

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### TRUXIMA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg/10 mL

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Truxima 100 mg concentrado para solución para perfusión

Truxima 500 mg concentrado para solución para perfusión

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contiene 10 mg de rituximab.

Frasco ampolla de 10mL: Cada frasco ampolla contiene 100 mg de rituximab.

Frasco ampolla de 50mL: Cada frasco ampolla contiene 500mg de rituximab

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión  
Líquido transparente e incoloro.

#### 4. DATOS CLÍNICOS

##### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Truxima está indicado en pacientes adultos para las siguientes indicaciones:

##### Linfoma no-Hodgkin (LNH)

Truxima está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que no hayan sido tratados previamente.

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

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

quimioterapia.

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

#### Leucemia linfática crónica (LLC)

Truxima está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con LLC que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo. Hay datos limitados sobre la eficacia y el perfil de seguridad en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, incluido Truxima o en pacientes refractarios a un tratamiento previo con Truxima y quimioterapia.

#### Artritis reumatoide

Truxima, 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).

Truxima ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-x y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato.

#### Granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica

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

### **4.2 Posología y forma de administración**

Truxima se debe administrar bajo la estrecha supervisión de un profesional sanitario con experiencia, y en un entorno que disponga de forma inmediata de un equipo completo de reanimación (ver sección 4.4).

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

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

En pacientes con artritis reumatoide se debe administrar 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la perfusión de Truxima para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión (RRP).

En pacientes con granulomatosis con poliangéitis (Wegener) o con poliangéitis microscópica antes de la primera perfusión de Truxima, se recomienda administrar metilprednisolona por vía intravenosa de 1 a 3 días, a una dosis de 1.000 mg al día (la última dosis de metilprednisolona se puede administrar el mismo día que la primera infusión de Truxima). 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 Truxima.

## Posología

### Linfoma no-Hodgkin

#### *Linfoma no-Hodgkin folicular*

##### Terapia combinada

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

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

##### Terapia de mantenimiento

- Linfoma folicular previamente no tratado

La posología recomendada de Truxima, cuando se utiliza para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular no previamente tratados que han respondido a la terapia de inducción es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez cada 2 meses (empezando dos meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años.

- Linfoma folicular en recaída o refractario

La posología recomendada de Truxima, cuando se utiliza para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que están en recaída o son refractarios que han respondido a la terapia de inducción es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez cada 3 meses (empezando 3 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años.

##### Monoterapia

- Linfoma folicular en recaída o refractario

La posología recomendada de Truxima en monoterapia usado como tratamiento de inducción en pacientes adultos con linfoma folicular estadio III-IV que sean quimiorresistentes o estén en su segunda o subsiguientes recidivas tras quimioterapia es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrada en forma de perfusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

La posología recomendada para repetir el tratamiento con Truxima en monoterapia en pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular en recidiva o refractario que ya habían respondido a un tratamiento previo con Truxima en monoterapia es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrada en forma de perfusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas (ver sección 5.1).

#### *Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes*

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

### Ajustes de dosis durante el tratamiento

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

### Leucemia linfática crónica

En pacientes con LLC se recomienda una profilaxis con una adecuada hidratación y administración de

uricostáticos 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  $> 25 \times 10^9/L$  se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la perfusión con Truxima para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la perfusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Truxima en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es  $375 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de  $500 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal administrada el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la perfusión de Truxima.

### Artritis reumatoide

Los pacientes tratados con Truxima deben recibir la tarjeta de información para pacientes con cada perfusión.

Cada ciclo de Truxima se compone de dos perfusiones intravenosas de 1.000 mg. La dosis recomendada de Truxima es de 1.000 mg en perfusión intravenosa, seguida, dos semanas más tarde, de una segunda perfusión intravenosa de 1.000 mg.

La necesidad de más ciclos debe evaluarse a las 24 semanas del ciclo anterior. Repetir el tratamiento si queda actividad residual de la enfermedad si no se debe retrasar el retratamiento hasta que se reactive la enfermedad.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica normalmente se alcanza entre la semana 16-24 después del ciclo de tratamiento inicial. La terapia continua debe evaluarse cuidadosamente en pacientes que no han mostrado evidencia de los beneficios terapéuticos durante este periodo de tiempo.

### Granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica

Los pacientes tratados con Truxima deben recibir la tarjeta de información para pacientes con cada perfusión.

La dosis recomendada de Truxima para el tratamiento para la inducción de la remisión de granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica es de  $375 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal, administrada en forma de perfusión intravenosa una vez por semana durante 4 semanas (cuatro perfusiones en total).

Se recomienda profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con granulomatosis con poliangeítis o con poliangeítis microscópica durante y tras el tratamiento con Truxima, según sea apropiado.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Truxima en niños. No se dispone de datos.

### Forma de administración:

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

Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas (ver sección 4.4). Se debe interrumpir inmediatamente la perfusión en aquellos pacientes que muestren evidencia de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia. En los pacientes con linfoma no-Hodgkin se debe evaluar posteriormente la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuadas, y la evidencia de infiltración pulmonar por radiología torácica. En ningún paciente se debe reiniciar la perfusión 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 perfusión se puede reiniciar inicialmente como máximo a la mitad de la velocidad de la perfusión previa. Si se presentasen por segunda vez las mismas reacciones adversas graves, se debe considerar seriamente, y caso por caso, la decisión de interrumpir el tratamiento.

Las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) de grado leve o moderado (sección 4.8) se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión se puede incrementar cuando mejoren los síntomas.

#### Primera perfusión

La velocidad inicial recomendada de la perfusión es de 50 mg/h, y después de los primeros 30 minutos se puede aumentar, en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

#### Perfusiones posteriores

##### *Todas las indicaciones*

Las perfusiones posteriores de Truxima se pueden comenzar con una velocidad de 100 mg/h, y aumentar, en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

##### *Sólo en Artritis Reumatoide*

Posología en perfusiones posteriores alternativas más rápida:

Si los pacientes no experimentan una reacción adversa grave a la infusión con la primera o posteriores perfusiones de una dosis de Truxima de 1.000 mg administrada durante los tiempos estándar de perfusión, se puede administrar una perfusión más rápida en la segunda o posteriores infusiones usando la misma concentración que en perfusiones anteriores (4 mg/ml en un volumen de 250 ml). Iniciar a una velocidad de 250 mg/hora durante los primeros 30 minutos y después 600 mg/hora durante los siguientes 90 minutos. Si se tolera la perfusión más rápida, este mismo régimen se puede utilizar cuando se administren perfusiones posteriores.

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

### **4.3 Contraindicaciones**

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

Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones graves y activas (ver sección 4.4).

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave

### Contraindicaciones para el uso en artritis reumatoide, granulomatosis con poliangéitís y poliangéitís microscópica

Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones graves, activas (ver sección 4.4).

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave

Insuficiencia cardiaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardiacas graves no controladas (ver sección 4.4 sobre otros trastornos cardiovasculares).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

#### Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

Todos los pacientes tratados con Truxima para la artritis reumatoide, granulomatosis con poliangéitís y poliangéitís microscópica deben recibir la tarjeta de información para pacientes con cada perfusión (ver el final del Anexo IIIA-Etiquetado). La tarjeta de información contiene importante información de seguridad para el paciente sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo LMP.

Se han notificado casos muy raros de muerte por LMP tras el uso de rituximab. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de rituximab hasta que se haya descartado dicha posibilidad. El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP. Se debe considerar si esta clínicamente indicada la consulta con un neurólogo.

