductivos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para manejar y operar maquinarias

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de Rituximab sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas, si bien la actividad farmacológica y los eventos adversos notificados hasta ahora no indican que sea probable tal efecto.

4.8. Efectos adversos

Ensayos clínicos:

Experiencia obtenida en ensayos clínicos de hematología:

Formulación intravenosa:

En las tablas siguientes se resume la frecuencia de reacciones adversas (RA) notificadas en los estudios clínicos con Rituximab I.V. en monoterapia o en asociación con quimioterapia. Estas RA se produjeron en estudios con un solo grupo o con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia en al menos uno de los principales estudios clínicos aleatorizados. Las RA se han categorizado en las tablas de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los estudios clínicos principales. Las RA se enumeran, dentro de cada grupo de frecuencia, por orden decreciente de gravedad. Las RA se definen, según la frecuencia, del siguiente modo: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Rituximab I.V. en monoterapia y en la terapia de mantenimiento

Las RA de la tabla siguiente se basan en los datos de estudios con un solo grupo que incluyeron a 356 pacientes con linfoma de bajo grado o folicular que recibieron semanalmente Rituximab en monoterapia como tratamiento o retratamiento del LNH. La tabla también contiene RA basadas en datos de 671 pacientes con linfoma folicular que recibieron Rituximab como terapia de mantenimiento durante un periodo de hasta 2 años tras la respuesta al tratamiento de inducción inicial con CHOP, R-CHOP, R-CVP o R-FCM. Las RA se notificaron hasta 12 meses después de la monoterapia y hasta 1 mes después de la terapia de mantenimiento con Rituximab I.V.

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

| Clase de órganos y sistemas | Muy frecuente ($\geq 10\%$) | Frecuente ($\geq 1\% - < 10\%$) | Poco frecuente ($\geq 0,1\% - < 1\%$) |
|------------------------------------|--|--|---|
| Infecciones e infestaciones | Infecciones bacterianas, infecciones víricas | Septicemia, neumonía, Infección febril ⁺ , Herpes zóster ⁺ , Infección respiratoria ⁺ , Infecciones micóticas, Infecciones de causa desconocida | |

| Clase de órganos y sistemas | Muy frecuente (≥10%) | Frecuente (≥1% - <10%) | Poco frecuente (≥0,1% - < 1%) |
|--|-----------------------------|--|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia. leucopenia | Anemia, trombocitopenia | Trastornos de la coagulación, anemia aplásica transitoria, anemia hemolítica, linfadenopatía |
| Trastornos del sistema inmunitario | Angioedema | Hipersensibilidad | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | Hiperglucemia, disminución del peso, edema periférico, edema facial, LHD elevada, hipocalcemia | |
| Trastornos psiquiátricos | | | Depresión, nerviosismo |
| Trastornos del sistema nervioso | | Parestesias, hipoestesia. Agitación, insomnio, vasodilatación, mareos, ansiedad | Disgeusia |
| Trastornos oculares | | Trastorno de lagrimeo, conjuntivitis | |
| Trastornos del oído y del laberinto | | Acúfenos, otalgia | |
| Trastornos cardíacos | | Infarto de miocardio ⁺ , arritmia, fibrilación auricular ⁺ , taquicardia, trastorno cardíaco ⁺ | Insuficiencia ventricular izquierda ⁺ , taquicardia supraventricular ⁺ , taquicardia ventricular ⁺ , angina de pecho ⁺ , isquemia miocárdica ⁺ , bradicardia |

| Clase de órganos y sistemas | Muy frecuente (≥10%) | Frecuente (≥1% - <10%) | Poco frecuente (≥0,1% - < 1%) |
|--|--|--|--|
| Trastornos vasculares | | Hipertensión arterial, hipotensión ortostática, hipotensión arterial | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, tos, rinitis | Asma, bronquiolitis obliterante, trastorno pulmonar, hipoxia |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas | Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta | Distensión abdominal |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Prurito, exantema | Urticaria, alopecia ⁺ sudoración, sudores nocturnos | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Hipertonía, mialgias, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fiebre, escalofríos, astenia, cefalea | Dolor tumoral, rubefacción, malestar general, síndrome pseudogripal | Dolor en el lugar de la infusión |
| Exploraciones complementarias | Disminución de la concentración de IgG | | |

La frecuencia de cada término se basó en reacciones de todos los grados (de leve a grave), salvo los términos marcados con "+", en los que el recuento se basó sólo en las reacciones graves (grado ≥3 según los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer [NCI]). Sólo se indica la frecuencia más alta observada en los estudios.

Rituximab I.V. en combinación con quimioterapia en el LNH y la LLC:

Las RA enumeradas en la tabla 2 se basan en los datos del grupo de Rituximab I.V. obtenidos en ensayos clínicos comparativos que se produjeron además de las observadas

en la monoterapia y la terapia de mantenimiento o con una frecuencia mayor: de 202 pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) tratados con R-CHOP, así como de 234 y 162 pacientes con linfoma folicular tratados con R-CHOP o R-CVP, respectivamente, y de 397 pacientes con LLC sin tratamiento previo y 274 con LLC recidivante o resistente al tratamiento que recibieron Rituximab I.V. en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (R-FC).

Tabla 2 Resumen de las RA graves notificadas en pacientes tratados con R-CHOP contra el LDLBG (n = 202), R-CHOP contra el linfoma folicular (n = 234), R-CVP contra el linfoma folicular (n = 162) o R-FC en pacientes con LLC sin tratamiento previo (n = 397) o LLC recidivante o resistente al tratamiento (n = 274)

| Clase de órganos y sistema | Muy frecuente (≥10%) | Frecuente (≥1% - < 10%) |
|--|--|---|
| Infecciones e infestaciones | Bronquitis | Bronquitis aguda, Sinusitis, Hepatitis B* |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia [#] , Neutropenia febril, Trombocitopenia | Pancitopenia, Granulocitopenia |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia | Trastorno cutáneo |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Fatiga, Tiritona |

*Incluye la reactivación y las infecciones primarias; la frecuencia se basa en un régimen de R-FC en la LLC recidivante o resistente al tratamiento.

El cálculo de la frecuencia se basó únicamente en las reacciones graves, definida en ensayos clínicos como de grado ≥3 según los criterios comunes de toxicidad del NCI.

Sólo se indica la frecuencia más alta observada en cualquiera de ellos ensayos.

[#]Instauración prolongada o retardada de la neutropenia después de concluir un ciclo de R-FC en pacientes con LLC sin tratamiento previo o con LLC recidivante o resistente al tratamiento.

Los términos siguientes se han notificado como eventos adversos, aunque con una incidencia similar (diferencia entre los grupos <2%) o menor en los grupos de Rituximab I.V. que en los grupos de referencia: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección urinaria, choque séptico, sobreinfección pulmonar, infección de un implante, septicemia estafilocócica, infección pulmonar, rinorrea, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, trastorno sensitivo, trombosis venosa, mucositis (sin especificar), síndrome pseudogripal, edema de las extremidades inferiores, fracción de eyección anormal, pirexia, deterioro de la salud física general, caída, fracaso multiorgánico, trombosis venosa profunda de las extremidades, hemocultivo positivo, control inadecuado de la diabetes mellitus.

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

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas graves:

Formulación intravenosa

Reacciones relacionadas con la administración:

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

En más del 50% de los pacientes de los ensayos clínicos se notificaron signos y síntomas indicativos de reacciones relacionadas con la infusión, que se observaron predominantemente durante la primera infusión. En asociación con la infusión de Rituximab I.V. se han dado casos de hipotensión arterial, fiebre, escalofríos moderados e intensos, urticaria, broncoespasmo, sensación de hinchazón de la lengua o la garganta (angioedema), náuseas, fatiga, cefalea, prurito, disnea, rinitis, vómitos, rubefacción y dolor en el lugar de la enfermedad, como parte de un complejo sintomático relacionado con la infusión. También se han observado algunos rasgos de síndrome de lisis tumoral.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC)

Se han observado reacciones graves relacionadas con la infusión hasta en el 12% de todos los pacientes en el primer ciclo de tratamiento con Rituximab en combinación con quimioterapia. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente en las infusiones ulteriores, y en el octavo ciclo fue <1%. Se han descrito otras reacciones, como dispepsia, exantema, hipertensión arterial, taquicardia y ciertos rasgos del síndrome de lisis tumoral. También se han notificado casos aislados de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Formulación intravenosa

Tratamiento de combinación con una infusión 90 minutos (R-CVP en el LNH folicular; R-CHOP en el LDLBG)

En un estudio realizado para caracterizar la seguridad de las infusiones de 90 minutos de Rituximab I.V. en pacientes que toleraron bien la primera infusión convencional de Rituximab I.V., la incidencia de RRI de grado 3-4 el día de la infusión de Rituximab I.V. de 90 minutos del ciclo 2 o el día siguiente fue del 1,1% en los 363 pacientes evaluables (IC 95%: 0,3-2,8%). La incidencia de RRI de grado 3 y 4 en cualquier ciclo (ciclos 2-8) con la infusión de 90 minutos fue del 2,8% (IC 95%: 1,3-5,0%). No se observaron RRI agudas mortales.

Infecciones:

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Rituximab I.V. indujo la depleción de los linfocitos B en el 70-80% de los pacientes, pero se asoció a una disminución de las inmunoglobulinas séricas sólo en una minoría de pacientes. El 30,3% de 356 pacientes presentaron infecciones bacterianas, víricas, micóticas y de

causa desconocida, independientemente de la evaluación causal. En el 3,9% de los pacientes se registraron eventos infecciosos graves (de grado 3 o 4).

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Durante el tratamiento con Rituximab I.V. se observó una mayor frecuencia de infecciones en general, incluidas las infecciones de grado 3 y 4. No se observó toxicidad acumulada en lo que respecta a las infecciones notificadas durante el periodo de mantenimiento de 2 años.

Los datos de los ensayos clínicos incluyeron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva mortal, en pacientes con LNH, que tuvieron lugar después de la progresión de la enfermedad y el retratamiento.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el DLBCL, R-FC en la LLC)

No se ha observado un aumento de la frecuencia de infecciones o infestaciones. Las infecciones más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, que se registraron en el 12,3% de los pacientes tratados con R-CVP y en el 16,4% de los que recibieron CVP. Se notificaron infecciones graves en el 4,3% de los pacientes tratados con R-CVP y en el 4,4% de los que recibieron CVP. No se notificó ninguna infección potencialmente mortal en este estudio.

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

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

Eventos hemáticos:

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Se notificaron casos de neutropenia grave (grado 3-4) en el 4,2% de los pacientes; de anemia grave, en el 1,1%, y de trombocitopenia grave, en el 1,7%.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

En comparación con el grupo de observación, en el grupo de Rituximab I.V. se encontró una mayor incidencia de leucopenia de grado 3 y 4 (2% y 5%, respectivamente) y de neutropenia de grado 3 y 4 (4% y 10%, respectivamente). La incidencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 fue baja (1% en el grupo de observación y <1% en el grupo de Rituximab I.V.). En aproximadamente la mitad de los pacientes con datos sobre la recuperación de los

linfocitos B después del tratamiento de inducción con Rituximab I.V. transcurrieron 12 o más meses hasta que se normalizaron las cifras de linfocitos B.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC):

Durante el tratamiento en los estudios de Rituximab I.V. en asociación con quimioterapia, se registró generalmente mayor incidencia de leucopenia de grado 3-4 (R-CHOP 88% frente a CHOP 79%; R-FC 23% frente a FC 12%) y de neutropenia (R-CVP 24% frente a CVP 14%; R-CHOP 97% frente a CHOP 88%; R-FC 30% frente a FC 19% en pacientes con LLC no tratada previamente) que con la quimioterapia sola. Ahora bien, la mayor incidencia de neutropenia en los pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció a una incidencia más alta de infecciones e infestaciones en comparación con los que recibieron sólo quimioterapia. En estudios de la LLC no tratada previamente y la LLC recidivante o resistente al tratamiento se ha observado que en algunos casos la neutropenia fue prolongada o se manifestó tardíamente después del tratamiento en el grupo de Rituximab I.V. más FC.

No se observaron diferencias importantes entre los grupos por lo que respecta a la anemia o la trombocitopenia de grado 3 y 4. En el estudio sobre el tratamiento de primera línea de la LLC, se notificaron casos de anemia de grado 3 y 4 en el 4% de los pacientes tratados con R-FC frente al 7% de los que recibieron FC, y trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 7% de los pacientes del grupo de R-FC frente al 10% en el grupo de FC. En el estudio de la LLC recidivante o resistente al tratamiento, se notificaron casos de anemia de grado 3 y 4 en el 12% de los pacientes tratados con R-FC frente al 13% de los que recibieron FC, y trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 11% de los pacientes del grupo de R-FC frente al 9% en el grupo de FC.

