

Novex® Rituximab



Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Formula

Cada vial de 100 mg de Novex® contiene: Rituximab 100 mg (10mg/ml). Excipientes: polisorbato 80; cloruro de sodio; citrato de sodio dihidratado; hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico c.s.p. pH 6,5; agua para inyectables c.s.p. 10 ml.

Cada vial de 500 mg de Novex® contiene: Rituximab 500 mg (10 mg/ml). Excipientes: polisorbato 80; cloruro de sodio; citrato de sodio dihidratado; hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico c.s.p. pH 6,5; agua para inyectables c.s.p. 50 ml.

Acción terapéutica

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal

Código ATC: L01XC02

Indicaciones

Linfoma No-Hodgkin (LNH)

- En pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia.
- En pacientes con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción, Rituximab está indicado para el tratamiento de mantenimiento.
- En pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadios III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia, Rituximab está indicado como monoterapia.
- En pacientes con Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona).

En pacientes con Leucemia linfática crónica (LLC) que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o hayan sido refractarios a un tratamiento previo, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia. Es limitada la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Rituximab en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, Rituximab incluido (ya sea solo o acompañado de quimioterapia).

Aritritis reumatoidea (AR)

- En pacientes adultos con artritis reumatoidea activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT).
- Rituximab en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento. Rituximab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medida con rayos-X y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato.

En pacientes adultos con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangitis Microscópica (PAM), Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides (PAM).

Características farmacológicas/propiedades

Mecanismo de acción:

Rituximab es un anticuerpo monoclonal (mAb) quirémico murino/humano que se une específicamente al antígeno CD20.

Este antígeno es una proteína de transmembrana fosforilada presente en linfocitos B maduros y en las células pre-B que se expresa en más del 90% de todos los linfomas no-Hodgkin (LNH) de células B. Este antígeno no se detectó en células madre hematopoyéticas, células pre-B, células plasmáticas normales ni en otros tejidos normales. Este antígeno no se internaliza tras la unión del anticuerpo ni se elimina de la superficie celular. CD20 no circula en el plasma como antígeno libre y, por esta razón, no compite con la unión con los anticuerpos.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal (mAb) quirémico murino/humano, con especificidad de unión a CD20, una proteína transmembrana fosforilada, que se localiza en células pre-B y linfocitos B maduros (antígeno pan-B) restringido a linaje de células B.

El antígeno se encuentra tanto en células B normales como en células B malignas (excepto en células de mieloma y la mayoría de los precursores de células B de la leucemia linfoblástica aguda o LLA).

El dominio Fab de Rituximab se une al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B, mientras que el dominio Fc puede reclutar efectores de la respuesta inmune para mediar la lisis de las células B. Los mecanismos posibles de la lisis celular medida por efecto incluyen la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). También se ha demostrado que la unión de Rituximab al antígeno CD20 de los linfocitos B induce la muerte celular por apoptosis.

Luego de la primera dosis de Rituximab en pacientes con neoplasias hematológicas, o de la segunda infusión en pacientes con artritis reumatoidea o granulomatosis de Wegener y poliangitis microscópica se observa una disminución del recuento de células B periféricas. La recuperación comienza a los 6 meses de tratamiento, y la evidencia de repoblación se observa en la mayoría de los pacientes en la semana 40, independientemente de que se administre en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Modo de administración

Novex® es una solución concentrada que debe ser diluida previamente a su administración por infusión endovenosa. No se debe administrar en pulso o bolo endovenoso (I.V.).

Las infusiones de Novex® deben realizarse bajo estrecha supervisión de un médico experto y en un entorno que disponga en forma inmediata de un equipo completo de reanimación.

Antes de cada infusión premedicar con un antipirético y un antihistamínico. Por ejemplo paracetamol y difenhidramina.

En pacientes con artritis reumatoidea administrar metilprednisolona o equivalente corticoide 30 minutos previos a la infusión, para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relativas a la infusión.

Se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si Rituximab no se va a administrar en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides para el tratamiento del linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica.

