

Novex® Rituximab



Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

1 - FÓRMULA

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.

2 - ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal. Código ATC: L01XC02

3 - INDICACIONES

3.1 - 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 recaída tras la quimioterapia, Rituximab está indicado como monoterapia.

- En pacientes con linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivos, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona).

3.2 - Leucemia linfática crónica (LCC)

En pacientes con Leucemia linfática crónica (LCC) 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. Hay datos limitados sobre la eficacia y el perfil de seguridad en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, incluido Novex® o en pacientes refractarios a un tratamiento previo con Novex® y quimioterapia.

3.3 - Artritis reumatoide (AR)

- Novex®, en combinación con metotrexato, está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de artritis reumatoide activa grave en pacientes que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

- Rituximab en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento. Rituximab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-X y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato.

3.4 - Granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica

Novex®, en combinación con glucocorticoides, está indicado para la inducción de la remisión en pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis (Wegener) (GPA) y con poliangeítis microscópica (PAM), activa y grave.

4 - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

4.1 - Mecanismo de acción:

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une específicamente al antígeno CD20.

Rituximab se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína transmembrana no glucosilada, expresada en los linfocitos pre-B y B maduros. El antígeno se expresa en más del 95 % de todos los linfomas no-Hodgkin de células B. Este antígeno no se detectó en células madre hematopoyéticas, células pro-B, células plasmáticas normales ni en otros tejidos normales. Este antígeno no se internaliza tras la unión del anticuerpo ni se elimina de la superficie celular. CD20 no circula en el plasma como antígeno libre y, por esta razón, no cumple por la unión con los anticuerpos.

El dominio Fab de rituximab se une al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B, mientras que el dominio Fc puede reclutar efectores de la respuesta inmune para mediar la lisis de las células B. Los mecanismos posibles de la lisis celular mediada por efectores incluyen citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) como resultado de la unión de C1q, y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) mediada por uno o más receptores Fcγ de la superficie de los granulocitos, macrófagos y células NK (natural killer). También se ha demostrado que la unión del rituximab al antígeno CD20 de los linfocitos B induce la muerte celular por apoptosis.

Luego de la primera dosis de Rituximab en pacientes con neoplasias hematológicas, o de la segunda infusión en pacientes con artritis reumatoide o granulomatosis de Wegener y poliangeítis 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.

5 - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Novex® es una solución concentrada que debe ser diluida previamente a su administración por infusión endovenosa. No se debe administrar en perfusión rápida o bolo intravenoso (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 antiéiprótico y un antihistamínico. Por ejemplo paracetamol y difenhidramina.

En pacientes con artritis reumatoide administrar metilprednisona o equivalente corticoideo 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 con poliangeítis (Wegener) o con poliangeítis microscópica antes de la primera perfusión de Novex®, se recomienda administrar metilprednisona por vía intravenosa de 1 a 3 días, a una dosis de 1000 mg al día (la última dosis de metilprednisona puede administrarse el mismo día que la primera perfusión de Novex®). Esto se debe continuar con prednisona por vía oral a una dosis de 1 mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, y reducir la dosis tan rápido como sea posible, basándose en la necesidad clínica) durante y después del tratamiento con Novex®.

En pacientes con Leucemia Linfática crónica considerar profilaxis de neumonía por Pneumocystis jiroveci y antiherpéticos, y luego de 12 meses al tratamiento. También considerar profilaxis para neumonía por Pneumocystis jiroveci en pacientes con GW y PAM durante el tratamiento con Rituximab y luego de 6 meses de la última infusión.

5.1 - 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 de a 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

5.2 - Infusiones siguientes

Comenzar la infusión a una velocidad inicial de 100 mg/hora, pudiendo incrementarse, en ausencia de toxicidad por la infusión, de 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 estrictamente 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 mejoren los síntomas.

5.3 - 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 asépticas y materiales estériles descartables en la preparación de la dilución. Calcular y extraer la cantidad necesaria de Novex®, y diluirla 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®, invertir 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.