Eventos cardiovasculares:

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Se registraron eventos cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes durante el periodo de tratamiento. Los más frecuentes fueron la hipotensión y la hipertensión arterial. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 y 4 (incluidas la taquicardia ventricular y la supraventricular) y angina de pecho de grado 3 y 4 durante una infusión de Rituximab I.V.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

La incidencia de trastornos cardíacos de grado 3 y 4 fue comparable en los dos grupos de tratamiento. Se registraron eventos cardíacos como eventos adversos graves en <1% de los pacientes del grupo de observación y en el 3% de los pacientes tratados con rituximab: fibrilación auricular (1%), infarto de miocardio (1%), insuficiencia ventricular izquierda (<1%), isquemia miocárdica (<1%).

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC):

En el estudio de R-CHOP, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3 y 4 —sobre todo arritmias supraventriculares del tipo de la taquicardia y el aleteo auricular o la fibrilación auricular— fue mayor en el grupo de R-CHOP (6,9% de los pacientes) que en el grupo de

CHOP (1,5% de los pacientes). Todas estas arritmias se presentaron en el contexto de una infusión de Rituximab I.V. o se asociaron a factores predisponentes, como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedades respiratorias o cardiovasculares preexistentes. No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otros eventos cardíacos de grado 3 y 4, como insuficiencia cardíaca, miocardiopatía o manifestaciones de arteriopatía coronaria.

En la LLC, la incidencia global de trastornos cardíacos de grado 3 y 4 fue baja tanto en el estudio del tratamiento de primera línea (R-FC: 4%; FC: 3%) como en el estudio de pacientes con LLC recidivante o resistente al tratamiento (R-FC: 4%; FC: 4%).

Concentraciones de IgG:

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Después del tratamiento de inducción, la mediana de las cifras de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) (<7 g/L) tanto en el grupo de observación como en el grupo de Rituximab I.V. En el grupo de observación, la mediana de las cifras de IgG aumentó después hasta valores por encima del LIN; en cambio, durante el tratamiento con Rituximab I.V. se mantuvo constante. La proporción de pacientes con concentraciones de IgG por debajo del LIN fue de aproximadamente el 60% en el grupo de rituximab durante todo el periodo de tratamiento de 2 años, mientras que en el grupo de observación disminuyó (36% al cabo de 2 años).

Eventos nerviosos:

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC)

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

En la LLC, la incidencia global de trastornos del sistema nervioso de grado 3 y 4 fue baja tanto en el estudio del tratamiento de primera línea (R-FC: 4%; FC: 4%) como en el estudio de pacientes con LLC recidivante o resistente al tratamiento (R-FC: 3%; FC: 3%).

Subpoblaciones:

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Pacientes ancianos (≥65 años):

La incidencia de RA de cualquier grado y de RA de grado 3-4 fue similar en los ancianos (≥65 años) y en pacientes más jóvenes (88,3% frente al 92,0% para las RA de cualquier grado y 16,0% frente al 18,1% para las RA de grado 3 y 4).

Tratamiento de combinación

Pacientes adultos mayores (≥65 años):

En los pacientes con LLC no tratada anteriormente o con LLC recidivante o resistente al tratamiento, la incidencia de eventos adversos de la sangre y el sistema linfático de grado 3 y 4 fue mayor en los adultos mayores (65 años) que en pacientes más jóvenes.

Pacientes con gran masa tumoral:

La incidencia de RA de grado 3 y 4 fue mayor en los pacientes con gran masa tumoral que en los pacientes sin una gran masa tumoral (25,6% frente al 15,4%). En cambio, la incidencia de RA de cualquier tipo fue similar en ambos grupos (92,3% en los pacientes con gran masa tumoral y 89,2% en los pacientes sin gran masa tumoral).

Retratamiento con monoterapia:

El porcentaje de pacientes que notificaron RA de cualquier grado o RA de grado 3 y 4 después del retratamiento con más ciclos de Rituximab fue similar al descrito tras la exposición inicial (95,0% frente al 89,7% para las RA de cualquier grado y 13,3% frente al 14,8% para las RA de grado 3 y 4).

Experiencia en los ensayos clínicos en la artritis reumatoide:

Formulación intravenosa

A continuación, se resume el perfil de seguridad de Rituximab I.V. en el tratamiento de pacientes con AR de moderada a grave. En la población total expuesta, más de 3.000 pacientes recibieron como mínimo un ciclo de tratamiento y se sometieron a seguimiento durante periodos que oscilaron entre 6 meses y más de 5 años, lo que equivale a una exposición global de 7.198 años-paciente; aproximadamente 2.300 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento durante el periodo de seguimiento.

Las RA enumeradas en la tabla 3 se basan en los datos de los periodos comparativos con placebo de cuatro ensayos clínicos multicéntricos de la AR. Las poblaciones de pacientes que recibieron Rituximab I.V. difirieron entre los diversos estudios: desde pacientes con AR activa precoz que no habían recibido tratamiento con metotrexate (MTX), pasando por pacientes con una respuesta inadecuada al MTX (MTX-RI), hasta pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores del TNF (TNF-RI).

Se administraron 2 veces 1.000 mg o 2 veces 500 mg de Rituximab I.V., con una diferencia de 2 semanas, además de metotrexate (10-25 mg/semana) (v. 2.2 Posología y forma de administración en la Artritis reumatoide). En la tabla 3 se enumeran las RA con una incidencia $\geq 2\%$, con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia, y se presentan independientemente de la dosis. Las frecuencias de la tabla 3 y la nota al pie correspondiente se definen del siguiente modo: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 3 Resumen de las RA notificadas en pacientes con artritis reumatoide en el periodo de control de los ensayos clínicos.

| Clase de órganos y sistemas | Muy frecuente | Frecuente |
|--|---|--|
| Infecciones e infestaciones | Infección de las vías respiratorias altas, infección urinaria | Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tiña de los pies |
| Trastornos del sistema inmunitario/ Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Reacciones relacionadas con la infusión | Reacciones relacionadas con la infusión*: hipertensión arterial, náuseas, exantema, pirexia, prurito, urticaria, irritación de garganta, sofocos, hipotensión arterial, rinitis, escalofríos intensos, taquicardias, fatiga, dolor bucofaríngeo, edema periférico, eritema |
| Trastornos de la nutrición | | Hipercolesterolemia |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | Parestesias, migraña, mareos, ciática |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Alopecia |
| Trastornos psiquiátricos | | Depresión, ansiedad |
| Trastornos gastrointestinales | | Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlcera bucal, dolor en la región superior del abdomen |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Artralgia y dolor musculoesquelético, artrosis, bursitis |

† Esta tabla incluye todos los eventos con una diferencia de incidencia $\geq 2\%$ en el grupo de Rituximab en comparación con el placebo. *Además, entre los eventos médicamente significativos notificados como infrecuentes asociados a RRI se encuentran los siguientes: edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxia, reacción anafilactoide.

En la población total expuesta, el perfil de seguridad estaba en consonancia con el observado en el periodo comparativo de los ensayos clínicos, sin que se identificaran nuevas RA.

Múltiples ciclos:

Múltiples ciclos de tratamiento se asociaron a un perfil de RA similar al observado después de la primera exposición. El perfil de seguridad mejoró en los ciclos posteriores debido al descenso de las RRI, las reagudizaciones de la AR y las infecciones, todas ellas más frecuentes en los 6 primeros meses de tratamiento.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas:

Reacciones relacionadas con la infusión:

En los estudios clínicos en la AR, las RA más frecuentes tras la administración de Rituximab I.V. fueron las RRI. De los 3.095 pacientes tratados con Rituximab I.V., 1.077 (35%) presentaron al menos una RRI. La inmensa mayoría de las RRI fueron de grado 1-2 según los criterios NCI-CTC. En los estudios clínicos, <1% (14 de 3.095) de los pacientes con AR que habían recibido una infusión de Rituximab I.V., en cualquier dosis, sufrieron una RRI grave. No hubo ninguna RRI de grado 4 según los criterios NCI-CTC ni ningún fallecimiento por RRI en los estudios clínicos. La proporción de eventos de grado 3 según los criterios NCI-CTC y de RRI que implicaron la retirada disminuyó en cada ciclo, y fue raro que se produjeran del ciclo 3 en adelante.

En 720 de 3.095 (23%) pacientes se observaron signos o síntomas indicativos de RRI (es decir, náuseas, prurito, fiebre, urticaria o exantema, escalofríos moderados e intensos, pirexia, estornudos, edema angioneurótico, irritación de garganta, tos y broncoespasmo, con o sin hipotensión o hipertensión asociadas) tras la primera infusión de la primera exposición a Rituximab I.V. La premedicación con glucocorticoides por vía I.V. redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estos eventos.

En un estudio diseñado para evaluar la seguridad de una infusión de Rituximab I.V. de 120 minutos de duración en pacientes con AR, los pacientes con AR activa moderada o grave que no sufrieron ninguna RRI grave durante la primera infusión del estudio o las 24 horas siguientes a la misma podían recibir una infusión de Rituximab I.V. de 120 minutos de duración. Se excluyó de la participación en el estudio a los pacientes que anteriormente hubieran padecido alguna RRI grave relacionada con la infusión de un tratamiento biológico para la AR. La incidencia, los tipos y la gravedad de las RRI estaban en consonancia con los observados históricamente. No se observaron RRI graves.

Infecciones:

La tasa global de infección fue de aproximadamente 97 por 100 años-paciente en los pacientes tratados con Rituximab I.V. Las infecciones fueron de leves a moderadas predominantemente, y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones de las vías respiratorias altas e infecciones urinarias. La tasa de infecciones graves fue de aproximadamente 4 por 100 años-paciente; algunas de ellas fueron mortales. Además de las RA que se presentan en la tabla 3, entre los eventos clínicamente graves también se encuentra la neumonía, con una frecuencia del 1,9%.

Neoplasias malignas:

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

Experiencia en ensayos clínicos en vasculitis asociada a ANCA:

Formulación intravenosa

En el estudio clínico de la VAA, 99 pacientes fueron tratados con Rituximab I.V. (375 mg/m², 1 vez por semana durante 4 semanas) y glucocorticoides.

Todas las RA enumeradas en la tabla 4 fueron eventos adversos con una incidencia $\geq 10\%$ en el grupo tratado con Rituximab I.V. Las RA de la tabla 4 fueron muy frecuentes (frecuencia $\geq 1/10$).

Tabla 4 Incidencia de RA muy frecuentes ($\geq 10\%$) en pacientes con VAA tratados con Rituximab I.V. en el estudio clínico hasta el mes 6*

| Reacciones adversas | Rituximab n=99 | Ciclofosfamida n=98 |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Infecciones Infecciones ^a | 61 (61,6%) | 46 (46,9%) |
| Trastornos gastrointestinales Náuseas Diarrea | 18 (18,2%) 17 (17,2%) | 20 (20,4%) 12 (12,2%) |
| Trastornos del sistema nervioso Cefalea | 17 (17,2%) | 19 (19,4%) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Espasmos musculares Artralgias | 17 (17,2%) 13 (13,1%) | 15 (15,3%) 9 (9,2 %) |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático Anemia Leucopenia | 16 (16,2%) 10 (10,1%) | 20 (20,4%) 26 (26,5%) |

| Reacciones adversas | Rituximab n=99 | Ciclofosfamida n=98 |
|--|-------------------|------------------------|
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | |
| Edema periférico | 16 (16,2%) | 6 (6,1%) |
| Fatiga | 13 (13,1%) | 21 (21,4%) |
| Trastorno Psiquiátricos | | |
| Insomnio | 14 (14,1%) | 12 (12,2%) |
| Exploraciones complementarias | | |
| ALT elevada | 13 (13,1%) | 15 (15,3%) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | |
| Tos | 13 (13,1%) | 11 (11,2%) |
| Epistaxis | 11 (11,1%) | 6 (6,1%) |
| Disnea | 10 (10,1%) | 11(11,2%) |
| Trastornos vasculares | | |
| Hipertensión arterial | 12 (12,1%) | 5 (5,1%) |
| Trastornos del sistema inmunitario | | |
| Reacciones relacionadas con la infusión ^b | 12 (12,1%) | 11 (11,2%) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | |
| Exantema | 10 (10,1%) | 17 (17,3%) |

*El diseño del estudio permitía el cambio de tratamiento o tratamiento según el criterio del médico, y 13 pacientes de cada grupo recibieron un segundo tratamiento durante el período de estudio de 6 meses.

^aLas infecciones más frecuentes en el grupo de Rituximab fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, las infecciones urinarias y el herpes zóster.

^bLos términos notificados más frecuentemente en el grupo de Rituximab fueron el síndrome de liberación de citocinas, la rubefacción, la irritación de garganta y el temblor.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas:

Reacciones relacionadas con la infusión:

Las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en el estudio clínico de la GPA y la PAM se definieron como cualquier evento adverso que tuviera lugar, en la población de análisis de la seguridad, en un plazo de 24 horas desde el inicio de una infusión y al que los investigadores consideraran relacionado con la infusión. Se trató con Rituximab I.V. a 99 pacientes; el 12% sufrieron al menos una RRI. Todas las RRI fueron de grado 1-2 según los criterios NCI-CTC. Las RRI más frecuentes fueron el síndrome de liberación de citocinas, la rubefacción, la irritación de garganta y el temblor. Rituximab I.V. se administró

en combinación con glucocorticoides I.V., que quizá hayan reducido la incidencia y la gravedad de estos eventos.