Si existe alguna duda, además de la evaluación, deberá considerarse un estudio de imagen de resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP, que el paciente pueda no advertir (p.ej. síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Se le debe aconsejar al paciente que informe a su pareja o a la persona que le cuida, acerca de su tratamiento, ya que ellos puedan detectar síntomas de los que el paciente no es consciente.

Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con Truxima permanentemente.

En pacientes inmunodeprimidos con LMP, se ha observado la estabilización o mejora del desenlace clínico tras la reconstitución del sistema inmune. Se desconoce si la detección precoz de LMP y la suspensión del tratamiento con Truxima pueden llevar a una estabilización similar o a una mejoría del desenlace clínico.

#### Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica

##### *Reacciones relacionadas con la infusión*

Truxima está asociado con reacciones relacionadas con la infusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas

puede ser clínicamente indistinguible de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

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

Se han notificado casos de reacciones relacionadas con la perfusión graves con resultado de muerte, durante el uso post-comercialización de la formulación de rituximab intravenoso, con un inicio entre los 30 minutos y 2 horas después del comienzo de la primera perfusión de rituximab intravenoso. Se caracterizaron por acontecimientos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral además de fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas (ver sección 4.8).

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, fallo renal agudo, elevación de la Lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con fallo respiratorio agudo y muerte. El fallo respiratorio agudo puede estar acompañado de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera perfusión. Los pacientes con historial de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen síndrome de liberación de citoquinas grave (ver sección 4.2) se debe interrumpir la perfusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores.

Los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ( $\geq 25 \times 10^9/L$ ) como los pacientes con leucemia linfática crónica (LLC), que pueden tener un riesgo mayor de desarrollar un síndrome de liberación de citoquinas especialmente grave, solo 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  $> 25 \times 10^9/L$ .

En el 77 % de los pacientes tratados con rituximab se han observado todo tipo de reacciones adversas relacionadas con la perfusión (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10 % de los pacientes) ver sección 4.8. Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la perfusión de rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico, y ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Para reacciones graves, ver síndrome de liberación de citoquinas.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan típicamente durante los primeros minutos de la infusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de Truxima. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del síndrome de liberación de citoquinas (anteriormente descrito). Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Además de las reacciones notificadas en algunos hubo casos de infarto de miocardio, fibrilación

auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda.

Dado que se puede producir hipotensión durante la administración de Truxima, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha perfusión.

#### *Trastornos cardiacos*

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

#### *Toxicidad hematológica*

Aunque Truxima en monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9/l$  y/o plaquetas  $< 75 \times 10^9/l$ , puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en 21 pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad.

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

#### *Infecciones*

Durante el tratamiento con Truxima pueden producirse infecciones graves e incluso mortales (ver sección 4.8). Truxima no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas (ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas, ver sección 4.3).

El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de Truxima en pacientes con historial de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones graves (ver sección 4.8).

Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con rituximab que incluyeron hepatitis fulminante con fallecimiento. La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a quimioterapia citotóxica. Información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída o refractarios, sugiere que el tratamiento con rituximab 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 Truxima. 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 Truxima. En pacientes con serología positiva de hepatitis B (bien HBsAg o HBcAc), se debe consultar con un especialista en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser monitorizados y tratados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Se han notificado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), durante el uso post-comercialización de rituximab en LNH y LLC (ver sección 4.8). La mayoría de los pacientes habían recibido rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

#### *Inmunizaciones*

En pacientes con LNH y LLC no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Truxima, por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos. Los pacientes tratados con Truxima 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 rituximab en monoterapia cuando se comparó con el grupo control no tratado sano, el porcentaje de respuesta a la vacunación fue menor con el antígeno de recuerdo del Tétanos (16 % vs 81 %), y con neoantígeno Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4 % vs 76 % cuando se determinó un incremento  $>$  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 a antígenos como *Streptococcus pneumoniae*, gripe A, paperas, rubéola, y varicela, se mantuvieron hasta al menos 6 meses después del tratamiento con rituximab.

#### *Reacciones de la piel*

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves tales como Necrosis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace mortal (ver sección 4.8). En caso de que aparezcan tales reacciones con una sospecha de relación con Truxima, el tratamiento debe suspenderse permanentemente.

#### Artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica

##### *Población con artritis reumatoide Metotrexato (MTX) naïve*

El uso de Truxima no está recomendado en pacientes que no han sido tratados previamente con MTX ya que no se ha establecido una relación beneficio-riesgo favorable.

##### *Reacciones relacionadas con la infusión*

El uso de Truxima se asocia con reacciones relacionadas con la infusión (RRP) que pueden estar mediadas por la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos. Siempre antes de cada perfusión de Truxima se debe administrar premedicación consistente en un medicamento analgésico/antipirético y un medicamento antihistamínico. En artritis reumatoide, también se debe administrar premedicación con glucocorticoides antes de cada infusión de Truxima para reducir la frecuencia y gravedad de las RRP (ver las secciones 4.2 y 4.8).

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 notificados en los ensayos clínicos fueron de leves a moderados en cuanto a gravedad, en pacientes con artritis reumatoide. Los síntomas más frecuentes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de garganta, enrojecimiento, erupciones, urticaria, hipertensión y fiebre. En general, el porcentaje de pacientes que experimenta alguna reacción a la 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 sección 4.8). Las reacciones notificadas revirtieron, por lo general, tras disminuir la velocidad de perfusión de rituximab o suspender la perfusión y administrar un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, una solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Los pacientes con afecciones cardíacas 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 Truxima 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 los 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 Truxima.

No existen datos sobre la seguridad de Truxima en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (clase III de la NYHA) o enfermedad cardiovascular grave no controlada. En pacientes con isquemia miocárdica preexistente se ha notificado con 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 sopesará el riesgo de complicaciones cardiovasculares derivadas de las reacciones a la perfusión antes de administrar Truxima 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 medicamento

antihipertensivo 12 horas antes de la perfusión de Truxima.

Las RRP en pacientes con granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica fueron similares a las observadas en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide (ver sección 4.8).

#### *Trastornos cardiacos*

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

#### *Infecciones*

Basado en el mecanismo de acción de Truxima y en el conocimiento de que las células B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmune, los pacientes tratados con Truxima pueden tener un mayor riesgo de infección (ver sección 5.1). Se han producido infecciones graves, incluyendo casos mortales (ver sección 4.8), durante el tratamiento con Truxima. No debe administrarse Truxima a pacientes con una infección activa grave (es decir tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas, ver sección 4.3) ni a aquéllos con inmunodeficiencia grave (p. ej., a los que tengan niveles de CD4 o CD8 muy bajos).

Los médicos extremarán la prudencia antes de administrar Truxima a pacientes que refieran antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con patologías subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves p.ej., hipogammaglobulinemia (ver sección 4.8). Se recomienda que los niveles de inmunoglobulina se determinen antes de iniciar el tratamiento con Truxima.

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

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

#### *Infecciones Hepatitis B*

En pacientes en tratamiento con rituximab para artritis reumatoide, granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, con resultado mortal.

En todos los pacientes se debe llevar a cabo la detección del virus de la Hepatitis B (VHB) antes de comenzar el tratamiento con Truxima. 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 Truxima. En pacientes con serología positiva de hepatitis B (bien HBsAg o HBcAc), se debe consultar con un especialista en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser monitorizados y tratados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

#### *Neutropenia tardía*

Se deben medir los neutrófilos en sangre antes de cada ciclo con Truxima y regularmente hasta 6 meses tras la finalización del tratamiento, y si hay signos o síntomas de infección (ver sección 4.8).

#### *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 sección 4.8). En caso de que aparezcan tales reacciones, con una sospecha de relación con Truxima el tratamiento debe suspenderse permanentemente.