5.4 - Precauciones especiales de conservación, eliminación y otras manipulaciones:

Se debe tener precaución para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. El medicamento no contiene ningún conservante antimicrobiano ni agentes bacteriostáticos, por lo que se deben mantener las técnicas asépticas. Antes de la administración, los medicamentos parenterales se deben siempre inspeccionar visualmente por si contienen partículas o presentan alteraciones 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 debleran 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 asépticas 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 asépticas para poder conservarlo en las condiciones indicadas (véase condiciones de conservación y almacenamiento) 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 repetirse sin nueva receta médica.

6 - DOSIFICACION

Ajuste de dosis durante el tratamiento

Cuando Rituximab se administre 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.

6.1 - Linfoma No-Hodgkin folicular:

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

6.1.a - Terapia Combinada

Inducción: en pacientes con Linfoma folicular que no hayan sido previamente tratados, o en pacientes en recidiva o subsiguientes recidivas tras quimioterapia, 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 cada 8 ciclos, en combinación con quimioterapia. Rituximab debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del glucocorticoide asociado a la quimioterapia, si correspondiera.

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 o subsiguientes recidivas tras quimioterapia, 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).

6.1.b - Monoterapia

- En pacientes con Linfoma folicular adultos, en estadio III-IV que sean quimiorresistentes o estén en su segunda o subsiguientes recidivas tras quimioterapia, 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).

6.2 - 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 glucocorticoide 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.

6.3 - Leucemia Linfática Crónica (LCC)

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 LCC se recomienda una profilaxis con una adecuada hidratación y administración de uricosídeos 48 horas antes de comenzar la terapia para disminuir el riesgo del síndrome de lisis tumoral. Para todos los pacientes con LCC cuyo recuento de linfocitos sea > 25 x 10⁹/l se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisonolona 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 no tratados previamente o que estén en recidiva 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 debe ser administrada después de la infusión de Rituximab.

6.4 - Artritis Reumatoide

Los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información acerca del riesgo de desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (ver precauciones y advertencias). Los pacientes deben haber recibido tratamiento con 100 mg de metilprednisonolona 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/antiéiprótico (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina). En esta indicación cada ciclo de Rituximab se compone de dos infusiones intravenosas de 1.000 mg, separadas dos dos semanas. Es decir, se sugiere una infusión I.V. con 1000 mg de Rituximab, y dos semanas más tarde la segunda aplicación de la misma dosis. La necesidad de más ciclos debe evaluarse a los 24 semanas del ciclo anterior. Repetir el tratamiento si queda actividad residual de la enfermedad si no se debe retrasar el tratamiento hasta que se reactive la enfermedad.

6.5 - Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis 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 poliangeítis microscópica (PAM) es de 375 mg/m² de superficie corporal, en infusión I.V., una vez por semana, durante 4 semanas.

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 poliangeítis 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.

6.6 - Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Rituximab en niños menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

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

7 - CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.

7.1 - Contraindicaciones para el uso en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas. Infecciones graves y activas (véase Precauciones y advertencias). Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

7.2 - Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoide

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas. Infecciones graves y activas (véase Precauciones y advertencias). Pacientes en un estado inmunocomprometido grave. Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas (véase Precauciones y advertencias).

8 - PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

8.1 - Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

Todos los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información para estar alertados sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo la leucoencefalopatía multifocal progresiva, situación que debe considerarse y evaluarse y ante la confirmación se deberá suspender el tratamiento con Rituximab. El uso de Rituximab puede asociarse con un mayor riesgo de LMP. **Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o sintoma neurológico, así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP.** Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de Rituximab hasta que se haya descartado dicha posibilidad. El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP, en este caso valorar interconsulta con el neurologo. Considerar, además de la evaluación, la realización de imagen como resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del LCR para detectar ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas. El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP, que el paciente pueda no advertir (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Se le debe aconsejar al paciente que informe a su pareja o a la persona que lo cuide, acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden detectar síntomas de los cuales el paciente no es consciente. Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con rituximab permanentemente y se debe considerar discontinuar o reducir cualquier quimioterapia concurrente o terapia inmunosupresora.

Se ha observado estabilización o mejora del desenlace clínico, en pacientes inmunocomprometidos con LMP, tras la reconstitución del sistema inmune. Se desconoce si la detección precoz de LMP y la cesación del tratamiento con rituximab pueden llevar a una estabilización similar o a una mejoría del desenlace clínico.