Infecciones:

En los 99 pacientes tratados con Rituximab I.V., la tasa global de infección fue aproximadamente de 210 por 100 años-paciente (IC 95%: 173-256). Las infecciones fueron predominantemente leves o moderadas y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones de las vías respiratorias altas, herpes zóster e infecciones urinarias. La tasa de infecciones graves fue aproximadamente de 25 por 100 años-paciente. La infección grave notificada con mayor frecuencia en el grupo de Rituximab fue la neumonía, con una frecuencia del 4%.

Neoplasias malignas:

La incidencia de neoplasias malignas en los pacientes tratados con Rituximab I.V. en el estudio clínico fue de 2,05 por 100 años-paciente. Considerando los índices de incidencia estandarizados, esta tasa de neoplasias malignas parece ser similar a las notificadas anteriormente en poblaciones con GPA y PAM.

Alteraciones analíticas:

Formulación intravenosa

Pacientes con artritis reumatoide:

En pacientes con AR tratados con Rituximab I.V. se ha observado hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad). Tras la disminución de la IgG o la IgM, no aumentó la tasa de infecciones en general o de infecciones graves.

Los episodios de neutropenia asociados al tratamiento con Rituximab I.V., la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o moderada, se observaron en ensayos clínicos en pacientes con AR después del primer ciclo de tratamiento. La neutropenia puede presentarse varios meses después de la administración de Rituximab I.V.

En los periodos comparativos con placebo de los ensayos clínicos, el 0,94% (13/1.382) de los pacientes tratados con Rituximab I.V. y el 0,27% (2/731) de los que recibieron el placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron, respectivamente, de 1,06 y 0,53 por 100 años-paciente después del primer ciclo de tratamiento, y de 0,97 y 0,88 por 100 años-paciente después de múltiples ciclos, respectivamente. Así pues, la neutropenia puede considerarse una RA del primer ciclo exclusivamente. El momento de instauración de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció a un aumento observado de las infecciones graves, y la mayoría de los pacientes siguieron recibiendo nuevos ciclos de Rituximab I.V. después de los episodios de neutropenia.

Pacientes con vasculitis asociada a ANCA:

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

En el estudio multicéntrico, aleatorizado, comparativo con tratamiento activo, con doble enmascaramiento (doble ciego) de la ausencia de inferioridad del rituximab en la GPA y la PAM, el 24% de los pacientes del grupo de Rituximab I.V. (ciclo único) y el 23% de los pacientes del grupo de la ciclofosfamida desarrollaron neutropenia de grado 3 o superior según los criterios NCI-CTC.

En los pacientes tratados con Rituximab I.V., la neutropenia no se asoció a un incremento observado de las infecciones graves. No se ha estudiado en ensayos clínicos el efecto de ciclos múltiples de Rituximab I.V. en el desarrollo de neutropenia en pacientes con GPA y PAM.

4.9. Sobredosis

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos realizados en humanos con dosis superiores a la dosis aprobada de la formulación intravenosa de rituximab. A la fecha, la dosis intravenosa más alta de rituximab que se ha analizado en humanos es de 5000 mg (2250 mg/m²), que se evaluó en un estudio de escalamiento de dosis en pacientes con LLC. No se identificaron señales de seguridad adicionales.

A los pacientes que presenten una sobredosis se les deberá interrumpir inmediatamente la infusión y vigilar estrechamente.

En el entorno posterior a la comercialización, se han informado casos limitados de sobredosis con rituximab. Los eventos adversos que se informaron con una dosis de 1,8 g de rituximab fueron síntomas similares a la gripe, y con una dosis de 2 g de rituximab fue falla respiratoria mortal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales

El rituximab se une específicamente al antígeno de transmembrana, CD20, una fosoproteína no glucosilada, ubicada en los linfocitos pre-B y B maduros. El antígeno se expresa en >95% de todos los linfomas no Hodgkinianos de células B.

El CD20 se encuentra en células B normales y malignas, pero no en células madre hematopoyéticas, en células pro-B, en células plasmáticas normales ni en otro tejido

normal. Este antígeno no se internaliza luego de su unión al anticuerpo, y no se desprende de la superficie celular. El CD20 no circula en el plasma como un antígeno libre y, por lo tanto, no compite por la unión al anticuerpo.

El dominio Fab del rituximab se une al antígeno CD20 en los linfocitos B, y el dominio Fc puede reclutar funciones efectoras inmunes para mediar la lisis de las células B. Los mecanismos posibles de la lisis celular mediada por efectores incluyen la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), que se genera a partir de la unión a C1q, y la citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo (ADCC por sus siglas en inglés), mediada por uno o más de los receptores Fc γ en la superficie de granulocitos, macrófagos y linfocitos citolíticos naturales (NK). También se ha demostrado que la unión del rituximab al antígeno CD20 en los linfocitos B induce la muerte celular mediante la apoptosis.

Se cree que las células B cumplen una función en la patogénesis de la artritis reumatoide (AR) y la sinovitis crónica asociada. En este contexto, las células B pueden actuar en varios lugares en el proceso autoinmune/inflamatorio, incluso en la producción del factor reumatoide (RF) y otros autoanticuerpos, la presentación de antígenos, la activación de células T y/o la producción de citocinas proinflamatorias.

Los recuentos de células B periféricas disminuyeron a niveles inferiores al normal luego de la finalización de la primera dosis del rituximab. En pacientes tratados por neoplasias hematológicas, la recuperación de las células B comenzó en el plazo de 6 meses del tratamiento y generalmente regresó a los niveles normales en el plazo de 12 meses después de la finalización de la terapia, aunque en algunos pacientes esto podía tardar más (hasta una mediana del tiempo de recuperación de 23 meses después de la terapia de inducción). En pacientes con artritis reumatoide, se observó la reducción inmediata de las células B en la sangre periférica luego de dos infusiones de 1000 mg de rituximab, separadas por un intervalo de 14 días. Los recuentos de células B en la sangre periférica comienzan a aumentar desde la Semana 24 y se observa evidencia de repoblación en la mayoría de los pacientes en la Semana 40, ya sea si el rituximab se administró como monoterapia o en combinación con el metotrexate. Una pequeña proporción de pacientes presentó una reducción de las células B periféricas prolongada que duró 2 años o más después de su última dosis de rituximab. En pacientes con vasculitis activa grave asociada a ANCA, la cantidad de células B de la sangre periférica disminuyó a <10 células/ μ L después de dos infusiones semanales de rituximab 375 mg/m², y permanecieron en ese nivel en la mayoría de los pacientes hasta el punto temporal de 6 meses. La mayoría de los pacientes (81%) mostró señales de regreso de las células B, con recuentos >10 células/ μ L en el Mes 12, porcentaje que aumentó a un 87% de los pacientes en el Mes 18.

Biosimilitud

En el Estudio B3281001 de similitud farmacocinética en sujetos con artritis reumatoide (AR), la mediana de los recuentos de células B positivas para CD19 disminuyó en la Semana 2 y permaneció en niveles bajos hasta la Semana 25 (Final del Ensayo). La mayoría de las observaciones se encontraban por debajo del límite de cuantificación. No se observaron diferencias notables entre los grupos de tratamiento en cuanto a los recuentos de células B positivas para CD19 (consulte la Sección Propiedades farmacocinéticas).

En el Estudio B3281004 de extensión, la mediana de los recuentos de células B positivas para CD19 permaneció suprimida desde los tratamientos anteriores en el Estudio B3281001 y mostró una pequeña variación entre los grupos de tratamiento después del tratamiento en el Ciclo 1. Los recuentos de células B positivas para CD19 permanecieron agotados durante todo el período de tratamiento, incluidos el Ciclo 2 y el Ciclo 3, independientemente del cambio de tratamiento del estudio desde el Estudio B3281001, lo que indica que no hubo diferencias notables entre los tratamientos (consulte la Sección Propiedades farmacocinéticas).

En el Estudio B3281006 comparativo de seguridad y eficacia en pacientes con linfoma folicular de baja carga tumoral y positivo para CD20, hubo una reducción rápida en la mediana de los recuentos de células B positivas para CD19 luego de la dosificación inicial; pasado el intervalo de 6 meses, los recuentos celulares se recuperaron y continuaron en aumento hasta la Semana 52 (final del estudio). Los resultados fueron comparables entre los 2 grupos de tratamiento (consulte la sección Propiedades farmacocinéticas).

Experiencia clínica en el linfoma no Hodgkiniano y en la leucemia linfocítica crónica

Linfoma folicular

Monoterapia

Tratamiento inicial, semanalmente durante 4 dosis:

En el ensayo fundamental, 166 pacientes con LNH de células B de grado bajo o folicular recidivante o quimiorresistente recibieron 375 mg/m² de rituximab como infusión intravenosa una vez a la semana durante cuatro semanas. La tasa de respuesta general (ORR por sus siglas en inglés) en la población con intención de tratar (ITT) fue de un 48% (IC del 95% de un 41% a un 56%), con una tasa de respuesta completa (CR por sus siglas en inglés) de un 6% y una tasa de respuesta parcial (PR por sus siglas en inglés) de un 42%. La mediana del tiempo hasta la progresión (TTP por sus siglas en inglés) proyectada para los pacientes con respuesta fue de 13,0 meses. En un análisis de subgrupo, la ORR fue más alta en pacientes con los subtipos histológicos B, C y D de la International Working Group Foundation (IWF), en comparación con el subtipo A de la IWF (un 58% frente a un 12%), fue más alta en pacientes cuya lesión más grande era <5 cm frente a >7 cm en el diámetro más grande (un 53% frente a un 38%), y fue mayor en pacientes con recaída quimiosensible, en comparación con la recaída quimiorresistente (definida como una duración de la respuesta <3 meses) (un 50% frente a un 22%). La ORR en pacientes previamente tratados con trasplante de médula ósea autólogo (TMOA) fue de un 78% frente a un 43% en pacientes sin TMOA. Ni la edad, el sexo, el grado del linfoma, el diagnóstico inicial, la presencia o ausencia de enfermedad mediastínica masiva, los niveles de LDH normales o altos ni la presencia de enfermedad extranodal tuvieron un efecto significativo a nivel estadístico (prueba exacta de Fisher) sobre la respuesta al rituximab. Se observó una correlación significativa a nivel estadístico entre las tasas de respuesta y el compromiso de la médula ósea. Un 40% de los pacientes con compromiso de la médula ósea presentaron respuesta, en comparación con un 59% de los pacientes sin compromiso de la

médula ósea ($p=0,0186$). Este hallazgo no fue respaldado por un análisis de regresión logística escalonada en el que se identificaron los siguientes factores como factores de pronóstico: tipo histológico, positividad para bcl-2 en el período inicial, resistencia a la última quimioterapia y enfermedad mediastínica masiva.

Tratamiento inicial, semanalmente durante 8 dosis:

En un ensayo multicéntrico y de un solo grupo, 37 pacientes con LNH de células B de grado bajo o folicular recidivante o quimiorresistente recibieron 375 mg/m^2 de rituximab como una infusión intravenosa una vez a la semana durante ocho dosis. La ORR fue de un 57% (IC del 95% de un 41% a un 73%; CR de un 14%; PR de un 43%), con una mediana del TTP proyectada para los pacientes con respuesta de 19,4 meses (rango de 5,3 a 38,9 meses).

Tratamiento inicial, mediastínica masiva, semanalmente durante 4 dosis:

En los datos combinados a partir de tres ensayos, 39 pacientes con LNH de células B de grado bajo o folicular recidivante o quimiorresistente, o mediastínica masiva (lesión única $\geq 10 \text{ cm}$ de diámetro), recibieron 375 mg/m^2 de rituximab como una infusión intravenosa una vez a la semana durante cuatro dosis. La ORR fue de un 36% (IC del 95% de un 21% a un 51%; CR de un 3%; PR de un 33%), con una mediana del TTP para los pacientes con respuesta de 9,6 meses (rango de 4,5 a 26,8 meses).

Repetición del tratamiento, semanalmente durante 4 dosis:

En un ensayo multicéntrico y de un solo grupo, 58 pacientes con LNH de células B de grado bajo o folicular recidivante o quimiorresistente y que habían alcanzado una respuesta clínica objetiva en un ciclo previo de rituximab, recibieron una repetición del tratamiento con 375 mg/m^2 de rituximab como una infusión intravenosa una vez a la semana durante cuatro dosis. Tres de los pacientes habían recibido dos ciclos de rituximab antes de la inscripción y, por lo tanto, recibieron un tercer ciclo en el estudio. Dos pacientes recibieron una repetición del tratamiento dos veces en el estudio. En las 60 repeticiones del tratamiento en estudio, la ORR fue de un 38% (IC del 95% de un 26% a un 51%; CR de un 10%; PR de un 28%), con una mediana del TTP proyectada para los pacientes con respuesta de 17,8 meses (rango de 5,4 a 26,6). Esto se compara de manera favorable con el TTP alcanzado después del ciclo previo de rituximab (12,4 meses).