#### *Inmunizaciones*

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

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

Los pacientes tratados con Truxima 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 tétanos (39 % vs 42 %), se redujeron en la vacuna antineumocócica polisacárida (43 % vs 82 % hasta al menos dos serotipos de anticuerpos neumocócicos) y en el neoantígeno KLH (47 % vs 93) cuando se dieron seis meses después del tratamiento con rituximab. Si se requiriese vacunación con virus inactivados durante el tratamiento con Truxima, esta vacunación debe haberse completado como mínimo cuatro semanas antes de comenzar el siguiente ciclo de tratamiento con Truxima.

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 toxoide tetánico fueron generalmente similares a los porcentajes en el estado basal.

#### *Uso concomitante/secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) en artritis reumatoide*

No está recomendado el uso concomitante de Truxima 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 Truxima (ver sección 4.5) 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 de ser estrechamente monitorizados para ver signos de infección si se utilizan agentes biológicos o FAMEs después del tratamiento con Truxima.

#### *Neoplasias malignas*

Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. En base a la limitada experiencia con rituximab en pacientes con artritis reumatoide (ver sección 4.8) 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.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

En pacientes con LLC la administración concomitante de rituximab y fludarabina o ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de éstos. Además, no hay un efecto aparente de la fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética del rituximab.

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

Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos anti-murinos o anti-quiméricos (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 pacientes año, comparado con 4,97 por cien pacientes año tras el tratamiento con el FAME biológico.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Anticoncepción en hombres y mujeres

Debido al largo tiempo de permanencia de rituximab en el organismo en pacientes con depleción de células B, las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 12 meses después del tratamiento con Truxima.

##### 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 Truxima 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. Se han observado efectos similares en los estudios realizados en animales (ver sección 5.3). Por estos motivos Truxima no debe administrarse a una mujer embarazada a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

##### Lactancia

Se desconoce si rituximab se excreta en la leche materna. Sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG materna se excreta en la leche y que se ha detectado rituximab en la leche de monas en periodo de lactancia, las mujeres no deben dar el pecho a sus hijos durante el tratamiento con Truxima ni durante los 12 meses siguientes.

##### Fertilidad

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad (linfoma no-Hodgking y leucemia linfática crónica)

El perfil de seguridad global de rituximab en linfoma no-Hodgking y leucemia linfática crónica se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios post comercialización. Estos pacientes fueron tratados con rituximab en monoterapia (como tratamiento de inducción o como tratamiento de mantenimiento tras el tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia.

En pacientes que recibieron rituximab, las reacciones adversas al fármaco (RAFs) observadas con mayor frecuencia fueron las RRP y en la mayoría de los pacientes ocurrieron durante la primera infusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la perfusión disminuyó sustancialmente con las posteriores perfusiones y fue menor del 1 % después de ocho 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 CLL del 30-50 % de los pacientes.

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

- RRP (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral), ver sección 4.4
- Infecciones, ver sección 4.4
- Acontecimientos cardiovasculares, ver sección 4.4.

Otras RAFs graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP (ver sección 4.4).

#### Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 están incluidas las frecuencias de las RAFs notificadas con rituximab tanto sólo como en combinación con quimioterapia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); 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 ( $< 1/10.000$ ). y no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

**Tabla 1 Resumen de las RAFs notificadas en pacientes con LNH y CLL tratados con rituximab en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de post comercialización**

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infecciones bacterianas, infecciones virales, <sup>†</sup> bronquitis	sepsis, <sup>†</sup> neumonía, <sup>†</sup> infección febril, <sup>†</sup> herpes zoster, <sup>†</sup> infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, <sup>†</sup> bronquitis aguda, <sup>†</sup> sinusitis, hepatitis B <sup>1</sup>		Infecciones virales graves <sup>2</sup> Pneumocystis jiroveci	LMP	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	neutropenia, leucopenia, <sup>†</sup> neutropenia febril, trombocitopenia	anemia, <sup>+</sup> pancitopenia, granulocitopenia	Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		aumento transitorio en los niveles séricos de IgM <sup>3</sup>	Neutropenia tardía <sup>3</sup> ,
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	reacciones relacionadas con la perfusión, angioedema	hipersensibilidad		anafilaxis,	Síndrome de lisis tumoral <sup>4</sup> , síndrome de liberación de citoquinas <sup>4</sup> , enfermedad del suero	trombocitopenia grave reversible relacionada con la perfusión <sup>4</sup>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			depresión, nerviosismo,			

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia no conocidas</b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigos, ansiedad	disguesia (alteración del gusto)		neuropatía periférica con parálisis del nervio facial <sup>5</sup>	neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos <sup>5</sup>
<b>Trastornos oculares</b>		trastornos del lagrimeo, conjuntivitis			pérdida grave de visión <sup>5</sup>	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		tinnitus, dolor de oído				pérdida de audición <sup>5</sup>
<b>Trastornos cardíacos</b>		+infarto de miocardio <sup>4 y 6</sup> , arritmia, +fibrilación auricular, taquicardia, +trastornos cardíacos	+fallo ventrículo izquierdo, +taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica, bradicardia,	Trastornos cardíacos graves <sup>4 y 6</sup>	Insuficiencia cardíaca <sup>4 y 6</sup>	
<b>Trastornos vasculares</b>		hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			vasculitis (mayoritariamente cutáneas), vasculitis leucocitoclástica	
<b>Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos</b>		broncoespasmo <sup>4</sup> , enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis	asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia	afección pulmonar intersticial <sup>7</sup>	Insuficiencia respiratoria <sup>4</sup>	infiltración pulmonar,
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	nausea	vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	aumento abdominal		perforación gastrointestinal <sup>7</sup>	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	prurito, erupción, +alopecia	urticaria, sudación, sudores nocturnos, +trastornos de la piel			reacciones graves de la piel bullosa, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) <sup>7</sup>	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor				
<b>Trastornos renales y urinarios</b>					insuficiencia renal <sup>4</sup>	

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, escalofrío, astenia, cefalea	Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, +fatiga, +temblores, +insuficiencia multiorgánica <sup>4</sup>	dolor en el lugar de perfusión			
Exploraciones complementarias	niveles de IgG bajos					

Para el cálculo de la frecuencia de cada reacción se tuvo en cuenta todos los grados de la reacción (de leve a grave), exceptuando las reacciones marcadas con "+" donde el cálculo de la frecuencia se realizó teniendo en cuenta sólo las reacciones graves ( $\geq$  del grado 3 de NCI criterios comunes de toxicidad). Solo se notifica la frecuencia más alta observada en los ensayos clínicos.

<sup>1</sup> incluye reactivación e infecciones primarias, la frecuencia está basada en régimen R-FC en LLC en recidiva o refractaria

<sup>2</sup> ver también más abajo la sección infección

<sup>3</sup> ver también más abajo la sección reacciones adversas hematológicas

<sup>4</sup> ver también más abajo la sección reacciones relacionadas con la infusión. Raramente se han notificado casos mortales

<sup>5</sup> Signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurridas en diferentes tiempos hasta varios meses tras la finalización de la terapia con rituximab

<sup>6</sup> Observados principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente y/o cardiotoxicidad asociada a quimioterapia. La mayoría de ellas fueron asociadas con reacciones relacionadas con la perfusión

<sup>7</sup> Incluye casos mortales

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

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los signos y síntomas indican que más del 50 % de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la perfusión, que en su mayoría se observaron durante la primera perfusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron 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 perfusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12 % de los casos. Además en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible. Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia desconocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria. La incidencia de síntomas relacionados con la perfusión disminuye considerablemente en las perfusiones siguientes y es menor al 1 % de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento de rituximab.