8.2 - Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica

8.2.a - Reacciones a la infusión

Novex® está asociado con reacciones relacionadas con la perfusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas puede ser clínicamente indistinguible de las reacciones de hipersensibilidad aguda. Este conjunto de reacciones descritas a continuación incluyen el síndrome de liberación de citoquinas, el síndrome lisis tumoral y reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad. No están específicamente relacionadas con la vía de administración de Novex® y se pueden observar con ambas formulaciones.

Se han notificado casos de reacciones relacionadas con la perfusión grave, con resultado de muerte, durante el uso post-comercialización de la formulación de Novex® intravenoso, con un inicio entre los 30 minutos y 2 horas después del comienzo de la primera perfusión de Novex® intravenoso. Se caracterizaron por acontecimientos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral además de fiebre, escoliosis, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas.

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracterizó por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunos características del síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, elevación de la lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. El fallo respiratorio agudo puede estar acompañado de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica.

El síndrome se manifestó frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera infusión. Los pacientes con historial de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen síndrome de liberación de citoquinas grave (véase Posología y formas de administración) se debe interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Se sugiere: hidratar apropiadamente (IV), administrar agentes antihipertensivos y monitorear estrechamente función renal. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores. Los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25 \times 10^9/L$) como los pacientes con leucemia linfática crónica (LCC), que pueden tener un riesgo mayor de desarrollar un síndrome de liberación de citoquinas especialmente grave, se deben tratar, extremando las precauciones. Estos pacientes se deben monitorizar muy estrechamente durante la primera perfusión. En estos pacientes se debe considerar reducir la velocidad de la primera perfusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días durante el primer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aún $\geq 25 \times 10^9/L$. En el 77% de los pacientes tratados con Rituximab se han observado reacciones adversas relacionadas con la perfusión (incluyendo el síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10% de los pacientes) (véase Reacciones adversas). Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la infusión de Rituximab y la administración de un antiéiprótico, un antihistamínico y ocasionalmente oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Para reacciones graves véase "Síndrome de liberación de citoquinas".

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan típicamente durante los primeros minutos de la perfusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del síndrome de liberación de citoquinas anteriormente descrito. Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas. Además de las reacciones notificadas en algunos hubo casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión con Rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha infusión.

8.2.b - Trastornos cardíacos

Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardíacas tales como flutter/aletteo y fibrilación auricular, falla cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, **se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o cardiotoxicidad asociada con la quimioterapia.**

8.2.c - Toxicidad hematológica

Aunque Rituximab con monoterapia no tiene efecto mielo-supresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ o plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. Se debe realizar recuentos de sangre total de forma regular, incluyendo recuentos de neutrófilos y de plaquetas, durante el tratamiento.

8.2.d - Infecciones

Durante el tratamiento con Rituximab del mismo pueden producirse infecciones graves e incluso mortales (véase reacciones adversas). Rituximab no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas (por ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas, véase Contraindicaciones). El médico debe tener especial precaución

cuando considere el uso de Rituximab en pacientes con historial de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyocentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones (véase Reacciones adversas).

El tratamiento con Rituximab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas severas.

Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, en pacientes tratados con Rituximab que incluyeron casos de hepatitis fulminante con fallecimiento. La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a quimioterapia citotóxica. Información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recidiva o refractarios, sugiere que el tratamiento con Novex® puede empeorar el resultado de una infección primaria por hepatitis B. En todos los pacientes se debe llevar a cabo la detección del virus de la Hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento con Novex®. Al menos debe incluir HBsAg y HBcAc. Esto puede ser complementado con otros marcadores apropiados de acuerdo a las guías locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con Novex®. En pacientes con serología positiva de hepatitis B (bien HBsAg o HBcAc), se debe consultar con un especialista enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser monitorizados y tratados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Se han notificado casos muy raros de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), durante el uso pos comercialización de Rituximab. La mayoría de los pacientes habían recibido este anticuerpo monoclonal en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