Tratamiento inicial, en combinación con quimioterapia

En un ensayo con aleatorización y abierto, se aleatorizó a un total de 322 pacientes con linfoma folicular no tratados previamente para recibir ya sea la quimioterapia con CVP (ciclofosfamida 750 mg/m^2 , vincristina $1,4 \text{ mg/m}^2$ hasta un máximo de 2 mg en el Día 1, y prednisolona $40 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ en los Días 1 a 5) cada 3 semanas durante 8 ciclos, o rituximab 375 mg/m^2 en combinación con CVP (R-CVP). Se administró el rituximab en el primer día de cada ciclo de tratamiento. Un total de 321 pacientes (162 con R-CVP, 159 con CVP) recibieron la terapia y se analizaron en cuanto a la eficacia. La mediana del seguimiento de los pacientes fue de 53 meses. La terapia de R-CVP generó un beneficio significativo por sobre la terapia de CVP para el criterio primario de valoración, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (27 meses frente a 6,6 meses, $p < 0,0001$, prueba de rango logarítmico). La proporción de pacientes con una respuesta tumoral (CR, CRu, PR) fue significativamente más alta ($p < 0,0001$, prueba de Chi-cuadrado) en el grupo con R-CVP (80,9%) que en el

grupo con CVP (57,2%). El tratamiento con R-CVP prolongó de manera significativa el tiempo hasta la progresión de la enfermedad o la muerte, en comparación con el tratamiento con CVP, 33,6 meses y 14,7 meses, respectivamente ($p < 0,0001$, prueba de rango logarítmico). La mediana de la duración de la respuesta fue de 37,7 meses en el grupo con R-CVP y de 13,5 meses en el grupo con CVP ($p < 0,0001$, prueba de rango logarítmico).

La diferencia entre los grupos de tratamiento con respecto a la supervivencia global reveló una diferencia clínica significativa ($p=0,029$, prueba de rango logarítmico estratificado por centro): las tasas de supervivencia a los 53 meses fueron de un 80,9% para los pacientes en el grupo con R-CVP en comparación con un 71,1% para los pacientes en el grupo con CVP.

Los resultados de otros tres ensayos aleatorizados en los que se administró el rituximab en combinación con un régimen de quimioterapia diferente a CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferón- α) también han demostrado mejoras significativas en las tasas de respuesta, en los parámetros dependientes del tiempo, así como en la supervivencia global. Los resultados clave de los cuatro estudios se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5 Resumen de los Resultados Clave de los Cuatro Estudios Aleatorizados de Fase III que Evalúan los Beneficios del Rituximab con Diferentes Regímenes de Quimioterapia en el Tratamiento contra el Linfoma Folicular

| Estudio | Tratamiento, N | Mediana del FU, Meses | ORR, % | CR, % | Mediana de TTF/PFS/EFS, Meses | Tasas de OS, % |
|----------------|----------------------------------|-----------------------|----------|----------|--|---------------------------------------|
| M39021 | CVP, 159 R-CVP, 162 | 53 | 57 81 | 10 41 | Mediana del TTP: 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 del TTF: 2,6 años No se alcanzó $p < 0,001$ | 18 meses 90 95 $p=0,016$ |
| OSHO-39 | MCP, 96 R-MCP, 105 | 47 | 75 92 | 25 50 | Mediana de la PFS: 28,8 No se alcanzó $p < 0,0001$ | 48 meses 74 87 $p=0,0096$ |
| FL2000 | CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175 | 42 | 85 94 | 49 76 | Mediana de la EFS: 36 No se alcanzó $p < 0,0001$ | 42 meses 84 91 $p=0,029$ |

EFS: supervivencia libre de eventos; TTP: tiempo hasta la progresión o la muerte; PFS: supervivencia libre de progresión; TTF: tiempo hasta el fracaso del tratamiento; Tasas OS: tasas de supervivencia en el momento de los análisis.

Terapia de mantenimiento

Linfoma folicular no tratado anteriormente:

En un ensayo internacional, prospectivo, multicéntrico, abierto, de fase III, 1193 pacientes con linfoma folicular avanzado no tratado previamente recibieron terapia de inducción con R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) o R-FCM (n=44), según la elección del investigador. Un total de 1078 pacientes respondieron a la terapia de inducción, de los cuales 1018 se aleatorizaron a la terapia de mantenimiento con el rituximab (n=505) o al grupo de observación (n=513). Los dos grupos de tratamiento se encontraban bien equilibrados con respecto a las características iniciales y al estado de la enfermedad. El tratamiento de mantenimiento con el rituximab constó de una infusión única de rituximab a 375 mg/m² del área de superficie corporal, administrada cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años.

El análisis primario preespecificado se realizó con una mediana de tiempo de observación de 25 meses a partir de la aleatorización, la terapia de mantenimiento con el rituximab se tradujo en una mejora clínicamente relevante y estadísticamente significativa en el criterio primario de valoración de la supervivencia libre de progresión (PFS por sus siglas en inglés) evaluada por el investigador, en comparación con la observación en pacientes con linfoma folicular no tratado anteriormente (Tabla 6).

También se observó la obtención de un beneficio significativo a partir del tratamiento de mantenimiento con el rituximab en los criterios secundarios de valoración de supervivencia libre de eventos (EFS por sus siglas en inglés), el tiempo hasta el siguiente tratamiento antilinfoma (TNLT por sus siglas en inglés), el tiempo hasta la siguiente quimioterapia (TNCT por sus siglas en inglés) y la tasa de respuesta global (ORR) en el análisis primario (Tabla 6).

Los datos obtenidos durante el seguimiento prolongado de los pacientes en el estudio (mediana de seguimiento de 9 años) confirmaron el beneficio a largo plazo de la terapia de mantenimiento con el rituximab en términos de la PFS, la EFS, el TNLT y el TNCT (Tabla 6).

Tabla 6 Descripción General de los Resultados de Eficacia para el Mantenimiento con el Rituximab frente a la Observación en el Análisis Primario Definido por el Protocolo y Después de una Mediana de Seguimiento de 9 Años (Análisis final)

| | Análisis Primario (Mediana del FU: 25 meses) | | Análisis final (Mediana del FU: 9.0 años) | |
|---|--|--------------------|---|--------------------|
| | Observación N=513 | Rituximab N=505 | Observación N=513 | Rituximab N=505 |
| Eficacia primaria | | | | |
| Supervivencia libre de progresión (mediana) | NR | NR | 4,06 años | 10,49 años |
| Valor p del rango logarítmico | <0,0001 | | <0,0001 | |
| Razón de riesgos (IC del 95%) | 0,50 (0,39; 0,64) | | 0,61 (0,52; 0,73) | |
| Reducción de riesgo | 50% | | 39% | |

| | Análisis Primario (Mediana del FU: 25 meses) | | Análisis final (Mediana del FU: 9.0 años) | |
|--|---|----------------------------|--|----------------------------|
| | Observación N=513 | Rituximab N=505 | Observación N=513 | Rituximab N=505 |
| Eficacia secundaria | | | | |
| Supervivencia global (mediana) | NR | NR | NR | NR |
| Valor p del rango logarítmico | 0,7246 | | 0,7948 | |
| Razon de riesgos instantaneos (IC del 95%) | 0,89 (0,45; 1,74) | | 1,04 (0,77; 1,40) | |
| Reducción de riesgo | 11% | | -6% | |
| Supervivencia libre de eventos (mediana) | 38 meses | NR | 4,04 años | 9,25 años |
| Valor p del rango logarítmico | <0,0001 | | <0,0001 | |
| Razón de riesgos instantáneos (IC del 95%) | 0,54 (0,43; 0,69) | | 0,64 (0,54; 0,76) | |
| Reducción de riesgo | 46% | | 36% | |
| TNLT (mediana) | NR | NR | 6,11 años | NR |
| Valor p del rango logarítmico | 0,0003 | | <0,0001 | |
| Razón de riesgos instantáneos (IC del 95%) | 0,61 (0,46; 0,80) | | 0,66 (0,55; 0,78) | |
| Reducción de riesgo | 39% | | 34% | |
| TNCT (mediana) | NR | NR | 9,32 años | NR |
| Valor p del rango logarítmico | 0,0011 | | 0,0004 | |
| Razón de riesgos instantáneos (IC del 95%) | 0,60 (0,44; 0,82) | | 0,71 (0,59; 0,86) | |
| Reducción de riesgo | 40% | | 39% | |
| Tasa de respuesta global* | 55% | 74% | 61% | 79% |
| Valor p de la prueba de chi-cuadrado | <0,0001 | | <0,0001 | |
| Cociente de probabilidades (IC del 95%) | 2,33 (1,73; 3,15) | | 2,43 (1,84; 3,22) | |
| Tasa de respuesta completa (CR/CRu)* | 48% | 67% | 53% | 67% |
| Valor p de la prueba de chi-cuadrado | <0,0001 | | <0,0001 | |
| Cociente de probabilidades (IC del 95%) | 2,21 (1,65; 2,94) | | 2,34 (1,80; 3,03) | |

*: al final de la terapia de mantenimiento/observación; el resultado del análisis final se basa en la mediana de seguimiento de 73 meses.

FU: seguimiento; NR: no alcanzada en el momento del corte de los datos clínicos, TNCT: tiempo hasta el siguiente tratamiento con quimioterapia; TNLT: tiempo hasta el siguiente tratamiento antilinfoma.

El tratamiento de mantenimiento con el rituximab proporcionó beneficios consistentes en todos los subgrupos predefinidos analizados: sexo (masculino, femenino), edad (<60 años, ≥60 años), puntaje del Índice Internacional de Pronóstico de Linfomas Foliculares (FLIPI) (≤1, 2, o ≥3), terapia de inducción (R-CHOP, R-CVP, o R-FCM) e independientemente de la calidad de la respuesta al tratamiento de inducción (CR, CRu, o PR). Los análisis exploratorios del beneficio del tratamiento de mantenimiento reflejaron un efecto menos pronunciado en pacientes de la tercera edad (>70 años), sin embargo, los tamaños de las muestras eran reducidos.

Linfoma folicular recidivante/resistente al tratamiento

En un ensayo internacional, multicéntrico, prospectivo, abierto, de fase III, 465 pacientes con linfoma folicular recidivante/resistente al tratamiento se aleatorizaron en la primera fase para una terapia de inducción con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona; n=231) o con rituximab más CHOP (R-CHOP, n=234). Los dos grupos de tratamiento se encontraban bien equilibrados con respecto a las características iniciales y

al estado de la enfermedad. Un total de 334 pacientes que alcanzaron una remisión completa o parcial luego de la terapia de inducción se aleatorizaron a una segunda etapa de una terapia de mantenimiento con el rituximab (n=167) o de observación (n=167). El tratamiento de mantenimiento con el rituximab constó de una infusión única de rituximab a 375 mg/m² del área de superficie corporal, administrada cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años.

El análisis final de la eficacia incluyó a todos los pacientes aleatorizados a ambas partes del estudio. Luego de una mediana de tiempo de observación de 31 meses para los pacientes aleatorizados a la fase de inducción, el tratamiento con R-CHOP mejoró significativamente el resultado de los pacientes con linfoma folicular recidivante/resistente al tratamiento en comparación con el tratamiento con CHOP (consulte la Tabla 7).

Tabla 7 Fase de Inducción: Descripción General de los Resultados de Eficacia para el CHOP frente al R-CHOP (Mediana de Tiempo de Observación de 31 Meses)

| | CHOP | R-CHOP | Valor p | Reducción de Riesgo ¹⁾ |
|--------------------------|------|--------|---------|-----------------------------------|
| Eficacia Primaria | | | | |
| ORR ²⁾ | 74% | 87% | 0,0003 | NA |
| CR ²⁾ | 16% | 29% | 0,0005 | NA |
| PR ²⁾ | 58% | 58% | 0,9449 | NA |

1) Las estimaciones se calcularon mediante las razones de riesgos instantáneos

2) Última respuesta del tumor según la evaluación del investigador. El análisis estadístico “primario” para la “respuesta” fue el análisis de tendencias de la CR frente a la PR frente a la ausencia de respuesta (p <0,0001)

Abreviaturas: NA: no disponible; ORR: tasa de respuesta global; CR: respuesta completa; PR: respuesta parcial.