En pacientes con Granulomatosis (GW) y con poliangitis microscópica (PAM), administrar glucocorticoides con Rituximab.

En pacientes con Leucemia Linfática crónica considerar profilaxis de neumonía por Pneumocystis jirovecii y anfiterapicos, y luego de 12 meses al tratamiento.

También considerar profilaxis para neumonía por Pneumocystis jirovecii en pacientes con GW y PAM durante el tratamiento con Rituximab y luego de 6 meses de la última infusión.

Modo de administración

Primera infusión:

La velocidad inicial recomendada para la infusión es de 50 mg/hora, después de los primeros 30 minutos, en ausencia de toxicidad, se puede incrementar a 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

Infusiones siguientes:

Comenzar la infusión a una velocidad inicial de 100 mg/hora, pudiendo incrementarse, en ausencia de toxicidad por la infusión, a 100 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora. La solución preparada de Rituximab debe administrarse como infusión intravenosa, empleando una vía específica. Las soluciones preparadas no deben administrarse en infusión rápida o en bolo I.V. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas (véase Precauciones y advertencias). Se debe interrumpir inmediatamente la infusión en aquellos pacientes que muestren evidencia de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia. En los pacientes con linfoma no-Hodgkin se debe evaluar posteriormente la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuadas, y la evidencia de infiltración pulmonar por radiología torácica. En ningún paciente debe reiniciarse la infusión hasta la remisión completa de todos los síntomas, y normalización de los valores de laboratorio y de los resultados de la radiología torácica. A partir de ese momento, la infusión puede reiniciarse inicialmente como máximo a la mitad de la velocidad de la infusión previa. Si se presentasen por segunda vez las mismas reacciones adversas graves, se debe considerar seriamente, y caso por caso, la decisión de finalizar el tratamiento. Las reacciones relacionadas con la infusión de grado leve o moderado (véase Reacciones adversas) se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de infusión. La velocidad de infusión puede incrementarse cuando mejoran los síntomas.

Instrucciones para la preparación de la dilución:

Novex® se suministra en viales monodosis, apirógenos, estériles, sin conservantes. Cada mililitro de solución concentrada de Novex® contiene 10 miligramos de Rituximab.

Emplear técnicas asepticas y materiales estériles descontables en la preparación de la dilución. Calcular y extraer la cantidad necesaria de Novex®, y diluir dentro de una bolsa de infusión que contenga una solución uso inyectable acuosa de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o de una solución uso inyectable acuosa de D-glucosa al 5%, hasta una concentración calculada de Rituximab de 1 a 4 mg/ml. Para mezclar y homogeneizar la solución diluida de Novex®, inverter suavemente la bolsa para evitar que se forme espuma, efectuar este mezclado varias veces hasta visualizar que la solución diluida de Rituximab es homogénea.

La solución diluida preparada para infusión intravenosa debe ser empleada inmediatamente.

Precauciones especiales de conservación, eliminación y otras manipulaciones:

Se debe tener precaución para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. El medicamento no confiere ninguna conservante antimicrobiano ni agentes bactericidas, por lo que se deben mantener las técnicas asepticas. Antes de la administración, los medicamentos parenterales se deben siempre inspeccionar visualmente por si contienen partículas o presentan alteraciones de color. Desde un punto de vista microbiológico, la solución diluida preparada para infusión endovenosa debe ser empleada inmediatamente.

Si no se usa de forma inmediata, el tiempo de almacenamiento y conservación hasta su uso y las condiciones antes de su empleo serán responsabilidad del usuario y no deberían ser superiores a las 24 horas, conservandola entre 2 a 8°C en heladera, y únicamente se deberá utilizar si la dilución se ha realizado bajo condiciones asepticas controladas y validadas.

El remanente que queda de la solución concentrada de Novex®, una vez extraída la cantidad a utilizar en la dilución, desde un punto de vista microbiológico también debe descartarse, será responsabilidad del usuario haber hecho la extracción observando estrictas condiciones asepticas para poder conservarlo en las condiciones indicadas (Ver Almacenamiento y conservación) para un próximo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede reutilizarse sin nueva receta médica.