8.2.e - Inmunizaciones

En pacientes con LNH y LLC no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Novex®, por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos. Los pacientes tratados con Novex® pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta puede ser menores. En un estudio no aleatorizado de pacientes con LNH de bajo grado con recidivas, que recibieron Novex® en monoterapia cuando se comparó con el grupo control no tratado sano, el porcentaje de respuesta a la vacunación fue menor con el antígeno de recuerdo del Tétanos (16 % vs 81 %) y con neogántigo Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4 % vs 76 % cuando se determinó un incremento > de 2 en el título de anticuerpo). En pacientes con LLC se esperan resultados similares ya que ambas enfermedades tienen muchas similitudes, aunque no se han estudiado en ensayos clínicos.

Esto implicó que los títulos de anticuerpos medios antes del tratamiento frente antígeno como Streptococcus pneumoniae, gripe A, paperas, rubéola, y varicela, se mantuvieron hasta al menos 6 meses después del tratamiento con Novex®.

8.2.f - Reacciones de la piel

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves tales como Necrolisis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace mortal (ver reacciones adversas). En caso de que aparezcan tales reacciones con una sospecha de relación con Novex®, el tratamiento debe suspenderse permanentemente.

8.3 - Artritis reumatoide, Granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM)

8.3.a - Población con artritis reumatoide Metotrexato (MTX)

No se recomienda Rituximab en poblaciones con artritis reumatoide que no han sido tratados previamente con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido una relación riesgo/beneficio favorable.

8.3.b - Reacciones relacionadas con la infusión

El uso de Rituximab se asocia con reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) que pueden estar mediadas por la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. Siempre antes de cada perfusión de Rituximab se debe administrar premedicación consistente en un analgésico/antiéiprótico y un antihistamínico. En artritis reumatoide, también se debe administrar premedicación con glucocorticoides antes de cada perfusión de Rituximab para reducir la frecuencia y gravedad de las RRP. (véase dosificación y reacciones adversas).

Se han notificado durante la comercialización de Rituximab RRP graves con resultado de muerte en pacientes con artritis reumatoide. La mayoría de los eventos relacionados con la perfusión notificadas en los ensayos clínicos fueron de leves a moderados en cuanto a gravedad, en artritis reumatoide. Los síntomas más frecuentes fueron reacciones alérgicas como estela, prurito, irritación de garganta, enrojecimiento, erupciones, urticaria, hipertensión y fiebre. En general, el porcentaje de pacientes que experimenta alguna reacción a la perfusión es más alto después de la primera perfusión que tras la segunda en cualquier ciclo de tratamiento. La incidencia de RRP disminuye con las sucesivas perfusiones (ver reacciones adversas). Las reacciones notificadas revirtieron, por lo general, tras disminuir la velocidad de perfusión de Rituximab o suspender la perfusión y administrar un antiéiprótico, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, una solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Los pacientes con reacciones cardíacas pre-existentes o que han tenido una reacción cardiopulmonar adversa previa se deben vigilar estrechamente. Dependiendo de la gravedad de la RRP y de las intervenciones necesarias se suspenderá el tratamiento con Rituximab de forma temporal o permanente. En la mayoría de los casos, la perfusión se pudo reanudar al 50 % de la velocidad anterior (p. ej., de 100 mg/h a 50 mg/h), una vez resueltos completamente todos los síntomas.

Deben estar disponibles para su uso inmediato medicamentos para tratar las reacciones de hipersensibilidad, como la adrenalina, los antihistamínicos y los glucocorticoides por si ocurre una reacción alérgica durante la administración de Rituximab.

No existen datos sobre la seguridad de Rituximab en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (clase III de la NYHA) enfermedad cardiovascular grave no controlada. En pacientes con isquemia miocárdica preexistente se ha notificado con Rituximab su exacerbación sintomática, resultando en angina de pecho, así como fibrilación auricular y flutter. Por lo tanto, si el paciente refiere antecedentes de cardiopatía, y en los que han experimentado previamente reacciones adversas cardiopulmonares, se sospeará el riesgo de complicaciones cardiovasculares derivadas de las reacciones a la perfusión antes de administrar Novex® y se monitorizará rigurosamente a los pacientes durante el tratamiento. Dado que se puede producir hipotensión durante la perfusión de Rituximab, se evaluará la necesidad de interrumpir temporalmente cualquier medicación antihipertensiva 12 horas antes de la perfusión de Novex®. Los RRP en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica fueron similares a las observadas en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide (véase reacciones adversas).