#### *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 ensayos aleatorizados en el brazo de rituximab se notificó una mayor incidencia en las infecciones localizadas de candida así como de Herpes zoster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4 % de los pacientes tratados con rituximab en monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con rituximab de hasta dos años de duración con el brazo de

observación, 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 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 refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación e infección primaria) grado 3/4 fue 2 % en R-FC frente 0 % FC. Se ha observado una progresión del sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a rituximab con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

#### *Reacciones adversas de tipo hematológico*

En los ensayos clínicos con rituximab en monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2 %, anemias en un 1,1 % y trombocitopenias 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 (< 1, grado 3/4) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con rituximab en combinación con quimioterapia se notificó normalmente con un aumento en las frecuencias de leucopenia (grado 3/4 R-CHOP 88 % vs CHOP 79 %, R-FC 23 % vs FC 12 %), neutropenia (R-CVP 24 % vs CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs CHOP 88 %, R-FC 30 % vs FC 19 % en LLC no tratada previamente) y pancitopenia (R-FC 3 % vs FC 1 % en LLC no tratada previamente) en comparación con los ensayos con quimioterapia sola. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Estudios en pacientes con LLC no tratados previamente que están en recaída o refractarios, han mostrado que hasta en el 25 % de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de  $1 \times 10^9/l$  entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de  $1 \times 10^9/l$  tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de rituximab y FC. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridas tras más de 4 semanas después de la última perfusión de rituximab. En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de R-FC experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de FC (R-FC 83 % vs FC 71 %). En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11 % de pacientes en grupo R-FC comparado con el 9 % de los pacientes en el grupo FC.

En ensayos de 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 al menos el nivel basal en un periodo de 4 meses.

#### *Reacciones adversas cardiovasculares*

Durante los ensayos clínicos con rituximab en monoterapia, se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8 % de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la perfusión. Durante el tratamiento de



mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardiacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados con rituximab y el brazo de observación. Los acontecimientos cardiacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, fallo del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3 % de los pacientes tratados con 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 cardiacas de grado 3 y 4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de R-CHOP (14 pacientes, 6,9 %) comparado con el grupo de CHOP (3 pacientes, 1,5 %). Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la perfusión de rituximab o asociadas a condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad pre-existente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otras reacciones cardiacas de grado 3 y 4 incluido insuficiencia cardiaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias. En la leucemia linfática crónica, la incidencia global de los trastornos cardiacos de grado 3 o 4 fue menor tanto en los estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC vs 3 % FC) como para los estudios en recidiva o refractarios (4 % R-FC, vs 4 % FC).

#### *Sistema respiratorio*

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

#### *Trastornos Neurológicos*

Durante el periodo de tratamiento (fase de tratamiento de inducción que consta de R-CHOP para un máximo de 8 ciclos) cuatro pacientes (2 %) tratados con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento. En contraste, tres pacientes (1,5 %) tuvieron acontecimientos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el periodo de seguimiento. En la leucemia linfática crónica, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3 o 4 fue menor tanto en estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC vs 4 % FC) como en estudios en recidiva o refractarios (3 % R-FC, 3 % FC).

Han sido notificados casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) / Síndrome Leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). 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 PRES/RPLS debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral. En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para PRES/RPLS, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

#### *Trastornos Gastrointestinales*

En pacientes tratados con rituximab para el linfoma no-Hodgkin, se han observado casos de perforación gastrointestinal, que en algunos casos causaron la muerte. En la mayoría de estos casos se administró 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 recaída o refractario, después del tratamiento de inducción, la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad (LLN) (< 7 g/L) en ambos grupos, tanto en el de observación como en el de rituximab. En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente por encima de LLN, pero se mantuvo constante en el grupo de rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo de LLN 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).

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

depleción prolongada de células B en pacientes pediátricos.

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Se han notificado muy raramente casos de Necrolisis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

#### *Subpoblaciones de pacientes- rituximab en monoterapia*

Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años):

La incidencia de RAFs de todos los grados y las RAFs 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 RAFs de grado 3/4 en pacientes con enfermedad de *Bulky* que en pacientes sin enfermedad de *Bulky* (25,6 % vs 15,4 %). La incidencia de RAFs de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

#### Retratamiento

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

#### *Subpoblaciones de pacientes- rituximab como terapia de combinación*

Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años)

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

#### Resumen del perfil de seguridad (artritis reumatoide)

El perfil de seguridad global de rituximab en artritis reumatoide se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios post comercialización.

El perfil de seguridad de rituximab en pacientes con artritis reumatoide (AR) grave se resume en las siguientes secciones. En los ensayos clínicos más de 3.100 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento, con un periodo de seguimiento de 6 meses hasta más de 5 años; aproximadamente 2.400 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento de los que más de 1.000 recibieron 5 o más ciclos. La información de seguridad recogida durante la experiencia post-comercialización refleja el perfil esperado de reacciones adversas de los ensayos clínicos de rituximab (ver sección 4.4).

Los pacientes recibieron 2 dosis de 1.000 mg de rituximab, separadas por un intervalo de 2 semanas, además de metotrexato (10-25 mg/semana). Las perfusiones de rituximab se administraron después de la perfusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes recibieron también tratamiento con prednisona oral durante 15 días.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas están enumeradas en la Tabla 2. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $> 1/1000$  a  $\leq 1/100$ ), y muy raras ( $\leq 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

La reacción adversa más frecuente y que se consideraron atribuibles a la administración de rituximab consistieron en RRP. El total de las incidencias de RRP en los ensayos clínicos fue del 23 % en la primera perfusión y disminuyó en las sucesivas perfusiones. Las RRP graves fueron poco frecuentes (0,5 % de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se ha notificado, durante la comercialización de rituximab, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) ver sección 4.4) y reacciones tipo enfermedad del suero.

**Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas al medicamento observadas en pacientes con artritis reumatoide que habían recibido rituximab en ensayos clínicos o durante los estudios de post comercialización**

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	Muy rara
<b>Infecciones e infestaciones</b>	infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario	bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tiña del pie			LMP, reactivación de la Hepatitis B
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		neutropenia <sup>1</sup>		neutropenia tardía <sup>2</sup>	reacciones tipo enfermedad del suero
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b> <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<sup>3</sup> reacciones relacionadas con la perfusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, con sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)		<sup>3</sup> reacciones relacionadas con la perfusión (edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide)		
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		hipercolesterolemia			
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		depresión, ansiedad			
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	cefalea	parestesia, migraña, mareos, ciática			
<b>Trastornos cardiacos</b>				angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio	aleteo auricular
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen			
<b>Trastorno de la piel y el tejido subcutáneo</b>		alopecia			necrosis epidérmica tóxica (Síndrome Lyell), Síndrome de Stevens-Johnson <sup>5</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos</b>		artralgia / dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis			

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	Muy rara
Exploraciones complementarias	disminución de los niveles de IgM <sup>4</sup>	disminución de los niveles de IgG <sup>4</sup>			

<sup>1</sup> Categoría de frecuencia derivada de los valores de laboratorio recopilados de la monitorización rutinaria de laboratorio en los ensayos clínicos.

<sup>2</sup> Categoría de frecuencia derivada de datos post-comercialización.

<sup>3</sup> Reacciones ocurridas durante la perfusión o en las 24 horas siguientes. Ver más abajo RRP, estas reacciones pueden ser causadas por hipersensibilidad y/o por el mecanismo de acción.

<sup>4</sup> Incluye las observaciones recogidas como parte de la monitorización rutinaria de laboratorio.