DOSIFICACION:

Ajuste de dosis durante el tratamiento

Cuando Rituximab se adminstre en combinación con quimioterapia, y sea necesario reducir la dosis de esta última, se deben aplicar las reducciones de dosis estándares de la misma, pero no se recomiendan reducciones de dosis de Rituximab.

Linfoma No-Hodgkin folicular:

La dosis sugerida es de 375 mg/m² de superficie corporal, según el siguiente esquema:

a-TERAPIA COMBINADA:

Inducción: en pacientes con Linfoma folicular que no hayan sido previamente tratados, o en pacientes en recidiva o refractarios se sugiere inducción con 375 mg/m² de superficie corporal de Rituximab por ciclo, hasta 8 ciclos, en combinación con quimioterapia.

Rituximab debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del glucocorticido asociado a la quimioterapia, si correspondera.

Terapia de mantenimiento para quienes respondieron a inducción:

• En pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular que no hayan sido tratados previamente, y que hayan respondido a la fase de inducción, Rituximab se sugiere un esquema con 375 mg/m² de superficie corporal, una vez cada dos meses (luego de 2 meses de la última dosis de la terapia de inducción), hasta la progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de 2 años.

• En pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular en reciada o refractarios: La posología recomendada de Rituximab, luego de 3 meses de la última dosis de la inducción, es 375 mg/m² de superficie corporal, una vez cada 3 meses, hasta progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de 2 años.

b-MONOTERAPIA:

• En pacientes con Linfoma folicular adultos, en estadio III-IV en reciada o refractario la posología recomendada de Rituximab usado como monoterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal administrada en forma de infusión I.V. una vez por semana durante 4 semanas. En aquellos pacientes que hayan respondido a un tratamiento previo con Rituximab, la dosis sugerida es la misma a la anterior, es decir (375 mg/m² de superficie corporal administrada en forma de infusión I.V. una vez por semana durante cuatro semanas).

Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes:

La dosis sugerida es de 375 mg/m² de superficie corporal según el siguiente esquema:

Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375 mg/m² el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante ocho ciclos, tras la infusión I.V. del componente glucocorticóide del CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Rituximab con otras quimioterapias en linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes.

Leucemia Linfática Crónica (LLC):

La dosis sugerida es de 375 mg/m² previo al inicio de Quimioterapia y luego 500 mg/m² el día 1 de ciclos 2 a 6.

En pacientes con LLC se recomienda una profilaxis con una adecuada hidratación y administración de uricocáusticos 48 horas antes de comenzar la terapia para disminuir el riesgo del síndrome de lisis tumoral.

Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea > 25 x 10⁹/l se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la infusión con Rituximab para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia para pacientes que no tratan previamente o que están en reciada o refractarios a un tratamiento previo es 375 mg/m² de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m² de superficie corporal el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia

Aritritis Reumatoidea:

Los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información acerca del riesgo de desarrollo de leucocitofagia multifocal progresiva (ver precauciones y advertencias).

Los pacientes deben haber recibido tratamiento con 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la infusión de Rituximab para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Antes de cada infusión de Rituximab se debe administrar siempre premedicación consistente en un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un

antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina).

En esta indicación cada ciclo de Rituximab se compone de dos infusions intravenosas de 1.000 mg, separadas por dos semanas. Es decir, se sugiere una infusión I.V. con 1000 mg de Rituximab, y 30 semanas más tarde la segunda aplicación de la misma dosis.

Ante la necesidad de aplicación posterior, no debe hacerse antes de las 16 semanas, preferentemente luego de las 24 semanas del ciclo anterior.

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangitis Microscópica (PAM):

La dosis sugerida es de 375 mg/m² de superficie corporal, una vez por semana, durante 4 semanas. La dosis recomendada de Rituximab para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener (GW) y poliangitis microscópica (PAM) es de 375 mg/m² de superficie corporal, en infusión I.V., una vez por semana, durante 4 semanas.