Para los pacientes aleatorizados a la fase de mantenimiento del ensayo, la mediana del tiempo de observación fue de 28 meses a partir de la aleatorización a la fase de mantenimiento. El tratamiento de mantenimiento con el rituximab conllevó a una mejora clínicamente relevante y estadísticamente significativa en el criterio primario de valoración, la PFS (tiempo desde la aleatorización a la fase de mantenimiento hasta la recaída, la progresión de la enfermedad o la muerte), en comparación con la observación sola (p <0,0001, prueba de rango logarítmico). La mediana de la PFS fue de 42,2 meses en el grupo de mantenimiento con el rituximab en comparación con 14,3 meses en el grupo de observación. Mediante un análisis de regresión de cox, el riesgo de presentar una enfermedad progresiva o de muerte se redujo en un 61% con el tratamiento de mantenimiento con el rituximab, en comparación con el grupo en observación (IC del 95% de un 45% a un 72%). Las tasas de supervivencia libre de progresión estimadas mediante el modelo de Kaplan-Meier a los 12 meses fueron de un 78% en el grupo de mantenimiento con el rituximab frente a un 57% en el grupo de observación. Un análisis de la supervivencia global confirmó el beneficio significativo de la terapia de mantenimiento con el rituximab sobre el grupo de observación (p=0,0039, prueba de rango logarítmico). El tratamiento de mantenimiento con el rituximab disminuyó el riesgo de muerte en un 56% (IC del 95% de un 22% a un 75%).

Tabla 8 Fase de Mantenimiento: Descripción General de los Resultados De Eficacia del Rituximab Frente al Grupo de Observación (Mediana de Tiempo de Observación de 28 Meses)

| Parámetro de Eficacia | Estimaciones de Kaplan-Meier del Tiempo Mediano hasta el Evento (Meses) | | | Reducción de Riesgo |
|--|---|-------------------|---------------------------|---------------------|
| | Observación (n=167) | Rituximab (n=167) | Rango Logarítmico Valor p | |
| Supervivencia libre de progresión (PFS) | 14,3 | 42,2 | <0,0001 | 61% |
| Supervivencia global | NR | NR | 0,0039 | 56% |
| Tiempo hasta el nuevo tratamiento antilinfoma | 20,1 | 38,8 | <0,0001 | 50% |
| Supervivencia libre de enfermedad ^a | 16,5 | 53,7 | 0,0003 | 67% |
| Análisis de subgrupo | | | | |
| PFS | | | | |
| CHOP | 11,6 | 37,5 | <0,0001 | 71% |
| R-CHOP | 22,1 | 51,9 | 0,0071 | 46% |
| CR | 14,3 | 52,8 | 0,0008 | 64% |
| PR | 14,3 | 37,8 | <0,0001 | 54% |
| OS | | | | |
| CHOP | NR | NR | 0,0348 | 55% |
| R-CHOP | NR | NR | 0,0482 | 56% |

NR: no alcanzada; ^a: solamente aplicable a pacientes que alcanzaron una CR.

El beneficio del tratamiento de mantenimiento con el rituximab se confirmó en todos los subgrupos analizados, independientemente del régimen de inducción (CHOP o R-CHOP) o de la calidad de la respuesta al tratamiento de inducción (CR o PR) (Tabla 8). El tratamiento de mantenimiento con el rituximab prolongó de manera significativa la mediana de la PFS en los pacientes que respondieron a la terapia de inducción con CHOP (mediana de la PFS de 37,5 meses frente a 11,6 meses, $p < 0,0001$) al igual que en aquellos que respondieron a la terapia de inducción con R-CHOP (mediana de la PFS de 51,9 meses frente a 22,1 meses, $p = 0,0071$). A pesar de que los subgrupos eran reducidos, el tratamiento de mantenimiento con el rituximab proporcionó un beneficio significativo en términos de la supervivencia global tanto para los pacientes que respondieron al tratamiento con CHOP como para los pacientes que respondieron al tratamiento con R-CHOP, aunque se requiere realizar un seguimiento más prolongado para confirmar esta observación.

Linfoma no Hodgkiniano difuso de células B grandes

En un ensayo aleatorizado abierto, un total de 399 pacientes de la tercera edad no tratados previamente (de entre 60 y 80 años) con linfoma difuso de células B grandes recibieron la quimioterapia estándar con CHOP (ciclofosfamida 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m²,

vincristina 1,4 mg/m² hasta un máximo de 2 mg en el Día 1, y prednisolona 40 mg/m²/día en los Días 1 a 5) cada 3 semanas durante ocho ciclos, o rituximab 375 mg/m² más CHOP (R-CHOP). Se administró el rituximab en el primer día del ciclo de tratamiento.

El análisis final de la eficacia incluyó a todos los pacientes aleatorizados (197 con CHOP, 202 con R-CHOP), y tuvo una mediana de duración del seguimiento de aproximadamente 31 meses. Los dos grupos de tratamiento se encontraban bien equilibrados en términos de las características iniciales de la enfermedad y el estado de la enfermedad. El análisis final confirmó que el tratamiento con R-CHOP estaba asociado con una mejora clínicamente relevante y estadísticamente significativa en la duración de la supervivencia libre de eventos (el parámetro primario de la eficacia; en el cual los eventos fueron la muerte, la recaída o la progresión del linfoma, o la implementación de un nuevo tratamiento antilinfoma) (p=0,0001). Las estimaciones de Kaplan-Meier de la mediana de la duración de la supervivencia libre de eventos fue de 35 meses en el grupo con R-CHOP, en comparación con 13 meses en el grupo con CHOP, lo que representa una reducción del riesgo de un 41%. A los 24 meses, las estimaciones de la supervivencia global fueron de un 68,2% en el grupo con R-CHOP y de un 57,4% en el grupo con CHOP. Un análisis subsiguiente de la duración de la supervivencia global, realizado con una mediana de seguimiento de hasta 60 meses, confirmó el beneficio del tratamiento con R-CHOP sobre el beneficio de CHOP (p=0,0071), lo que representa una reducción del riesgo de un 32%.

El análisis de todos los parámetros secundarios (tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de enfermedad, duración de la respuesta) verificó el efecto del tratamiento con R-CHOP en comparación con el tratamiento con CHOP. La tasa de respuesta completa después del ciclo 8 fue de un 76,2% en el grupo con R-CHOP y de un 62,4% en el grupo con CHOP (p=0,0028). El riesgo de progresión de la enfermedad disminuyó en un 46% y el riesgo de recaída en un 51%. En todos los subgrupos de pacientes (sexo, edad, Índice Internacional de Pronóstico (IPI) ajustado por edad, clasificación de Ann Arbor, ECOG, β2 microglobulina, LDH, albúmina, síntomas B, enfermedad mediastínica masiva, sitios extranodales, compromiso de la médula ósea), los cocientes de riesgo para la supervivencia libre de eventos y para la supervivencia global (R-CHOP en comparación con CHOP) fueron inferiores a 0,83 y 0,95, respectivamente. Se asoció el tratamiento con R-CHOP con mejorías en los resultados para los pacientes de alto y de bajo riesgo, de acuerdo con el IPI ajustado por edad.

Hallazgos de laboratorio clínico

No se observaron respuestas entre los 67 pacientes evaluados para el anticuerpo humano antimurino (HAMA). De los 356 pacientes evaluados para el HACA, 1,1% (4 pacientes) tuvieron resultados positivos.

Leucemia linfocítica crónica

En dos ensayos abiertos aleatorizados, un total de 817 pacientes no tratados anteriormente y 552 pacientes con LLC recidivante/resistente al tratamiento se aleatorizaron para recibir ya fuera la quimioterapia con FC (fludarabina 25 mg/m², ciclofosfamida 250 mg/m², Días 1 a 3) cada 4 semanas durante 6 ciclos o el rituximab en combinación con FC (R-FC). Se

administró el rituximab en una dosificación de 375 mg/m² durante el primer ciclo un día antes de la quimioterapia y en una dosificación de 500 mg/m² en el Día 1 de cada ciclo posterior de tratamiento. Se excluyó a los pacientes del estudio con LLC recidivante/resistente al tratamiento si habían sido tratados anteriormente con anticuerpos monoclonales o si eran refractarios (definido como la incapacidad de alcanzar una remisión parcial durante al menos 6 meses) a la fludarabina o a cualquier análogo nucleósido. Se analizó un total de 810 pacientes (403 con R-FC, 407 con FC) para el estudio de primera línea (Tabla 9a y Tabla 9b) y 552 pacientes (276 con R-FC, 276 con FC) para el estudio sobre la enfermedad recidivante/refractaria (Tabla 10), a fin de evaluar la eficacia.

En el estudio de primera línea, después de una mediana de tiempo de observación de 48,1 meses, la mediana de la PFS fue de 55 meses en el grupo con R-FC y de 33 meses en el grupo con FC ($p < 0,0001$, prueba de rango logarítmico). El análisis de la supervivencia global reveló un beneficio significativo con el tratamiento con R-FC sobre la quimioterapia con FC sola ($p=0,0319$, prueba de rango logarítmico) (Tabla 9a). El beneficio en términos de la PFS se observó de manera consistente en la mayoría de subgrupos de pacientes analizados de acuerdo con el riesgo de la enfermedad en el período inicial (es decir, Clasificación A a C de Binet) (Tabla 9b).

Tabla 9a Tratamiento de Primera Línea para la Leucemia Linfocítica Crónica

Descripción General de los Resultados de Eficacia del Rituximab más FC frente al FC solo: Mediana de Tiempo de Observación de 48,1 meses

| Parámetro de Eficacia | Estimaciones de Kaplan-Meier del Tiempo Mediano hasta el Evento (Meses) | | | Reducción de Riesgo |
|---|---|--------------|---------------------------|---------------------|
| | FC (n=409) | R-FC (n=408) | Rango Logarítmico Valor p | |
| Supervivencia libre de progresión (PFS) | 32,8 | 55,3 | <0,0001 | 45% |
| Supervivencia global | NR | NR | 0,0319 | 27% |
| Supervivencia libre de eventos | 31,3 | 51,8 | <0,0001 | 44% |
| Tasa de respuesta (CR, nPR o PR) | 72,6% | 85,8% | <0,0001 | n.a. |
| Tasas de CR | 16,9% | 36,0% | <0,0001 | n.a. |
| Duración de la respuesta* | 36,2 | 57,3 | <0,0001 | 44% |
| Supervivencia libre de enfermedad (DFS)** | 48,9 | 60,3 | 0,0520 | 31% |
| Tiempo hasta el nuevo tratamiento | 47,2 | 69,7 | <0,0001 | 42% |

Tasa de respuesta y tasas de CR analizadas con la prueba de chi-cuadrado. NR: no alcanzada; n.a.: no aplicable.

*: aplicable solamente a pacientes que alcanzaron una CR, nPR, PR.

**: aplicable solamente a pacientes que alcanzaron una CR.

Tabla 9b Tratamiento de Primera Línea para la Leucemia Linfocítica Crónica

Cocientes de Riesgos Instantáneos de la Supervivencia Libre de Progresión de Acuerdo con la Clasificación de Binet (IDT): Mediana de Tiempo de Observación de 48,1 Meses

| Supervivencia Libre de Progresión (PFS) | Cantidad de Pacientes | | Razón de riesgos instantáneos (IC del 95%) | Valor p (Prueba de Wald, Ajustada) |
|---|-----------------------|------|--|------------------------------------|
| | FC | R-FC | | |
| Clasificación A de Binet | 22 | 18 | 0,39 (0,15; 0,98) | 0,0442 |
| Clasificación B de Binet | 259 | 263 | 0,52 (0,41; 0,66) | <0,0001 |
| Clasificación C de Binet | 126 | 126 | 0,68 (0,49; 0,95) | 0,0224 |

IC: Intervalo de Confianza.

En el estudio sobre la enfermedad recidivante/refractaria al tratamiento, la mediana de la supervivencia libre de progresión (criterio primario de valoración) fue de 30,6 meses en el grupo con R-FC y de 20,6 meses en el grupo con FC ($p=0,0002$, prueba de rango logarítmico). El beneficio en términos de la PFS se observó en casi todos los subgrupos de pacientes analizados de acuerdo con el riesgo de la enfermedad en el período inicial. Se informó una mejoría leve, pero no significativa en la supervivencia global en el grupo con R-FC en comparación con el grupo con FC.

Tabla 10 Tratamiento de la Leucemia Linfocítica Crónica Recidivante/Refractaria al Tratamiento: Descripción General de los Resultados de Eficacia para el Rituximab más FC frente al FC Solo (Mediana de Tiempo de Observación de 25,3 Meses)

| Parámetro de Eficacia | Estimaciones de Kaplan-Meier de la mediana de tiempo hasta el Evento (Meses) | | | Reducción de Riesgo |
|---|--|--------------|---------------------------|---------------------|
| | FC (n=276) | R-FC (n=276) | Rango Logarítmico Valor p | |
| Supervivencia libre de progresión (PFS) | 20,6 | 30,6 | 0,0002 | 35% |
| Supervivencia global | 51,9 | NR | 0,2874 | 17% |
| Supervivencia libre de eventos | 19,3 | 28,7 | 0,0002 | 36% |
| Tasa de respuesta (CR, nPR o PR) | 58,0% | 69,9% | 0,0034 | n.a. |
| Tasas de CR | 13,0% | 24,3% | 0,0007 | n.a. |
| Duración de la respuesta* | 27,6 | 39,6 | 0,0252 | 31% |
| Supervivencia libre de enfermedad (DFS)** | 42,2 | 39,6 | 0,8842 | -6% |
| Tiempo hasta el nuevo tratamiento para la LLC | 34,2 | NR | 0,0024 | 35% |

Tasa de respuesta y tasas de CR analizadas con la prueba de chi-cuadrado.