<sup>5</sup> Incluye casos de muerte

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### *Ciclos múltiples*

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

### *Reacciones relacionadas con la infusión*

En los ensayos clínicos, tras la administración de rituximab, las RAF más frecuentes fueron las RRP (ver Tabla 2). Entre los 3.189 pacientes tratados con rituximab, 1.135 (36 %) experimentaron al menos una RRP y 733/3.189 (23 %) de los pacientes experimentaron una RRP después de la primera perfusión de rituximab. La incidencia de RRP disminuye en las sucesivas perfusiones. En los ensayos clínicos menos del 1 % (17/3189) de los pacientes experimentaron una RRP grave. No hubo CTC Grado 4 de RRP ni muertes debido a RRP en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC Grado 3, y de RRP que condujeron a retirar el fármaco, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las RRP (ver sección 4.2 y 4.4) Durante la comercialización han sido notificadas RRP graves con resultado de muerte.

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

### *Infecciones*

La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 paciente-años en los pacientes tratados con rituximab. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueron graves o requirieron antibióticos 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 enfermedades autoinmunes para las que rituximab no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis.

En pacientes con linfomas no-Hodgkin que recibieron rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B (ver Linfoma no-Hodgkin). La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificado de forma muy rara en pacientes con AR que recibían rituximab (ver sección 4.4).

#### *Reacciones adversas cardiovasculares*

Se notificaron acontecimientos 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 años de los pacientes tratados con placebo. La proporción de los pacientes que experimentaron reacciones cardíacas (todos o graves) no aumentó en los ciclos múltiples.

#### *Acontecimientos neurológicos*

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

#### *Neutropenia*

Se han observado acontecimientos de neutropenia al tratamiento con rituximab, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de una gravedad leve o moderada. Neutropenia puede ocurrir varios meses después de la administración de rituximab (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos en las fases controladas con placebo, el 0,94 % (13/1382) de los pacientes tratados con rituximab el 0,27 % (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave.

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

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Se han notificado muy raramente casos de Necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

#### *Valores de laboratorio fuera de los parámetros normales*

En pacientes con AR que han sido tratados con rituximab se ha observado hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior normal). No ha aumentado la tasa de infecciones global o de infecciones graves después de desarrollar un descenso en IgG o IgM (ver sección 4.4).

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

#### Resumen del perfil de seguridad (granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica)

En el ensayo clínico en granulomatosis con poliangéitis y en poliangéitis microscópica, 99 pacientes fueron tratados con rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>, una vez a la semana durante 4 semanas) y glucocorticoides (ver sección 5.1).

#### Tabla de reacciones adversas

Las RAMs enumeradas en la Tabla 3 fueron todas las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia  $\geq 5$  % en el grupo tratado con rituximab.

**Tabla 3. Reacciones Adversas al Medicamento que ocurren en  $\geq 5\%$  de los pacientes que habían recibido rituximab, y con mayor frecuencia que con el grupo comparador, en el ensayo clínico pivotal a 6 meses**

<b>Sistemas Reacciones adversas</b>	<b>Rituximab (n = 99)</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Infección del tracto urinario	7 %
Bronquitis	5 %
Herpes zoster	5 %
Nasofaringitis	5 %
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Trombocitopenia	7 %
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Síndrome de liberación de citoquinas	5 %
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Hiperpotasemia	5 %
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Insomnio	14 %
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Mareos	10 %
Temblor	10 %
<b>Trastornos vasculares</b>	
Hipertensión	12 %
Enrojecimiento	5 %
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Tos	12 %
Disnea	11 %
Epistaxis	11 %
Congestión nasal	6 %
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Diarrea	18 %
Dispepsia	6 %
Estreñimiento	5 %
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Acné	7 %
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Espasmos musculares	18 %
Artralgia	15 %
Dolor de espalda	10 %
Debilidad muscular	5 %
Dolor musculoesquelético	5 %
Dolor en extremidades	5 %
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Edema periférico	16 %
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Disminución de la hemoglobina	6 %

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

*Reacciones relacionadas con la perfusión*

Las RRP en el ensayo clínico de GPA y PAM se definieron como cualquier evento adverso que ocurra dentro de las 24 horas tras la perfusión y que los investigadores las considerasen relacionadas con la perfusión en la población de seguridad. Se trataron noventa y nueve pacientes con rituximab y el 12 % experimentaron al menos una RRP. Todas las RRP fueron Grado 1 ó 2. Las RRP más frecuentes incluyeron el síndrome de liberación de citoquinas, enrojecimiento, irritación de garganta y temblor. rituximab se administró en combinación con glucocorticoides por vía intravenosa los cuales reducen la incidencia y gravedad de estos eventos.

#### *Infecciones:*

En los 99 pacientes de rituximab, la tasa global de infección fue aproximadamente de 237 por 100 pacientes-años (IC del 95 %: 197-285) a los 6 meses en los que se evaluó la variable principal. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior, herpes zoster y al tracto urinario.

La incidencia de infecciones graves fue aproximadamente del 25 por 100 pacientes-años. La infección grave notificada más frecuentemente en el grupo de rituximab fue neumonía con una frecuencia del 4 %.

#### *Tumores*

La incidencia de tumores en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica tratados con rituximab en el estudio clínico fue 2,00 por 100 pacientes-años en la fecha de cierre común del estudio (cuando el último paciente ha terminado el periodo de seguimiento). Basándose en las tasas de incidencia estandarizadas, la incidencia de tumores parece ser similar a la que ya se ha notificado en pacientes con vasculitis asociada a ANCA.

#### *Reacciones adversas cardiovasculares*

Los eventos cardíacos ocurrieron con una incidencia de aproximadamente el 273 pacientes-años (IC del 95 %: 149-470) a los 6 meses en los que se evaluó la variable principal. La tasa de eventos cardíacos graves fue 2,1 por 100 pacientes-años (IC del 95 %: 3-15). Los eventos notificados más frecuentemente fueron taquicardia (4 %) y la fibrilación auricular (3 %) (ver sección 4.4).

#### *Acontecimientos neurológicos*

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

#### *Reactivación de hepatitis B*

Se ha notificado un pequeño número de casos de reactivación de hepatitis B, algunos con resultado de muerte, en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica que habían recibido rituximab en la experiencia post-comercialización.

#### *Hipogammaglobulinemia*

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior normal) en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica tratados con rituximab. A los 6 meses, en el ensayo de no inferioridad, con comparador activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico controlado con placebo, en el grupo de rituximab el 27 %, 58 % y 51 % de los pacientes con niveles de inmunoglobulinas normales al inicio del ensayo, tuvieron bajos niveles de IgA, IgG e IgM respectivamente en comparación con el 25 %, 50 % y 46 % en el grupo de ciclofosfamida. No hubo un incremento en la incidencia de las infecciones generales o infecciones graves en pacientes con bajos niveles de IgA, IgG e IgM.

#### *Neutropenia*

En el ensayo de rituximab de no inferioridad, con comparador activo, aleatorizado, doble ciego,

multicéntrico controlado con placebo, en granulomatosis con poliangeítis 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 neutropenia de grado 3 o superior. La neutropenia no se asoció a un incremento observado en la infección grave en los pacientes tratados con rituximab. El efecto de múltiples ciclos de rituximab en el desarrollo de neutropenia en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica no se ha estudiado en ensayos clínicos.

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Se han notificado muy raramente casos de Necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

### **4.9 Sobredosis**

Existe una experiencia limitada, disponible en ensayos clínicos en humanos, con dosis mayores a la aprobada para la formulación de rituximab intravenoso. La dosis intravenosa más alta de rituximab evaluada hasta la fecha en humanos es 5.000 mg (2.250 mg/m<sup>2</sup>), probada en un estudio de escalado de dosis en leucemia linfática crónica. No se identificaron señales adicionales de seguridad.