Para tratar los síntomas graves de la vasculitis se recomienda administrar metilprednisolona, en una dosis de 1.000 mg/día I.V. durante 1 a 3 días, seguido de prednisona oral 1 mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día), reducidos progresivamente lo antes posible según el estado clínico) dentro de los 14 días previos al inicio de Rituximab y pueden continuarse durante y luego del ciclo de 4 semanas de tratamiento con Rituximab.

La seguridad y eficacia del tratamiento con ciclos posteriores de Rituximab aún no se han establecido. Se recomienda para pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangitis microscópica (PAM) la prevención de la neumonía por Pneumocystis jiroveci (PCP) durante el tratamiento y por lo menos durante los 6 meses siguientes a la última infusión con Rituximab.

Reacciones mucocutáneas severas:

En pacientes tratados con Rituximab podrían presentarse reacciones mucocutáneas, en algunos casos con desencadenante fatal. Estas reacciones incluyen pénfigo paraneoplásico, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobullosa, necrosis epidémica tóxica. Estas reacciones han tenido un inicio variable que incluyó reportes con inicio el primer día de exposición al fármaco. Discontinuar esta medicación en pacientes que experimentan reacciones cutáneo mucosas severas. La seguridad de la readministración a pacientes que han experimentado este tipo de eventos, no ha sido determinada.

Reactivación de virus de hepatitis B:

En pacientes tratados con drogas del grupo de los anticuerpos citolíticos dirigidos a CD20, como Rituximab, puede reactivarse el virus de Hepatitis B resultando en ciertos casos en hepatitis fulminante, falla hepática y muerte. Fueron reportados casos en pacientes con antígeno de superficie positivo (Ag HBs +) y también en pacientes con antígeno de superficie negativo (AgHBs -) pero con anticuerpos anti core positivo (anti HBc +). La reactivación también sucedió en pacientes que parecían no tener resuelta la infección por Hepatitis B (por ejemplo: antígeno de superficie negativo, anti core positivo y anticuerpos anti HBs positivo).

Se define reactivación al incremento abrupto en la replicación del virus de hepatitis B manifestada por un rápido incremento del nivel de ADN VHB sérico o detección de AgHBs en una persona con AgHBs previo negativo y anticore positivo (anti HBc+). La reactivación del virus es seguida a menudo por hepatitis, es decir incremento de los niveles de transaminasas. En estos casos severos podría ocurrir incremento de niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte.

Antes de iniciar tratamiento con Rituximab evaluar en todos los pacientes infección por hepatitis B, solicitando AgHBs y antiHBc. En aquellos pacientes con evidencia de infección previa (AgHBs positivo, más allá del nivel de anticuerpos o AgHBs negativo pero con antiHBc positivo) solicitar interconsulta con un infectólogo, hepatólogo o médico experto para el seguimiento del caso y valoración de terapia antiviral antes o durante el tratamiento con Rituximab. A los pacientes con evidencia de reactivación del virus durante el tratamiento con Rituximab y durante varios meses luego. Se han reportado casos de reactivación hasta 24 meses luego de finalizado el tratamiento con Rituximab. En aquellos pacientes que durante el tratamiento con Rituximab desarrollan reactivación del virus, discontinuar inmediatamente el tratamiento y cualquier quimioterapia concomitante e instituir el tratamiento adecuado. No existen datos suficientes sobre la seguridad de reanudar el tratamiento con Rituximab en pacientes que tuvieron reactivación de VHB, ésta debe ser discutida entre médicos con experiencia en el manejo de la hepatitis B, una vez resulta la reactivación.

Trastornos cardíacos:

En novatos se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardíacas tales como flutter/aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente las pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o cardiotoxicidad asociada con la quimioterapia.

Toxicidad hematológica:

Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab, antes de cada ciclo. En el tratamiento combinado con quimioterapia obtener hemograma completo semanal y más frecuentemente en pacientes que desarrollan citopenias. Aunque Rituximab con monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos < 1,5 x 10⁹/l y/o plaquetas < 75 x 10⁹/l, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada.

Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad.

Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab.