*: aplicable solamente a pacientes que alcanzaron una CR, nPR, PR; NR: no alcanzada; n.a.: no aplicable.

** : aplicable solamente a pacientes que alcanzaron una CR.

Los resultados de otros estudios de apoyo con rituximab en combinación con otros regímenes de quimioterapia (incluidos CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustina y cladribina) para el tratamiento de pacientes con LLC recidivante/resistente al tratamiento no tratada anteriormente también han demostrado tasas de respuesta global altas con beneficios en términos de las tasas de PFS, aunque con una toxicidad moderadamente más alta (especialmente mielotoxicidad). Estos estudios respaldan la administración del rituximab con cualquier quimioterapia.

Los datos obtenidos de aproximadamente 180 pacientes tratados anteriormente con el rituximab han demostrado un beneficio clínico (incluida la CR) y apoyan el retratamiento con rituximab.

Experiencia clínica en artritis reumatoide

La eficacia y la seguridad del rituximab en el alivio de los síntomas y signos de la artritis reumatoide en pacientes con una respuesta inadecuada a los inhibidores del TNF se demostró en un ensayo fundamental aleatorizado, controlado, doble ciego y multicéntrico (Ensayo 1).

El Ensayo 1 evaluó a 517 pacientes que habían presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a una o más terapias con inhibidores del TNF. Los pacientes elegibles tenían artritis reumatoide activa, diagnosticada de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology [ACR]). El rituximab se administró como dos infusiones I.V. separadas por un intervalo de 15 días. Los pacientes recibieron 2 infusiones intravenosas de 1000 mg del rituximab o de placebo en combinación con MTX. Todos los pacientes recibieron de manera concomitante 60 mg de prednisolona oral entre los Días 2 y 7 y 30 mg entre los Días 8 y 14 luego de la primera infusión. El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes que logró una respuesta ACR20 en la semana 24. Se realizó un seguimiento a los pacientes más allá de la Semana 24 para evaluar los criterios de valoración a largo plazo, incluida una evaluación radiográfica a las 56 semanas y a las 104 semanas. Durante este tiempo, un 81% de los pacientes del grupo original con el placebo, recibió el rituximab entre las Semanas 24 y 56, en virtud del protocolo de un estudio de extensión abierto.

Los ensayos del rituximab en pacientes con artritis prematura (pacientes sin un tratamiento previo con metotrexate y pacientes con una respuesta inadecuada al metotrexate, pero no tratados aún con inhibidores del TNF-alfa) han alcanzado sus criterios primarios de valoración. El rituximab no está indicado para estos pacientes, ya que los datos de seguridad sobre el tratamiento a largo plazo con el rituximab son insuficientes, en particular en lo que respecta al riesgo de desarrollar neoplasias y LMP.

Resultados de la actividad de la enfermedad

El rituximab en combinación con el metotrexate aumentó significativamente la proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría de al menos un 20% en el puntaje del ACR en comparación con los pacientes tratados con metotrexate solo (Tabla 11). Entre todos los estudios de desarrollo, el beneficio del tratamiento fue similar en los pacientes, independiente de la edad, el sexo, el área de superficie corporal, la raza, la cantidad de tratamientos previos o el estado de la enfermedad.

También se observó una mejoría clínica y estadísticamente significativa en todos los componentes individuales de la respuesta del ACR (recuento de articulaciones sensibles al tacto e inflamadas, evaluación global por parte del paciente y del médico, puntajes del índice de discapacidad [HAQ], evaluación del dolor y Proteínas C Reactivas [mg/dL]).

Tabla 11 Resultados de la Respuesta Clínica en el Criterio Primario de Valoración en el Ensayo 1 (Población con IDT)

| | Resultado† | Placebo + MTX | Rituximab + MTX (2 × 1000 mg) |
|----------|---|---------------|----------------------------------|
| Ensayo 1 | | (n=201) | (n=298) |
| | ACR20 | 36 (18%) | 153 (51%)* |
| | ACR50 | 11 (5%) | 80 (27%)* |
| | ACR70 | 3 (1%) | 37 (12%)* |
| | Respuesta de la EULAR (Buena/Moderada) | 44 (22%) | 193 (65%)* |
| | Cambio Medio en el DAS | -0,34 | -1,83* |

† Resultado a las 24 semanas.

Diferencia significativa a partir del placebo + MTX en el punto temporal primario: **p ≤0,0001.

Los pacientes tratados con el rituximab en combinación con el metotrexate tuvieron una disminución significativamente mayor en el puntaje de actividad de la enfermedad (DAS28) que los pacientes tratados con metotrexate solo (Tabla 11). De manera similar, una cantidad significativamente mayor de pacientes tratados con el rituximab en el tratamiento con el rituximab y el metotrexate, en comparación con los pacientes tratados con metotrexate solo, alcanzaron una respuesta buena a moderada según la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) (Tabla 11).

Respuesta radiográfica

El daño estructural de la articulación se evaluó radiográficamente y se expresó como un cambio en el Puntaje Total de Sharp modificado (mTSS) y sus componentes, el puntaje de erosión y el puntaje de estrechamiento del espacio articular.

En el Ensayo 1, realizado en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a una o más terapias con inhibidores del TNF, que recibieron el rituximab en combinación con el metotrexate demostraron una progresión radiográfica significativamente menor que los pacientes que recibieron originalmente metotrexate solo a las 56 semanas. De los pacientes que originalmente recibieron el metotrexate solo, un 81% recibió el rituximab ya fuera como terapia de rescate entre las Semanas 16 y 24 o en el ensayo de extensión, antes de la Semana 56. Una proporción mayor de pacientes que recibía el tratamiento original con rituximab/MTX tampoco presentó una progresión en las erosiones durante 56 semanas (Tabla 12).

Tabla 12 Resultados Radiográficos de 1 Año (Población con IDTm)

| | Placebo + MTX | Rituximab + MTX 2 × 1000 mg |
|---|---------------|--------------------------------|
| Ensayo 1 | (n=184) | (n=273) |
| Cambio medio respecto del período inicial: Puntaje total de Sharp modificado | 2,30 | 1,01* |
| Puntaje de erosión | 1,32 | 0,60* |
| Puntaje de estrechamiento del espacio articular | 0,98 | 0,41** |
| Proporción de pacientes sin cambio radiográfico | 46% | 53%, NI |
| Proporción de pacientes sin cambio erosivo | 52% | 60%, NI |

150 pacientes que fueron aleatorizados originalmente al grupo con el placebo + MTX en el Ensayo 1 recibieron al menos un ciclo del RTX + MTX al año

*p <0,05, **p <0,001. Abreviatura: NI: No Importante.

También se observó inhibición de la tasa de daño progresivo de la articulación a largo plazo. El análisis radiográfico a los 2 años en el Ensayo 1 demostró que existe una reducción significativa de la progresión del daño estructural de la articulación en los pacientes que reciben el rituximab en combinación con el metotrexate, en comparación con el metotrexate solo, así como una proporción considerablemente mayor de pacientes sin progresión del daño de la articulación durante el período de dos años.

Resultados de la función física y de la calidad de vida

Se observaron reducciones significativas en los puntajes del índice de discapacidad (HAQ-DI) y de fatiga (FACIT de Fatiga) entre los pacientes que recibieron el tratamiento con el rituximab, en comparación con los pacientes tratados con el metotrexate solo. Además, la proporción de pacientes tratados con rituximab que mostraron una diferencia mínima de importancia clínica (MCID) en el HAQ-DI (definido como una reducción >0,22 en el puntaje total individual) fueron más altas que entre los pacientes que recibieron el metotrexate solo (Tabla 13).

También se demostró una mejoría significativa en la calidad de vida relacionada con la salud, con una mejoría significativa tanto en el puntaje de salud física (PHS) como en el

puntaje de salud mental (MHS) del SF-36. Asimismo, una proporción de pacientes significativamente más alta alcanzó una MCID en estos puntajes (Tabla 13).

Tabla 13 Resultados de la función física y de la calidad de vida en la semana 24 en el ensayo 1

| Resultado[†] | Placebo + MTX | Rituximab + MTX (2 × 1000 mg) |
|----------------------------------|----------------------|--|
| | (n=201) | (n=298) |
| Cambio medio en el HAQ-DI | 0,1 | -0,4*** |
| % de MCID en el HAQ-DI | 20% | 51% |
| Cambio medio en el FACIT-T | -0,5 | -9,1*** |
| | N=197 | N=294 |
| Cambio medio en el PHS del SF-36 | 0,9 | 5,8*** |
| % de MCID en el PHS del SF-36 | 13% | 48%*** |
| Cambio medio en el MHS del SF-36 | 1,3 | 4,7** |
| % de MCID en el MHS del SF-36 | 20% | 38%* |

† Resultado a las 24 semanas

Diferencia significativa respecto del placebo en el punto temporal primario: *p <0,05; **p <0,001; ***p ≤0,0001.

MCID en el HAQ-DI ≥0,22, MCID en el PHS del SF-36 >5,42, MCID en el MHS del SF-36 >6,33.

Eficacia en pacientes seropositivos para autoanticuerpos (RF y anti-CCP)

Los pacientes seropositivos para el Factor Reumatoide (RF) y/o para el Anti péptido cíclico citrulinado (anti-CCP) que recibieron el tratamiento con el rituximab en combinación con el metotrexate presentaron una respuesta mejorada en comparación con los pacientes negativos para ambos.

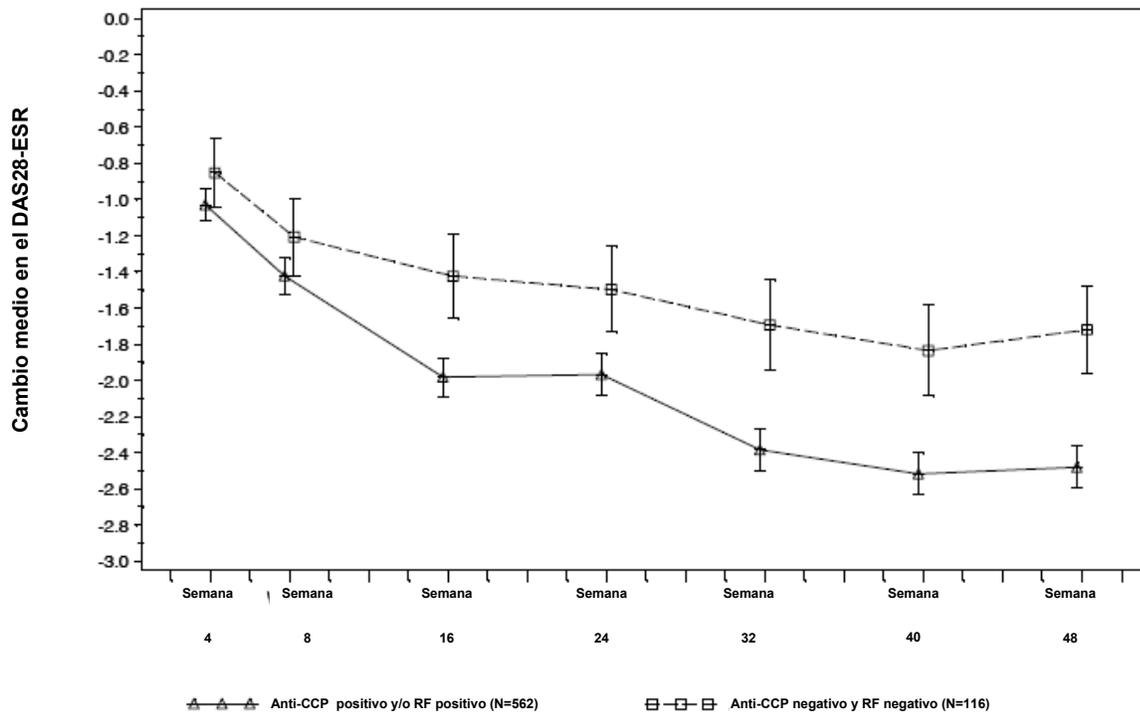
Los resultados de eficacia de los pacientes tratados con rituximab se analizaron con base en el estado de autoanticuerpos antes del inicio del tratamiento. En la Semana 24, los pacientes seropositivos para el RF y/o anti-CCP en el período inicial mostraron un aumento significativo en la probabilidad de alcanzar ACR20 y 50 respuestas en comparación con los pacientes seronegativos ($p=0,0312$ y $p=0,0096$) (Tabla 14). Estos hallazgos se replicaron en la Semana 48, en la que la seropositividad para el autoanticuerpos también aumentó de forma significativa la probabilidad de alcanzar una respuesta ACR70. En la Semana 48, los pacientes seropositivos fueron de 2 a 3 veces más propensos a alcanzar respuestas del ACR en comparación con los pacientes seronegativos. Los pacientes seropositivos también demostraron una disminución significativa en el DAS28-ESR, en comparación con los pacientes seronegativos (Figura 1).