8.3.c - Trastornos cardíacos

En pacientes tratados con Rituximab han ocurrido casos de angina de pecho, arritmias cardíacas, así como aletteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio. Por tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca deben ser estrechamente vigilados.

reacciones, con una sospecha de relación con Rituximab el tratamiento debe suspenderse permanentemente.

8.3.h - Inmunizaciones

Los médicos deben examinar el estado de vacunación de los pacientes y seguir las guías actuales de vacunación antes del tratamiento con Rituximab. La vacunación debe haberse completado al menos cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento con Rituximab. No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab. Por lo tanto no está recomendada la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de células B periféricas.

Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas el porcentaje de respuesta puede ser menor. En un estudio aleatorizado de pacientes con artritis reumatoide, que se trataron con Rituximab y metotrexato frente a metotrexato solo, los porcentajes de respuesta fueron comparables con el antígeno de recuerdo del tétrano (39 % vs 42 %), se redujeron en la vacuna antineumocócica polisacárida (43 % vs 82 % hasta al menos dos serotipos de anticuerpos neumocócicos) y en el neofágeno KLH (47 % vs 93) cuando se dieron seis meses después del tratamiento con Rituximab. Si se requiriese vacunación con virus inactivados durante el tratamiento con Rituximab, esta vacunación debe haberse completado como mínimo cuatro semanas antes de comenzar el siguiente ciclo de tratamiento con Rituximab. En la experiencia global del tratamiento repetido con Rituximab en artritis reumatoide durante un año, los porcentajes de pacientes con títulos de anticuerpos positivos frente S. pneumoniae, gripe, paperas, rubéola, varicela y toxide tetánico fueron generalmente similares a los porcentajes en el estado basal.

8.3.i - Uso concomitante/secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs)

No está recomendado el uso concomitante de Rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de artritis reumatoide.

Existen datos limitados en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros 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 monitorizados para ver signos de infección si se utilizan agentes biológicos o FAMEs después del tratamiento con Rituximab.

8.3.j - Neoplasias malignas

Los fármacos inmunomoduladores 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 poliangeítis microscópica (PAM).

8.4 - Trastornos gastrointestinales

En pacientes tratados con Novex® para el linfoma no-Hodgkin, se han observado casos de perforaciones gastrointestinales, que en algunos casos causaron la muerte. En la mayoría de estos casos se administró Rituximab en combinación con quimioterapia.

8.5 - 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, la actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha no indican que tales efectos sean probables.

8.6 - Fertilidad, embarazo y lactancia

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 depleción 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 depleción 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 monas en periodo de lactancia, las mujeres no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Rituximab ni durante los 12 meses siguientes. Fertilidad: Los estudios realizados en animales no muestran efectos perjudiciales de Rituximab en los órganos reproductores.

9 - INTERACCIONES

Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Rituximab. En pacientes con LLC la administración concomitante de Rituximab y fludorabina o ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de éstos. Además, no hay un efecto aparente de la fludorabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética del Rituximab. La coadministración con metotrexato no modifica la farmacocinética de Rituximab en los pacientes con artritis reumatoide. Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos antiuminos o antiquméricos (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.

10 - REACCIONES ADVERSAS

10.1- 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 LNH, 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.

Las 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 (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100.000) y muy raras (≤ 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 conocida". **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 febril, 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: parestesia, hipoestesia, 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: lagrimeo, conjuntivitis, rinitis, 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 cardíaca, 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 leucocitoclastica.

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

Trastornos gastrointestinales: Muy Frecuentes: náuseas. Frecuentes: vómitos, diarrea, dolor abdominal, distasia, 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 bullosa, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: hipertonia, mioalgia, 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 cataral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica. 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.

10.2 - 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 el 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 acontecimientos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó considerablemente en las infusiones siguientes y es menor al 1 % de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento con Rituximab.