Infecciones:

secuencial de otros FAMEs (incluidos los inhibidores del TNF y otros biológicos) tras la terapia con Rituximab (véase Interacciones). Los datos disponibles indican que la incidencia de infección clínicamente relevante no cambia cuando estas terapias se utilizan en pacientes previamente tratados con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para ver signos de infección si se utilizan agentes biológicos o FAMEs después del tratamiento con Rituximab. La administración concomitante de inmunosupresores que no sean corticosteroides, existiendo depresión periférica de células B después del tratamiento con Rituximab, no ha sido estudiada aún en pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) o poliangitis microscópica (PAM).

Neoplasias malignas:

Los fármacos immunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. En base a la limitada experiencia con Rituximab en pacientes con artritis reumatoide (véase Reacciones adversas) los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento. En los pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) o poliangitis microscópica (PAM), se deben realizar hemogramas completos y recuentos de plaquetas durante intervalos de 2 a 4 meses durante el tratamiento con Rituximab. La duración de las citopenias causadas por Rituximab se pueden extender durante meses más allá del período de tratamiento.

Retratamiento de pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangitis Microscópica (PAM): Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de Rituximab en ciclos posteriores (véase Posología y formas de administración).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Aunque no se han realizado estudios de los efectos de Rituximab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha no indican que tales efectos sean probables.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Fertilidad / Embarazo: Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria. No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a Rituximab en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas; sin embargo, se han notificado depresión transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a Rituximab durante el embarazo. Por estos motivos, Rituximab no debe administrarse a una mujer embarazada, a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial. Durante y hasta 12 meses después del tratamiento con Rituximab las mujeres en edad fértil deben usar métodos contraceptivos eficaces, debido al largo tiempo de permanencia de Rituximab en el organismo en pacientes con depresión de células B.

Lactancia: Se desconoce si Rituximab se excreta en la leche materna. Sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG se excreta en la leche materna y que se ha detectado Rituximab en la leche de monos en período de lactancia, las mujeres no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Rituximab ni durante los 12 meses siguientes.

Interacciones:

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

Reacciones adversas:

Experiencia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las posteriores infusiones y fue menor del 1 % después de 8 dosis de Rituximab. Durante los ensayos clínicos en pacientes con LNHL, aproximadamente el 30-55% de los pacientes experimentaron reacciones infecciosas (en su mayoría bacterianas y virales) y en los estudios de LLC del 30-50% de los pacientes.

Los reacciones adversas graves al medicamento, notificadas u observadas con mayor frecuencia fueron:

- Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral).
- Infecciones.
- Eventos cardiovasculares.
- Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($\leq 1/10.000$). Las reacciones adversas al medicamento identificadas solo durante los estudios de pos comercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como "frecuencia no conocidas".

Infecciones: Muy frecuentes: infecciones bacterianas, virales, bronquitis. Frecuentes: sepsis, neumonía, infección febril, herpes zoster, infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B. Raras: infecciones virales graves.

Trastornos hematopoyéticos: Muy frecuentes: neutropenia, leucopenia, neutropenia fibrilar, trombocitopenia. Frecuentes: anemia, pancitopenia, granulocitopenia. Poco frecuentes: trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía. Muy Raras: aumento transitorio de niveles séricos de IgM. Frecuencia no conocida: neutropenia tardía.

Trastornos del sistema inmunológico: Muy frecuentes: reacciones relacionadas con infusión, angioedema. Frecuentes: hipersensibilidad. Raras: anafilaxia. Muy Raras: síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas. Frecuencia no conocida: trombocitopenia grave relacionada con infusión.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia. Raras: anafilaxia.

Trastornos psiquiátricos: Poco Frecuentes: depresión, nerviosismo.

Trastornos neurológicos: Frecuentes: parálisis, hipotensión, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigo, ansiedad. Poco frecuentes: disgeusia. Muy Raras: neuropatía periférica con parálisis del nervio facial. Frecuencia no conocida: neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos.