En los pacientes que experimenten sobredosis se debe interrumpir inmediatamente la perfusión y se deben monitorizar estrechamente.

Tras la comercialización, se notificaron cinco casos de sobredosis de rituximab. En tres de los casos no se notificaron reacciones adversas. En los otros dos que se notificaron efectos adversos fueron síntomas gripales, con una dosis de 1,8 g de rituximab e insuficiencia respiratoria mortal, con una dosis de 2 g de rituximab.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC02.

Truxima es un medicamento biosimilar.

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.

CD20 se expresa tanto en células B normales como en tumorales, pero no en células madre hematopoyéticas, células pro-B, células plasmáticas normales ni en otros tejidos normales. Este antígeno no se internaliza tras la unión del anticuerpo ni se elimina de la superficie celular. CD20 no circula en plasma como antígeno libre, y, por esta razón, no compite por la unión con los anticuerpos.

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



macrófagos y células NK (*natural killer*). También se ha demostrado que la unión del rituximab al antígeno CD20 de los linfocitos B induce la muerte celular por apoptosis.

Tras completarse la administración de la primera dosis de rituximab, los recuentos de células B periféricas disminuyeron por debajo de lo normal. En los pacientes tratados de neoplasias hematológicas, la recuperación de células B comenzó a los 6 meses de tratamiento y en general se recuperaron los niveles normales en 12 meses después de finalizado el tratamiento aunque en algunos pacientes puede tardar más (hasta un tiempo medio de recuperación de 23 meses después de la terapia de inducción). En pacientes con artritis reumatoide se observa una depleción inmediata de células B en sangre periférica después de las dos perfusiones de 1.000 mg de rituximab separadas por un intervalo de

14 días. El recuento de células B en sangre periférica empieza a aumentar desde la semana 24 y la evidencia de repoblación se observa, en la mayoría de los pacientes, en la semana 40, independientemente de que rituximab se administre en monoterapia o en combinación con metotrexato. En una pequeña proporción de pacientes la depleción de células B periféricas se ha prolongado durante 2 años o más tras la última dosis con rituximab. En pacientes con granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica el número de células B en sangre periférica disminuyó a < 10 células/ $\mu$ l después de 2 perfusiones semanales de rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, y ese nivel se mantuvo en muchos pacientes a los 6 meses. La mayoría de los pacientes (81 %) mostraron signos de recuperación de células B, con recuentos de > 10 células/ $\mu$ L a los 12 meses, aumentando al 87 % de los pacientes a los 18 meses.

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

### Linfoma folicular

#### *Monoterapia*

Tratamiento inicial, semanal, 4 dosis

En el ensayo pivotal, 166 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B quimiorresistente o en recidiva recibieron 375 mg/m<sup>2</sup> de rituximab como perfusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas. La tasa de respuesta global (TRG/ORR) en la población por intención de tratar (ITT) fue del 48 % (IC<sub>95</sub> %: 41 % - 56 %) con un 6 % de respuestas completas (RC) y un 42 % de respuestas parciales (RP). La mediana proyectada del tiempo hasta progresión (TTP) en los pacientes respondedores fue de 13,0 meses. En un análisis de subgrupos, la TRG fue mayor en pacientes con subtipos histológicos de la IWF (*International Working Formulation*) B, C y D si se compara con el subtipo IWF A (58 % vs. 12 %), la TRG fue mayor en pacientes cuyo diámetro mayor de la lesión más grande era < 5 cm vs > 7 cm (53 % vs 38 %) y la TRG también fue mayor en pacientes con recidiva quimiosensible si se compara con las recidivas quimioresistentes (definidas como duración de la respuesta < 3 meses) (50 % vs 22 %). La TRG en pacientes sometidos previamente a un trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) fue del 78 % vs. 43 % en pacientes sin TAMO. Ni los factores como la edad, sexo, grado del linfoma, diagnóstico inicial, presencia o ausencia de enfermedad *bulky*, LDH normal o elevada ni la presencia de enfermedad extranodal tuvieron un efecto estadísticamente significativo (test de exactitud de Fisher) sobre la respuesta de rituximab. Se ha determinado una correlación estadísticamente significativa entre la tasa de respuesta y la afectación de la médula ósea. El 40 % de los pacientes con afectación de la médula ósea respondieron al tratamiento frente al 59 % de los pacientes sin afectación de la médula ósea ( $p = 0,0186$ ). Este hallazgo no fue apoyado por un análisis de regresión logística por etapas en el cual se identificaron los siguientes factores pronósticos: tipo histológico, positividad basal para bcl-2, resistencia a la última quimioterapia administrada y enfermedad *bulky*.

Tratamiento inicial, semanal, 8 dosis

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

38,9 meses) para los pacientes que respondieron a la terapia.

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

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

Retratamiento, semanal, 4 semanas

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

*Tratamiento inicial, en combinación con quimioterapia*

En un ensayo abierto aleatorizado, un total de 322 pacientes con linfoma folicular no tratados previamente recibieron quimioterapia CVP (ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup>, vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> hasta un máximo de 2 mg el día 1, y prednisolona 40 mg/m<sup>2</sup>/día los días 1-5) cada 3 semanas durante 8 ciclos o bien rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> en combinación con CVP (R-CVP). Rituximab se administró el primer día de cada ciclo de tratamiento. La eficacia se evaluó en un total de 321 pacientes tratados (162 R-CVP, 159 CVP), la mediana de la duración del seguimiento de los pacientes fue de 53 meses. El grupo tratado con R-CVP obtuvo un beneficio significativo sobre el tratado con CVP en lo que respecta a la variable principal de eficacia, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT) (27 meses vs. 6,6 meses;  $p < 0,0001$ ; *log-rank test*). La proporción de pacientes con respuesta antitumoral (RC, respuesta completa no confirmada RCnc, RP) fue significativamente superior ( $p < 0,0001$  test Chi-cuadrado) en el grupo R-CVP (80,9 %) que en el grupo CVP (57,2 %). El tratamiento R-CVP prolongó significativamente el tiempo hasta progresión de la enfermedad o fallecimiento en comparación con CVP, 33,6 meses y 14,7 meses respectivamente ( $p < 0,0001$ , *log-rank test*). La mediana de la duración de la respuesta fue 37,7 meses en el grupo R-CVP y fue de 13,5 meses en el grupo CVP ( $p < 0,0001$ ; *log-rank test*).

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

Los resultados de otros tres ensayos aleatorizados en los que se utilizó rituximab en combinación con un régimen de quimioterapia distinto de CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferón- $\alpha$ ) han demostrado también mejorías significativas en las tasas de respuesta, en parámetros dependientes del tiempo así como en supervivencia global. La tabla 4 resume los resultados clave de los cuatro estudios.

**Tabla 4** Resumen de los resultados clave de cuatro ensayos aleatorizados de fase III para evaluar el beneficio de rituximab con diferentes regímenes de quimioterapia en linfoma folicular

Ensayo	Tratamiento, N	Mediana de la duración del seguimiento, meses	Tasa de respuesta global (TRG%)	Respuesta Completa (RC, %)	Mediana TFT/SLP/SLE, meses	TSG, %
--------	----------------	---	---------------------------------	----------------------------	----------------------------	--------

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

TP – Tiempo hasta progresión o fallecimiento  
 SLP – Supervivencia Libre de Progresión  
 SLE- Supervivencia libre de evento  
 TFT – Tiempo hasta Fracaso del Tratamiento  
 TSG – Tasa de supervivencia global en el momento de los análisis

### Terapia de mantenimiento

#### Linfoma folicular previamente no tratado

En un ensayo de fase III, prospectivo, abierto, internacional y multicéntrico, a 1.193 pacientes con linfoma folicular avanzado no tratados previamente se les administró terapia de inducción con R-CHOP (n = 881); R-CVP (n = 268) o R-FCM (n = 44) a criterio del investigador. Un total de 1.078 respondieron a la terapia de inducción, de los cuales 1.018 fueron aleatorizados a terapia de mantenimiento con rituximab (n = 505) u observación (n = 513). Los dos grupos de tratamiento estuvieron bien equilibrados en cuanto a las características basales y el estado de la enfermedad. El tratamiento de rituximab consistió en una perfusión de rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrada cada 2 meses hasta progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años.