Tabla 14 Resumen de eficacia según estado inicial 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 de la EULAR (%) | 74,8* | 62,9 | 84,3* | 72,3 |
| Cambio medio en el DAS28-ESR | -1,97** | -1,50 | -2,48*** | -1,72 |

Los niveles de importancia se definieron como * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$.

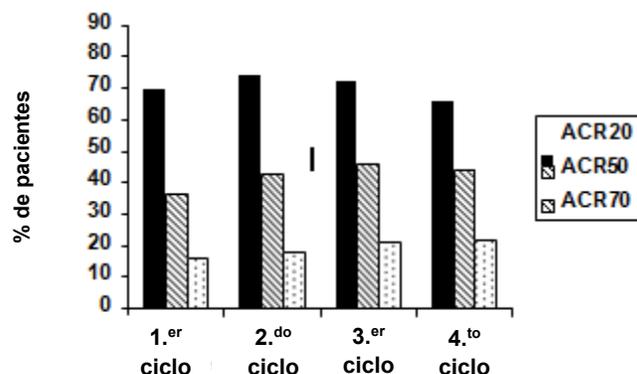
Figura 1: Cambio Respecto del Período Inicial en el DAS28-ESR Según el Estado Inicial de Autoanticuerpos



Eficacia a largo plazo con el tratamiento de varios ciclos

El tratamiento con rituximab en combinación con metotrexate durante varios ciclos generó mejorías sostenidas en los signos y síntomas clínicos de la AR, como lo indicaron las respuestas del ACR, del DAS28-ESR y de la EULAR, que resultaron evidentes en todas las poblaciones de pacientes estudiadas (Figura 2). Se observó una mejoría sostenida en la función física, según lo indicado por el puntaje en el HAQ-DI, y en la proporción de pacientes que alcanzaron una MCID en el HAQ-DI.

Figura 2: Respuestas del ACR en los 4 Ciclos de Tratamiento (24 Semanas Después de cada Ciclo [entre los Pacientes, entre las Visitas]) en Pacientes con una Respuesta Inadecuada a los Inhibidores del TNF (n=146)



Hallazgos de laboratorio clínico

Un total de 392/3095 (12,7%) pacientes con artritis reumatoide obtuvieron resultados positivos para anticuerpos humanos antiquméricos (HACA) en los estudios clínicos posteriores al tratamiento con el rituximab. En la mayoría de los pacientes, la aparición de HACA no estuvo asociada con el deterioro clínico ni con un aumento en el riesgo de reacciones a posteriores a la infusión. La presencia de HACA puede estar asociada con un empeoramiento de las reacciones a la infusión o de las reacciones alérgicas después de la segunda infusión de los ciclos posteriores.

Experiencia clínica en vasculitis activa grave asociada a ANCA

Un total de 197 pacientes de 15 años o más, con vasculitis activa grave asociada a ANCA activa severa se inscribieron y trataron en un ensayo comparativo con principio activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y de no inferioridad.

Se aleatorizó a los pacientes en una proporción de 1:1 para recibir ciclofosfamida oral diariamente (2 mg/kg/día) por 3 a 6 meses o rituximab (375 mg/m²) una vez a la semana durante 4 semanas. Todos los pacientes en el grupo con ciclofosfamida recibieron un tratamiento de mantenimiento con azatioprina durante el seguimiento. Los pacientes en ambos grupos recibieron 1000 mg de metilprednisolona por pulso intravenoso (I.V.) (u otro glucocorticoide en una dosis equivalente) por día, durante 1 a 3 días, seguida por prednisona oral (1 mg/kg/día, sin exceder los 80 mg/día). La dosis de prednisona se debía reducir por completo antes de los 6 meses desde el comienzo del tratamiento del ensayo.

La medición del resultado primario fue la obtención de una remisión completa a los 6 meses, definida como un Puntaje de Actividad de Vasculitis de Birmingham para la granulomatosis de Wegener (BVAS/WG) de 0 y haber terminado la terapia con glucocorticoides. El margen de ausencia de inferioridad especificado anteriormente para la diferencia entre tratamientos era de 20%. El ensayo demostró la ausencia de inferioridad del rituximab respecto de la ciclofosfamida para la obtención de la remisión completa a los 6 meses (Tabla 15).

Se observó eficacia tanto para los pacientes con una enfermedad de diagnóstico reciente como para los pacientes con una enfermedad recidivante (Tabla 16).

Tabla 15 Porcentaje de Pacientes adultos que Alcanzaron la Remisión Completa a los 6 Meses (Población con Intención de Tratar*)

| | Rituximab (n=99) | Ciclofosfamida (n=98) | Diferencia entre Tratamientos (Rituximab – Ciclofosfamida) |
|------|-----------------------------|----------------------------------|---|
| Tasa | 63,6% | 53,1% | 10,6% IC del 95,1% ^b (-3,2%; 24,3%) ^a |

– IC: intervalo de confianza.

– *Imputación del peor caso.

^a Se demostró la ausencia de inferioridad, ya que el límite inferior (-3,2%) era mayor el margen de ausencia de inferioridad predeterminado (-20%).

^b El nivel de confianza del 95,1% refleja un alfa adicional de 0,001 para justificar un análisis intermedio de la eficacia.

Tabla 16 Remisión Completa a los 6 Meses según el Estado de la Enfermedad

| | Rituximab | Ciclofosfamida | Diferencia (IC del 95%) |
|-----------------------------|------------------|-----------------------|--------------------------------|
| Todos los pacientes | N=99 | N=98 | |
| Recientemente diagnosticada | N=48 | N=48 | |
| Recidivante | N=51 | N=50 | |
| Remisión Completa | | | |
| Todos los pacientes | 63,6% | 53,1% | 10,6% (-3,2; 24,3) |
| Recientemente diagnosticada | 60,4% | 64,6% | -4,2% (-23,6; 15,3) |
| Recidivante | 66,7% | 42,0% | 24,7% (5,8; 43,6) |

Se aplica la imputación del peor caso a los pacientes con datos faltantes.

Remisión completa a los 12 y a los 18 meses

En el grupo con el rituximab, el 48% de los pacientes alcanzaron la remisión completa a los 12 meses y el 39% de los pacientes alcanzaron la remisión completa a los 18 meses. Entre los pacientes tratados con la ciclofosfamida (seguida por azatioprina para el mantenimiento de la remisión completa), el 39% de los pacientes alcanzaron la remisión completa a los 12 meses y el 33% de los pacientes alcanzaron la remisión completa a los 18 meses. Desde el Mes 12 hasta el Mes 18, se observaron 8 recaídas en el grupo con el rituximab, en comparación con cuatro en el grupo con la ciclofosfamida.

Retratamiento con rituximab

Con base en el juicio del investigador, 15 pacientes recibieron un segundo ciclo de terapia de rituximab para tratar la recaída de la actividad de la enfermedad, que ocurrió entre 6 y 18 meses después del primer ciclo del rituximab. Los datos limitados del ensayo actual evitan sacar cualquier conclusión con respecto a la eficacia de los ciclos posteriores del rituximab en pacientes con vasculitis activa grave asociada a ANCA.

La terapia inmunosupresora continua puede ser apropiada especialmente para los pacientes con riesgo de recaída (es decir, con antecedentes de recaídas tempranas y de vasculitis activa grave asociada a ANCA, o pacientes con reconstitución de linfocitos B, junto con PR3-ANCA en el monitoreo). Cuando se ha alcanzado la remisión con el rituximab, se puede considerar una terapia inmunosupresora continua para prevenir la recaída. No se ha establecido la eficacia ni la seguridad del rituximab en el tratamiento de mantenimiento.

Evaluaciones de laboratorio

Un total de 23/99 (23%) pacientes tratados con el rituximab en el ensayo obtuvieron un resultado positivo para HACA a los 18 meses. Ninguno de los 99 pacientes tratados con el rituximab era positivo para HACA durante el tamizaje. La relevancia clínica de la formación de HACA en los pacientes tratados con el rituximab no está clara.

Estudios clínicos comparativos de RITUXIMAB I.V.:

El programa de desarrollo clínico del biosimilar de RUXIENCE® incluyó un estudio aleatorizado y doble ciego en pacientes con linfoma folicular de baja carga tumoral y positivo para CD20 en el contexto del tratamiento de primera línea (Estudio B3281006); un estudio aleatorizado, doble ciego y en grupos paralelos en pacientes con artritis reumatoide (Estudio B3281001); y un estudio de extensión, aleatorizado y doble ciego realizado para otorgarles acceso continuo al tratamiento a los pacientes del Estudio B3281001 (Estudio B3281004).

B3281006

El Estudio B3281006 fue un estudio aleatorizado y doble ciego que comparó la eficacia y la seguridad de RUXIENCE® (n=196) frente a MabThera® (n=198) en pacientes con linfoma folicular de baja carga tumoral y positivo para CD20 en el contexto del tratamiento de primera línea. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 1:1 para recibir RUXIENCE® o MabThera® administrados como una infusión I.V. en una dosis de 375 mg/m² durante las Visitas 2, 3, 4 y 5 (Días 1, 8, 15 y 22). La dosis máxima de rituximab administrado en un día fue de 1125 mg a través de una infusión I.V.

El propósito primario de este ensayo fue comparar la eficacia de RUXIENCE® con la de MabThera® al administrarse como un tratamiento de primera línea a pacientes con linfoma folicular de baja carga tumoral y positivo para CD20. El criterio primario de valoración de la eficacia fue la tasa de respuesta global (ORR) de RUXIENCE® y MabThera® en la Semana 26, que se define como la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta

completa (CR) o una respuesta parcial (PR), de acuerdo con los criterios de respuesta revisados para el linfoma maligno. Los criterios secundarios de valoración incluyeron la eficacia, la seguridad, la farmacocinética, la farmacodinámica y la inmunogenicidad adicionales.

Se demostró de forma estadística la similitud entre RUXIENCE® y MabThera® en el criterio primario de valoración de la eficacia, la ORR, con base en los criterios de equivalencia preespecificados de -16,0% a 16,0%. Las ORR fueron n=148 (75,5%) para RUXIENCE® y n=140 (70,7%) para MabThera®. El análisis de la ORR, derivado de una evaluación de revisión central, demostró una diferencia estimada de 4,66%, con un IC del 95% de (-4,16%; 13,47%), lo que estuvo por completo dentro del margen de equivalencia. Los resultados de los otros criterios secundarios de valoración fueron comparables entre los 2 grupos de tratamiento.

No hubo diferencias de importancia clínica en la eficacia, la seguridad ni la inmunogenicidad entre RUXIENCE® y MabThera® en los pacientes con linfoma folicular de baja carga tumoral positivo para CD20.

B3281001 y B3281004

El Estudio B3281001 fue un estudio aleatorizado en una proporción de 1:1:1, doble ciego y en grupos paralelos en pacientes con artritis reumatoide que comparó la farmacocinética, la farmacodinamia y la seguridad (incluida la inmunogenicidad) de RUXIENCE®, MabThera® o Rituxan®. Los criterios secundarios de valoración incluyeron las evaluaciones clínicas de la actividad de la enfermedad.

El Estudio B3281004 fue un estudio de extensión aleatorizado y doble ciego que se llevó a cabo en pacientes con artritis reumatoide que habían participado por al menos 16 semanas en el Estudio B3281001. Los pacientes en el grupo con RUXIENCE® en el Estudio B3281001 continuaron recibiendo RUXIENCE® y los pacientes que recibían MabThera® o Rituxan® cambiaron a RUXIENCE®. Los criterios secundarios de valoración incluyeron las evaluaciones clínicas de la actividad de la enfermedad.

El Estudio B3281001 y el Estudio B3281004 no se diseñaron para realizar una comparación estadística formal de los criterios de valoración de la eficacia. Los resultados de eficacia en estos estudios fueron comparables entre RUXIENCE®, MabThera® y Rituxan®. No hubo diferencias de importancia clínica en la seguridad o en la inmunogenicidad entre RUXIENCE®, MabThera® y Rituxan® en los pacientes con artritis reumatoide.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Linfoma no Hodgkiniano

Con base en un análisis farmacocinético poblacional realizado en 298 pacientes con linfoma no Hodgkiniano (LNH) que recibieron infusiones únicas o múltiples de rituximab como agente único o en combinación con terapia con CHOP (las dosis de rituximab aplicadas oscilaron entre 100 mg/m² y 500 mg/m²), los cálculos de depuración no específica (CL₁), la depuración específica (CL₂) contribuida posiblemente por las células B o por la carga tumoral, y el volumen de distribución del compartimento central (V₁) de la población típica fueron de 0,14 L/día, 0,59 L/día y 2,7 L, respectivamente. La mediana de la vida media de

eliminación terminal calculada del rituximab fue de 22 días (rango de 6,1 a 52 días). Los recuentos iniciales de células positivas para CD19 y el tamaño de las lesiones tumorales medibles contribuyeron en algún grado a la variabilidad en la CL_2 del rituximab en los datos obtenidos de 161 pacientes a los que se les administraron 375 mg/m^2 como una infusión intravenosa durante 4 dosis semanales. Los pacientes con recuentos más altos de células positivas para CD19 o con lesiones tumorales presentaron una CL_2 mayor. Sin embargo, un componente de gran tamaño de variabilidad interindividual permaneció para la CL_2 después de la corrección en función de los recuentos de células positivas para CD19 y el tamaño de la lesión tumoral. El V_1 varió según el área de superficie corporal (BSA por sus siglas en inglés) y la terapia con CHOP. Esta variabilidad en el V_1 (un 27,1% y un 19,0%), contribuida por el rango en el BSA ($1,53 \text{ m}^2$ a $2,32 \text{ m}^2$) y la terapia con CHOP concurrente, respectivamente, fue relativamente pequeña. La edad, el sexo y el estado funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) no tuvieron efectos sobre la farmacocinética del rituximab. Este análisis indica que no se espera que el ajuste de la dosis de rituximab con cualquiera de las covariables evaluadas genere una reducción importante en su variabilidad farmacocinética.