Trastornos de los sentidos: Frecuentes: lagrimo, conjuntivitis, tinnitus, dolor de oído. Muy Raras: pérdida grave de visión. Frecuencia no conocida: pérdida de audición.

Trastornos cardíacos: Frecuentes: infarto de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardíacos. Poco frecuentes: insuficiencia del ventrículo izquierdo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia. Raras: acontecimientos cardíacos graves. Muy Raras: insuficiencia cardíaca.

Trastornos vasculares: Frecuentes: hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión. Muy Raras: vasculitis (cutáneas mayormente), vasculitis leucocitoclástica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de los rinitis. Poco frecuentes: asma, bronquitis obstrutiva, alteración pulmonar, hipoxia. Raras: afección pulmonar intersticial. Muy Raras: insuficiencia respiratoria. Frecuencia no conocida: infiltración pulmonar.

Trastornos gastrointestinales: Muy Frecuentes: náuseas. Frecuentes: vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia. Poco frecuentes: aumento abdominal. Muy Raras: perforación gastrointestinal.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo: Muy Frecuentes: prurito, erupción, alopecia. Frecuentes: urticaria, sudación, sudores nocturnos, trastornos de piel. Muy Raras: reacciones graves de la piel bulbosa, necrólisis epidémica tóxica.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: hipertonia, migraña, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor.

Trastornos renales y urinarios: Muy raras: insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy Frecuentes: fiebre, escalofríos. Frecuentes: dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multorgánica. Poco frecuentes: Dolor en el sitio de infusión.

Exploraciones complementarias: Muy frecuentes: niveles de IgG bajos.

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

Reacciones relacionadas con la infusión:

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la infusión, que en su mayoría se observaron durante la primera infusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez.

Otros síntomas incluyeron dolor en el lugar de infusión, rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia desconocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o accidentes cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó considerablemente en las infusiones siguientes y es menor al 1 % de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento con Rituximab.

Infecciones:

Rituximab indujo la depresión de células B en el 70-80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes. En los estudios clínicos los pacientes tratados con Rituximab presentaron una mayor incidencia de infecciones localizadas de candida, así como de herpes zóster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con Rituximab como monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años de duración con un grupo control se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 ó 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del período de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con Rituximab, se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zoster y Virus Herpes Simple), virus JC (leuconcefalopatía multifocal progresiva [LMP]) y el virus de la hepatitis C. Se han notificado en ensayos clínicos, casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica.

En pacientes con LLC en recidiva o refractoria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación o infección primaria), grado 3-4, fue 2% en R-FC frente a 0% en FC. Se ha observado una progresión del sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a Rituximab con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes era VIH positivos.

Reacciones adversas de tipo hematológico:

En los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2%, anemia en un 1,1% y trombocitopenia en el 1,7% de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5% vs 2%) y neutropenia (grado 3/4, 10% vs 4%) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (grado 3/4, < 1%) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. En aproximadamente la mitad de los pacientes, con datos disponibles sobre la recuperación de células B, después del final del tratamiento de inducción con Rituximab, se necesitaron 12 meses o más para que se recuperaran los valores normales de células B.

Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con Rituximab en combinación con quimioterapia se notificaron con mayor frecuencia comparada con la quimioterapia sola los siguientes eventos: leucopenia, neutropenia y pancitopenia. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Los estudios en pacientes con LLC previamente no tratados que están en recidiva o refractorios, han demostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como el recuento del neutrófilo permaneció por debajo de 1 x 10⁹/l entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de 1 x 10⁹/l tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de Rituximab y Fe. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridos tras 4 semanas después de la última infusión con Rituximab.

En los ensayos de LLC en primera línea en el estudio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de Rituximab experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de quimioterapia. En el estudio de LLC en recidiva o refractoria, fue notificado trombocitopenia grado 3/4 en el 11% de pacientes en grupo Rituximab quimioterapia comparado con el 9% de los pacientes en el grupo quimioterapia. En estudios con Rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom se han observado aumentos transitorios de los niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento que pueden estar asociados con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta por lo menos el nivel basal en un período de 4 meses.