Después de una mediana de tiempo de observación de 25 meses desde la aleatorización, la terapia de mantenimiento con rituximab arrojó resultados clínicamente relevantes y estadísticamente significativos en la variable principal Supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (SLP) comparado con los pacientes en observación con linfoma folicular previamente no tratado (tabla 5).

También se observó beneficio significativo del mantenimiento con rituximab en las variables secundarias supervivencia libre de evento (SLE), tiempo hasta nuevo tratamiento de linfoma, (TNLT), tiempo hasta nuevo tratamiento de quimioterapia (TNCT) y tasa de respuesta global (TRG/) (tabla 5) Los resultados del análisis primario se confirmaron con más tiempo de seguimiento (mediana de tiempo de observación: 48 meses y 73 meses) y se han añadido a la Tabla 5 para mostrar una comparación de los periodos de seguimiento entre 25, 48 y 73 meses.

**Tabla 5 Fase de mantenimiento resumen de los resultados de eficacia de rituximab vs. observación tras una mediana de tiempo de observación de 73 meses (comparado con los resultados del análisis primario basado en una mediana de tiempo de observación de 25 meses y un análisis actualizado basado en una mediana de tiempo de observación de 48 meses)**

	Observación N = 513	Rituximab N = 505	Valor de p logarítmico- ordinal	Reducción del riesgo
--	------------------------	----------------------	---------------------------------------	-------------------------

<b>Eficacia Primaria</b>				
SLP (mediana)	48,5 meses [48,4 meses] (NE)	NE [NE] (NE)	< 0,0001 [<0,0001] (< 0,0001)	42 % [45 %] (50 %)
<b>Eficacia Secundaria</b>				
SLE (mediana)	48,4 meses [47,6 meses] (37,8 meses)	NE [NE] (NE)	< 0,0001 [<0,0001] (< 0,0001)	39 % [42 %] (46 %)
OS (mediana)	NE [NE] (NE)	NE [NE] (NE)	0,8959 [0,9298] (0,7246)	-2 % [-2 %] (11 %)
TNLT (mediana)	71,0 meses [60,2 meses] (NE)	NE [NE] (NE)	< 0,0001 [<0,0001] (0,0003)	37 % [39 %] (39 %)
TNCT (mediana)	85,1 meses [NE] (NE)	NE [NE] (NE)	0,0006 [0,0006] (0,0011)	30 % [34 %] (40 %)
TRG*	60,7 % [60,7 %] (55,0 %)	79,0 % [79,0 %] (74,0 %)	< 0,0001 <sup>#</sup> [<0,0001 <sup>#</sup> ] (< 0,0001)	OR = 2,43 [OR = 2,43] (OR = 2,33)
Respuesta completa (CR/CRu) rate*	52,7 % [52,7 %] (47,7 %)	66,8 % [72,2 %] (66,8 %)	< 0,0001 [<0,0001] (< 0,0001)	OR = 2,34 [OR = 2,34] (OR = 2,21)

\*Al final del mantenimiento o de la observación;# Valores de p de la prueba chi-cuadrado.

Los valores principales corresponden a una mediana de observación de 73 meses, los valores entre corchetes y cursiva corresponden a una mediana de observación de 48 meses y los valores entre paréntesis corresponden a una mediana de tiempo de observación de 25 meses (análisis primario).

SLP; Supervivencia libre de progresión; SLE – Supervivencia Libre de Evento; OS Supervivencia global; TNLT tiempo hasta nuevo tratamiento de linfoma; TNCT tiempo hasta nuevo tratamiento de quimioterapia  
NE no establecido en la fecha de corte del ensayo clínico; OR: odds ratio.

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

#### *Linfoma folicular en recaída o refractario*

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

El análisis de eficacia final incluyó a todos los pacientes aleatorizados en ambas fases del ensayo. Tras una mediana de tiempo de observación de 31 meses, el resultado de los pacientes con linfoma folicular en recidiva o refractario incluidos en la fase de inducción, con R-CHOP mejoró significativamente comparado con CHOP (ver Tabla 6).

**Tabla 6 Fase de inducción: resumen de los resultados de eficacia de CHOP vs. R-CHOP (tiempo de observación 31 meses de mediana)**

	CHOP	R-CHOP	valor de p	Reducción del riesgo <sup>1)</sup>
<b>Eficacia primaria</b>				
TRG <sup>2)</sup>	74 %	87 %	0,0003	Nd
RC <sup>2)</sup>	16 %	29 %	0,0005	Nd
RP <sup>2)</sup>	58 %	58 %	0,9449	Nd

<sup>1)</sup> Las estimaciones fueron calculadas por hazard ratio

<sup>2)</sup> La última respuesta tumoral evaluada por el investigador. La evaluación estadística primaria de la respuesta fue un test de tendencia de la respuesta completa vs respuesta parcial vs no respuesta ( $p < 0,0001$ ).

Abreviaturas: Nd: no disponible; TRG: tasa de respuesta global; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial

Para los pacientes aleatorizados en la fase de mantenimiento del estudio, la mediana del tiempo de observación fue 28 meses desde la aleatorización. El tratamiento de mantenimiento con rituximab condujo a una mejoría significativa y clínicamente relevante de la variable principal de eficacia, la supervivencia libre de progresión o SLP (tiempo desde la aleatorización al tratamiento de mantenimiento hasta la recidiva, progresión de la enfermedad o fallecimiento) en comparación con los pacientes en observación ( $p < 0,0001$  log-rank test). La mediana de la SLP fue 42,2 meses en el brazo de mantenimiento con rituximab en comparación con los 14,3 meses del brazo en observación. Utilizando el análisis de regresión de Cox, el riesgo de experimentar una progresión de la enfermedad o fallecimiento se redujo un 61 % con el tratamiento de mantenimiento con rituximab en comparación con el brazo de observación (95 % IC: 45 % - 72 %). Según una estimación de las curvas de Kaplan–Meier, la supervivencia libre de eventos a los 12 meses fue de 78 % en el grupo de mantenimiento con rituximab vs 57 % en el grupo en observación. Un análisis de la supervivencia global confirmó el beneficio significativo del tratamiento de mantenimiento con rituximab versus observación ( $p = 0,0039$  log-rank test). El tratamiento de mantenimiento con rituximab redujo el riesgo de fallecimiento en un 56 % (95 % IC: 22 % - 75 %).