10.3 - Infecciones

Rituximab indujo la depleción de células B en el 70-80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes. En los 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 periodo 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 Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)) y el virus de la hepatitis C. Se han notificado en algunos pacientes, 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. frente a 0% en F. 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 eran VIH positivos.

10.4 - 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 casos, los pacientes se recuperaron 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 prolonga (definida como que el recuento de neutrófilos permanece 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 días 42 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 más de 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 notificada 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 Waldenström 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 periodo de 4 meses.

10.5 - Reacciones cardiovasculares

Durante los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia, se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 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 evolucion 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 prepenas 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.

10.6 - Sistema respiratorio

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

10.7 - Trastornos neurológicos

Durante el periodo 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 periodo 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 incluyen 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 inmunosupresora y/o quimioterapia.

10.8 - 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.

10.9 - 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).

10.10 - Experiencia en Artritis Reumatoide
Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) y muy raras (≤ 1/10.000).

Las reacciones adversas más frecuentes y que se consideraron atribuibles a la administración de Rituximab consistieron en reacciones de la infusión. El total de las incidencias de reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera infusión y disminuyó en las sucesivas infusiones. Las reacciones graves relacionadas con la infusión fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se han notificado, durante la comercialización de Rituximab, leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) (véase Precauciones y advertencias) y reacciones tipo enfermedad del suero.

Infecciones: Muy frecuentes: infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario. Frecuentes: bronquitis, sinusitis, tiña pedis. Muy poco frecuentes: LMP, reactivación de hepatitis B. **Trastornos hematopoyéticos:** Muy poco frecuentes: reacciones tipo enfermedad del suero.

Trastornos cardíacos: Raras: angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio. Muy poco frecuentes: crisis auricular.

Trastornos del sistema inmunológico: Muy frecuentes: reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema). Poco frecuentes: reacciones relacionadas con la infusión como edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide, hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia. **Trastornos del metabolismo y nutrición:** Frecuentes: hipocolesterolemia. **Trastornos del sistema nervioso:** Muy frecuentes: cefalea. Frecuentes: parestesia, migraña, mareos, cefaléa. **Trastornos de piel y tejido subcutáneo:** Frecuentes: alopecia. **Trastornos psiquiátricos:** Frecuentes: depresión, ansiedad. **Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes: dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen. **Trastornos musculoesqueléticos:** Frecuentes: artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis.

10.11 - Múltiples ciclos de tratamiento

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

10.12 - Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones adversas más frecuentes presentadas en los estudios clínicos fueron las reacciones relacionadas con la infusión. El 36% de los pacientes tratados con Rituximab experimentaron al menos una reacción relacionada con la infusión, de estas la mayoría fue luego de la primera infusión. La incidencia de reacción relacionada con la infusión disminuye en las sucesivas infusiones. Experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión menos del 1% de los pacientes. No hubo CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 4 de reacciones relacionadas con la infusión, ni muertes debido a reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC grado 3, y de reacciones relacionadas con la infusión que condujeron a retirar el medicamento, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión (ver Precauciones y Advertencias). Durante la comercialización han sido notificadas reacciones graves relacionadas con la infusión con resultado de muerte.

10.13 - Infecciones

La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 paciente-año en los pacientes tratados con Rituximab. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y declararon mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueron graves o requirieron antibióticos i.v., fueron del 4 por 100 paciente-años. La incidencia de infecciones graves no mostró un incremento significativo tras múltiples ciclos con Rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía) han sido notificadas con la misma incidencia en el brazo de Rituximab comparando con el brazo control.

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

En pacientes con linfoma no-Hodgkin que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B (véase linfoma no-Hodgkin). La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificada muy raramente en pacientes con artritis reumatoide que recibían Rituximab (véase Precauciones y advertencias).

10.14 - Cardiovascular

Se notificaron eventos cardíacos graves con una incidencia del 1,3 por 100 paciente-años de los pacientes tratados con Rituximab comparado con el 1,3 por 100 paciente-año de los pacientes tratados con placebo. La proporción de los pacientes que experimentaron eventos cardíacos (todos o graves) no aumentó en los ciclos múltiples.