El rituximab, administrado como una infusión intravenosa en una dosis de 375 mg/m^2 en intervalos semanales por un total de 4 dosis a 203 pacientes con LNH no tratados previamente con rituximab, produjo una $C_{\text{máx}}$ media de $486 \text{ } \mu\text{g/mL}$ (rango de $77,5 \text{ } \mu\text{g/mL}$ a $996,6 \text{ } \mu\text{g/mL}$) luego de la cuarta infusión. El rituximab fue detectable en el suero de pacientes entre 3 y 6 meses después de la finalización del último tratamiento.

Luego de la administración de rituximab en una dosis de 375 mg/m^2 como infusión intravenosa en intervalos semanales por un total de 8 dosis a 37 pacientes con LNH, la $C_{\text{máx}}$ media aumentó con cada infusión sucesiva, lo que abarca desde una media de $243 \text{ } \mu\text{g/mL}$ (rango de $16 \text{ } \mu\text{g/mL}$ a $582 \text{ } \mu\text{g/mL}$) después de la primera infusión, hasta $550 \text{ } \mu\text{g/mL}$ (rango de $171 \text{ } \mu\text{g/mL}$ a $1177 \text{ } \mu\text{g/mL}$) después de la octava infusión.

El perfil farmacocinético del rituximab, cuando se administra como 6 infusiones de 375 mg/m^2 en combinación con 6 ciclos de quimioterapia con CHOP, fue similar a aquel observado con el rituximab solo.

Leucemia linfocítica crónica

El rituximab se administró como una infusión intravenosa en una dosis de primer ciclo de 375 mg/m^2 , aumentada a 500 mg/m^2 cada ciclo, durante 5 dosis en combinación con fludarabina y ciclofosfamida en pacientes con LLC. La $C_{\text{máx}}$ media ($n=15$) fue de $408 \text{ } \mu\text{g/mL}$ (rango de $97 \text{ } \mu\text{g/mL}$ a $764 \text{ } \mu\text{g/mL}$) después de la quinta infusión de 500 mg/m^2 y la vida media terminal media fue de 32 días (rango de 14 a 62 días).

Artritis reumatoide

Luego de dos infusiones intravenosas de rituximab en una dosis de 1000 mg, con dos semanas de diferencia, la media de la vida media terminal fue de 20,8 días (rango de 8,58 a 35,9 días), la depuración sistémica media fue de $0,23 \text{ L/día}$ (rango de $0,091 \text{ L/día}$ a $0,67 \text{ L/día}$) y el volumen de distribución en estado de equilibrio medio fue de $4,6 \text{ L}$ (rango de $1,7 \text{ L}$ a $7,51 \text{ L}$).

Con base en un análisis farmacocinético poblacional de los datos de 2005 pacientes con AR que recibieron el rituximab, la depuración calculada de rituximab fue de 0,335 L/día, el volumen de distribución fue de 3,1 L y la vida media de eliminación terminal media fue de 18,0 días (rango de 5,17 a 77,5 días). En pacientes con AR, la edad, el peso y el sexo no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética del rituximab.

No existen datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con disfunción hepática o renal.

En cuatro estudios, se evaluó la farmacocinética del rituximab luego de dos dosis intravenosas (I.V.) de 500 mg y 1000 mg en los Días 1 y 15. En todos estos estudios, la farmacocinética del rituximab fue proporcional a la dosis en el rango de dosis limitado estudiado. La $C_{m\acute{a}x}$ media para rituximab en suero luego de la primera infusión osciló entre 157 $\mu\text{g/mL}$ a 171 $\mu\text{g/mL}$ para la dosis de 2×500 mg y osciló entre 298 $\mu\text{g/mL}$ a 341 $\mu\text{g/mL}$ para la dosis de 2×1000 mg. Luego de la segunda infusión, la $C_{m\acute{a}x}$ media osciló entre 183 $\mu\text{g/mL}$ y 198 $\mu\text{g/mL}$ para la dosis de 2×500 mg y osciló entre 355 $\mu\text{g/mL}$ a 404 $\mu\text{g/mL}$ para la dosis de 2×1000 mg. La vida media de eliminación terminal media osciló entre 15 y 16 días para el grupo con la dosis de 2×500 mg y entre 17 y 21 días para el grupo con la dosis de 2×1000 mg. Para ambas dosis, la $C_{m\acute{a}x}$ media fue de un 16% a un 19% mayor luego de la segunda infusión, en comparación con la primera infusión.

Se evaluó la farmacocinética del rituximab luego de dos dosis I.V. de 500 mg y 1000 mg tras la repetición del tratamiento en el segundo ciclo. La $C_{m\acute{a}x}$ media para rituximab en suero luego de la primera infusión fue de 170 $\mu\text{g/mL}$ a 175 $\mu\text{g/mL}$ para la dosis de 2×500 mg y de 317 $\mu\text{g/mL}$ a 370 $\mu\text{g/mL}$ para la dosis de 2×1000 mg. Luego de la segunda infusión, la $C_{m\acute{a}x}$ fue de 207 $\mu\text{g/mL}$ para la dosis de 2×500 mg y osciló entre 377 $\mu\text{g/mL}$ y 386 $\mu\text{g/mL}$ para la dosis de 2×1000 mg. La media de la vida media de eliminación terminal después de la segunda infusión, luego del segundo ciclo, fue de 19 días para la dosis de 2×500 mg y osciló entre 21 y 22 días para la dosis de 2×1000 mg. Los parámetros farmacocinéticos (PK) del rituximab fueron comparables durante los dos ciclos de tratamiento.

Los parámetros PK en la población con una respuesta inadecuada a los anti-TNF, con la misma pauta posológica (2×1000 mg, I.V., con 2 semanas de diferencia), fueron similares, con una concentración sérica máxima media de 369 $\mu\text{g/mL}$ y una vida media terminal media de 19,2 días.

Vasculitis activa grave asociada a ANCA

Con base en el análisis farmacocinético poblacional de los datos de 97 pacientes con vasculitis activa grave asociada a ANCA que recibieron 375 mg/m^2 de rituximab una vez a la semana durante cuatro dosis, la mediana de la vida media de eliminación terminal calculada fue de 23 días (rango de 9 a 49 días). La depuración y el volumen de distribución medios del rituximab fueron de 0,313 L/día (rango de 0,116 L/día a 0,726 L/día) y de 4,50 L (rango de 2,25 L a 7,39 L), respectivamente. Los parámetros PK del rituximab en estos pacientes parecen ser similares a lo que se ha observado en pacientes con artritis reumatoide.

Población pediátrica

La farmacocinética del rituximab no se ha estudiado en niños ni en adolescentes.

Disfunción hepática/renal

No se realizaron estudios formales para examinar los efectos de la disfunción renal o hepática sobre la farmacocinética del rituximab.

Estudios farmacocinéticos comparativos de RUXIENCE®

La similitud farmacocinética de RUXIENCE® y el rituximab se evaluó en 198 sujetos con artritis reumatoide (AR) en un estudio de tres grupos, doble ciego, aleatorizado, en grupos paralelos (1:1:1) y con una sola dosis (B3281001), en el que se comparó RUXIENCE®, MabThera® y Rituxan® luego de la infusión intravenosa de una dosis única de 1000 mg en el Día 1 y en el Día 15.

Los 3 medicamentos del estudio (RUXIENCE®, MabThera® y Rituxan®) presentaron un perfil farmacocinético (PK) similar. Los IC del 90% para las proporciones entre la prueba y la referencia de la $C_{máx}$, el ABC_t y el ABC_{inf} se encontraban en los límites de aceptación previamente especificados de un 80,00% a un 125,00% para las comparaciones entre RUXIENCE® y MabThera® y Rituxan®, y entre MabThera® y Rituxan®. Las proporciones entre la prueba y la referencia (IC del 90% de las proporciones) de las medias geométricas ajustadas de la $C_{máx}$, el ABC_t y el ABC_{inf} fueron de un 105,67% (96,91%, 115,21%), de un 103,36% (92,81%, 115,12%) y de un 104,19% (92,75%, 117,06%), respectivamente, para la comparación entre RUXIENCE® y MabThera®; y de un 106,62% (97,65%, 116,41%), de un 101,33% (90,82%, 113,04%) y de un 100,45% (89,20%, 113,11%), respectivamente, para la comparación entre RUXIENCE® y Rituxan®. Las proporciones entre la prueba y la referencia (IC del 90% de las proporciones) de las medias geométricas ajustadas de la $C_{máx}$, el ABC_t y el ABC_{inf} fueron de un 100,90% (92,38%, 110,20%), de un 98,03% (87,83%, 109,40%) y de un 96,40% (85,57%, 108,60%), respectivamente, para la comparación entre MabThera® y Rituxan®. En general, el estudio demuestra la similitud PK entre RUXIENCE® y MabThera® y Rituxan®, y la similitud PK entre MabThera® y Rituxan®.

En el Estudio B3281004 de extensión, realizado en sujetos con AR activa que habían participado durante al menos 16 semanas en el Estudio B3281001 y que no habían recibido un tratamiento de intervención (en el período en el cual el sujeto completó su participación en el Estudio B3281001 y buscó inscribirse en el Estudio B3281004) con agentes en investigación u otros productos biológicos (incluidos MabThera® y Rituxan®), a todos los sujetos se les ofrecieron hasta 3 ciclos (6 dosis) de tratamiento del estudio. Un ciclo se definió como 2 infusiones I.V. (1000 mg/500 mL) del tratamiento del estudio administradas en los Días 1 y 15 de un ciclo de 24 semanas (± 8 semanas). Los datos sobre la concentración sérica media de RUXIENCE® y MabThera® indicaron concentraciones séricas del rituximab similares entre los 5 grupos de tratamiento, lo que respalda la similitud PK que se observó en el Estudio B3281001 de similitud PK.

En el Estudio B3281006 clínico comparativo en pacientes con linfoma folicular de carga tumoral baja y positivo para CD20, luego de 4 infusiones semanales de RUXIENCE® o MabThera® administradas a 375 mg/m² del área de superficie corporal (para una dosis máxima de 1125 mg), los datos de la concentración sérica media de RUXIENCE® y MabThera® indicaron concentraciones séricas de rituximab similares entre los 2 grupos de tratamiento.

5.3. Datos de Seguridad Preclínica

El rituximab ha demostrado ser altamente específico para el antígeno CD20 en las células B. Los estudios de toxicidad que se realizaron en monos cynomolgus no han mostrado otro efecto aparte de la reducción farmacológica esperada de las células B en la sangre periférica y en el tejido linfoide.

Se han llevado a cabo estudios de toxicidad en el desarrollo en monos cynomolgus con dosis de hasta 100 mg/kg (tratamiento administrado los Días 20 a 50 de gestación) y estos no han mostrado evidencia alguna de toxicidad fetal causada por el rituximab. Sin embargo, se observó una reducción farmacológica dependiente de la dosis en las células B en los órganos linfoides de los fetos, que se mantuvo después del nacimiento y estuvo acompañada de un descenso en el nivel de IgG en los animales recién nacidos afectados. En estos animales, el recuento de células B volvió a la normalidad en un plazo de 6 meses a partir de su nacimiento, y no comprometió la reacción a la inmunización.

No se han realizado pruebas estándar para investigar la mutagenicidad, ya que no son relevantes para esta molécula. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para establecer el potencial carcinogénico del rituximab.

No se han realizado estudios específicos para determinar los efectos del rituximab sobre la fertilidad. En general, en los estudios de toxicidad realizados, no se han observado efectos nocivos en los órganos reproductores de los monos cynomolgus machos o hembras.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1. Incompatibilidades.

No se encontraron incompatibilidades.

6.2. Precauciones especiales para almacenamiento.

Producto terminado:

Almacenar a una temperatura entre 2 ° C y 8 ° C. Conservar el envase en el empaque exterior para protegerlo de la luz.

Producto diluido:

Almacenar el producto diluido en NaCl 0.9% o Dextrosa 5% por un máximo de 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C seguido de un máximo de 24 horas adicionales a una temperatura de 30°C.