Reacciones cardiovasculares:

Durante los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia, se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes, siendo hipotensión y hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la infusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardíacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados Rituximab y el brazo de observación. Los eventos cardíacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3% de los pacientes tratados con Rituximab en comparación con <1% de los pacientes del brazo de observación. En los ensayos que evalúan Rituximab en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3/4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de Rituximab-quimioterapia comparado con el grupo de quimioterapia. Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la infusión de Rituximab o asociadas con condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad preexistente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de Rituximab-quimioterapia y quimioterapia en la incidencia de otras reacciones cardíacas de grado 3/4, incluido insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias.

Sistema respiratorio:

Sé han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con resultado de muerte.

Trastornos neurológicos:

Durante el período de tratamiento, cuatro pacientes (2%) tratados con R-quimioterapia, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento. En contraste, tres pacientes (1,5%) tuvieron eventos

cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el período de seguimiento. En LLC, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3/4 fueron muy infrecuentes, tanto en estudios de primera línea de tratamiento como en estudios de recidiva o refractorios. Han sido notificados casos de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)/Síndrome Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyeron alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral. En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para SEPR/SLPR, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmuno-supresora y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales:

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

Niveles de IgG:

En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con Rituximab en pacientes con linfoma folicular en recidiva o refractoria luego de la inducción la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad tanto en el grupo de observación como en el de Rituximab. En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente por encima del límite inferior de la normalidad, pero se mantuvo constante en el grupo de Rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del límite inferior de la normalidad fue aproximadamente del 60% en el grupo de Rituximab durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36% después de 2 años).

Sub poblaciones de pacientes - Rituximab como monoterapia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

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

Enfermedad voluminosa o bulky: Existe una mayor incidencia en las reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 en pacientes con enfermedad bulky que en pacientes sin enfermedad bulky. La incidencia de reacciones adversas al medicamento de cualquier grado fue similar en estos dos grupos. **Retratamiento:** El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento en el retratamiento con ciclos posteriores de Rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento de cualquier grado y reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 para el tratamiento inicial.

Sub poblaciones de pacientes - Rituximab como terapia de combinación en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Pacientes de edad avanzada (>65 años): En los pacientes con LLC no tratados previamente o en recidiva o refractorios, la incidencia de eventos adversos sanguíneos y linfáticos de grado 3/4 fue más elevada en pacientes de edad avanzada comparados con pacientes más jóvenes (<65 años).

Experiencia en Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangitis Microscópica (PAM):

En un ensayo clínico llevado a cabo en pacientes con granulomatosis de Wegener y poliangitis microscópica se observaron las siguientes reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% hasta el 6 mes: infecciones, náuseas, diarrea, cefalea, espasmos musculares, artralgias, anemia, leucopenia, edema periférico, edema periorbitario, fiebre, insomnio, aumento de ALT, los, epistaxis, disnea, hipertensión, reacciones relacionadas con la infusión, erupciones cutáneas.

De ellos destacamos las reacciones relacionadas con la infusión (cualquier evento adverso producido dentro de las 24 horas siguientes a la infusión y considerado por los investigadores como relacionado con la infusión) se observaron en 12% de los 99 pacientes tratados con Rituximab mientras que el 11% de los 98 pacientes del grupo de ciclofosfamida presentaron este evento. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron síndrome de liberación de citoquinas, rubefacción, irritación de garganta y temblor. En el grupo de Rituximab, la proporción de pacientes que experimentaron una reacción relacionada con la infusión fue del 12%, 5%, 4% y 1% después de la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente. Los pacientes fueron premedicados con antihistamínicos y paracetamol antes de cada infusión de Rituximab y estaban medicados con corticosteroides o anticoagulantes que pueden haber mitigado o enmascarado una reacción relacionada con la infusión.

La frecuencia de las reacciones adversas en los ensayos clínicos, se han notificado, durante la comercialización de Rituximab, en combinación con leucocitopatía multifocal Progresiva (LMP) (véase Precauciones y Adverencias) y reacciones tipo enfermedad del suero.