10.15 - Anomalías de laboratorio

Se observó hipogamaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad) en pacientes con artritis reumatoide tratados con Rituximab. No se observó un incremento en la tasa general de infecciones o infecciones serias después del desarrollo de hipogamaglobulinemia.

Se observaron eventos de neutropenia asociados con el tratamiento con Rituximab en los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide después del primer ciclo de tratamiento, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o moderada. La neutropenia puede producirse varios meses después de la administración de Rituximab.

En los periodos controlados con placebo de los ensayos clínicos, el 0,94% (13 / 1.382) de los pacientes tratados con Rituximab y el 0,27% (2 / 731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron de 1,06 y 0,53 / 100 paciente-años después del primer ciclo de tratamiento, respectivamente; y de 0,97 y 0,88 / 100 paciente-año después de ciclos múltiples de tratamiento respectivamente. Por lo tanto, la neutropenia puede ser considerada solamente una reacción adversa para el primer ciclo. El tiempo hasta el inicio de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció con un incremento observado en las infecciones graves, y la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo ciclos adicionales de Rituximab después de episodios de neutropenia.

En el periodo de pos comercialización, rara vez se notificaron eventos de neutropenia, incluyendo neutropenia con inicio tardío grave y persistente, algunos de los cuales estaban asociados con infecciones fatales.

10.16 - Experiencia en Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

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

De ellas 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 99 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 que pueden haber mitigado o enmascarado una reacción relacionada con la infusión; sin embargo, no existe suficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la gravedad de la reacción relacionada con la infusión.

Las infecciones fueron otro de los eventos más reportados, durante 6 meses, el 62% (61 / 99) de los pacientes del grupo tratados con Rituximab experimentaron una infección de cualquier tipo, comparado con el 47% (46 / 98) de los pacientes del grupo tratados con ciclofosfamida. Las infecciones más comunes en el grupo tratado con Rituximab fueron infecciones en los vias respiratorias superiores, infecciones del tracto urinario y herpes zoster.

La incidencia de infecciones graves fue del 11 % en los pacientes tratados con Rituximab y el 10% en el grupo de pacientes tratados con ciclofosfamida, con tasas de alrededor de 25 y 28 de cada 100 paciente-años, respectivamente. La infección grave más común fue la neumonía.

10.17 - Inmunogenicidad

El 23% de los pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM), tratados con Rituximab y seguidos durante 18 meses, tuvieron resultados positivos para HACA (anticuerpos humanos antiquméricos). No es clara su relevancia clínica en estos pacientes, parece similar a las descritas previamente en poblaciones con vasculitis asociadas a ANCA.

10.18 - Anomalías de laboratorio

En estos pacientes con GW y PAM tratados con Rituximab en ensayos clínicos, se observaron hipogamaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad).

En un estudio clínico doble ciego, controlado con activo, aleatorizado, multicéntrico, de no inferioridad de Rituximab en pacientes con granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica, el 24% de los pacientes en el grupo de Rituximab (ciclo único) y el 23% de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 3 o neutropenia severa. En pacientes tratados con Rituximab la neutropenia no estuvo asociada con un incremento observado en infecciones serias. El efecto de ciclos múltiples de Rituximab en el desarrollo de la neutropenia en pacientes con granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica no ha sido estudiado en ensayos clínicos.

11 - SOBREDOSIFICACIÓN

No existe experiencia relacionada con la sobredosis en los ensayos clínicos. Sin embargo, en ensayos clínicos controlados en pacientes con enfermedades autoinmunes no se han estudiado dosis únicas superiores a 1.000 mg. Después de la comercialización, se notificaron cinco casos de sobredosis de Rituximab. En tres de los casos no se notificaron reacciones adversas. En los otros dos los efectos adversos informados fueron síntomas gripales, con una dosis de 1,8 g de Rituximab e insuficiencia respiratoria mortal, con una dosis de 2 g de Rituximab.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: Tel.: (011) 4654-6648 / 658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0160

12 - PRESENTACIONES

Vial de 100 mg (10 mL), en envases con 2 viales
Vial de 500 mg (50 mL), en envase con 1 vial.

13 - CONDICIONES DE CONSERV