**Tabla 7 Fase de mantenimiento: resumen de los resultados de eficacia de rituximab vs. Observación (tiempo de observación 28 meses de mediana)**

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

NA: no alcanzado; <sup>a</sup>: sólo aplicable a pacientes que consiguieron una CR

El beneficio del tratamiento de mantenimiento con rituximab se confirmó en todos los análisis de subgrupos, independientemente del régimen de inducción (CHOP o R-CHOP) o la calidad de la respuesta al tratamiento de inducción (RC o RP) (tabla 7). El tratamiento de mantenimiento con rituximab prolongó significativamente la mediana de la SLP en los pacientes respondedores a la terapia de inducción con CHOP (mediana de SLP 37,5 meses vs 11,6 meses,  $p < 0,0001$ ) y también en los pacientes respondedores a la terapia de inducción con R-CHOP (mediana de SLP 51,9 meses vs 22,1 meses,  $p = 0,0071$ ). Aunque los subgrupos fueron pequeños, el tratamiento de mantenimiento con rituximab proporcionó un beneficio significativo en términos de supervivencia global tanto para los pacientes respondedores a CHOP como para los pacientes respondedores a R-CHOP, aunque se necesita un seguimiento más largo para confirmar esta observación.

#### Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes

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

El análisis final de eficacia incluyó todos los pacientes aleatorizados (197 CHOP, 202 R-CHOP), y obtuvo una mediana de tiempo de seguimiento de aproximadamente 31 meses. Los dos grupos de tratamiento estuvieron bien equilibrados en cuanto a las características basales y el estatus de la enfermedad. El análisis final confirmó que el tratamiento con R-CHOP estaba asociado con una mejoría clínicamente relevante y estadísticamente significativa en la duración de la supervivencia libre de eventos (variable principal de eficacia, donde los eventos fueron fallecimiento, recidiva o progresión del linfoma o instauración de un nuevo tratamiento anti-linfoma) ( $p = 0,0001$ ). La estimación de la duración media de la supervivencia libre de eventos fue de 35 meses según las curvas de Kaplan Meier en el brazo tratado con R-CHOP frente a 13 meses en el brazo con CHOP, lo cual representa una reducción del riesgo del 41 %. A 24 meses, la estimación de la supervivencia global fue del 68,2 % en el brazo con R-CHOP frente al 57,4 % en el brazo con CHOP. Un análisis posterior de la duración de la supervivencia global, durante un periodo de seguimiento de 60 meses de mediana, confirmó el beneficio del tratamiento de R-CHOP sobre el CHOP ( $p = 0,0071$ ), lo cual representa una reducción del riesgo del 32 %.

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

#### *Datos de laboratorio*

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

#### Leucemia linfática crónica

En dos ensayos randomizados y abiertos, un total de 817 pacientes con leucemia linfática crónica no tratados previamente y 552 pacientes con LLC en recidiva o refractaria se aleatorizaron para recibir cada uno quimioterapia FC (fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida 250 mg/m<sup>2</sup>, los días 1-3) cada

4 semanas durante los 6 ciclos o rituximab en combinación con FC (R-FC). Rituximab se administró a una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> un día antes de la quimioterapia durante el primer ciclo y a una dosis de 500 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 de cada ciclo de tratamiento posterior. Los pacientes fueron excluidos del estudio de LLC en recidiva o refractaria si previamente habían sido tratados con un anticuerpo monoclonal o si eran refractarios (definido como fracaso para alcanzar una remisión parcial durante al menos 6 meses) a fludarabina o a algún otro análogo de nucleósido. Se analizaron para la eficacia un total de 810 pacientes (403 R-FC, 407 FC) para estudios de primera línea (Tabla 8a y Tabla 8b) y 552 pacientes (276 R-FC, 276 FC) para estudios de recidiva o refractario (Tabla 9).

En estudios en primera línea, después de un tiempo de observación de 48,1 meses de mediana, la mediana de SLP fue de 55 meses en el grupo R-FC y 33 meses en el grupo FC ( $p < 0,0001$ , log-rank test). El análisis de supervivencia global mostró un beneficio significativo del tratamiento con R-FC frente a FC, quimioterapia sola, ( $p = 0.0319$ , log-rank test) (Tabla 8a). El beneficio en términos de SLP se observó consistentemente en muchos de los subgrupos de pacientes analizados de acuerdo a las condiciones de inicio de la enfermedad (es decir, clasificación de Binet A-C), y fue confirmado con un largo seguimiento (Tabla 8b).

**Tabla 8a Tratamiento de primera línea de leucemia linfática crónica. Resumen de los resultados de eficacia de rituximab plus FC vs. FC sola -tiempo de observación 48,1 meses de mediana**

Variable de eficacia	Estimación según las curvas de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta evento (meses)			Reducción del riesgo
	FC (N = 409)	R-FC (N = 408)	Valor de p logarítmico-ordinal	
Supervivencia libre de progresión (SLP)	32,8	55,3	< 0,0001	45 %
Supervivencia global (SG)	NR	NR	0,0319	27 %
Supervivencia libre de evento	31,3	51,8	< 0,0001	44 %
Tasa de respuesta (CR, nPR o PR)	72,6 %	85,8 %	< 0,0001	n.a
Tasa CR	16,9 %	36,0 %	< 0,0001	n.a
Duración de la respuesta*	36,2	57,3	< 0,0001	44 %
Supervivencia libre de enfermedad (SLE)**	48,9	60,3	0,0520	31 %
Tiempo hasta un nuevo tratamiento	47,2	69,7	< 0,0001	42 %

La tasa de respuesta y la tasa CR analizadas utilizaron el test Chi-cuadrado. NR: no alcanzado; n.a: no aplicable

\*sólo aplicable a pacientes que consiguieron una CR, nPR, PR

\*\* sólo aplicable a pacientes que consiguieron una CR

**Tabla 8b Tratamiento de primera línea en leucemia linfática crónica Hazard Ratio de supervivencia libre de progresión de acuerdo a la clasificación de Binet tiempo de observación 48,1 meses de mediana**

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

CI: Intervalo de Confianza

En los estudios de LLC en recidiva o refractaria, la mediana de supervivencia libre de progresión (variable principal) fue 30.6 meses en el grupo R-FC y 20.6 meses en el grupo FC (p = 0.0002, log-rank test). El beneficio en términos de Supervivencia Libre de Progresión se observó en casi todos los subgrupos de pacientes analizados de acuerdo con el riesgo de enfermedad de base. Un ligero, pero no significativo aumento en la supervivencia global fue notificado en la comparación del R-FC con el brazo FC.

**Tabla 9 Tratamiento de leucemia linfática crónica en recidiva o refractaria – Resumen de los resultados de eficacia de rituximab mas FC vs. FC solo (Mediana de tiempo de observación 25.3 meses)**

Parámetros de Eficacia	Estimación según las curvas de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta evento (meses)			Reducción del riesgo
	FC (N = 276)	R-FC (N = 276)	Valor de p logarítmico-ordinal	
Supervivencia libre de progresión (SLP)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Supervivencia Global (SG)	51,9	NR	0,2874	17 %
Supervivencia libre de evento	19,3	28,7	0,0002	36 %
Tasa de respuesta (CR, nPR o PR)	58,0 %	69,9 %	0,0034	n.a.
Tasa CR	13,0 %	24,3 %	0,0007	n.a.
Duración de la respuesta *	27,6	39,6	0,0252	31 %
Supervivencia libre de enfermedad (SLE)**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Tiempo hasta un nuevo tratamiento	34,2	NR	0,0024	35 %

La tasa de respuesta y la tasa de RC analizadas utilizaron el test Chi-cuadrado NR: no alcanzado; n.a: no aplicable

\*sólo aplicable a pacientes que consiguieron una CR, nPR, PR;

\*\* sólo aplicable a pacientes que consiguieron una CR

Los resultados de otros estudios de soporte que utilizaron rituximab en combinación con otros regímenes de quimioterapia (incluido CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustina y cladribina) para el tratamiento de pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC) en recidiva o refractaria o no tratados previamente, demostraron también una alta tasa de respuesta global con beneficios en términos de SLP, aunque con una toxicidad ligeramente más alta (especialmente mielotoxicidad). Estos estudios apoyan el uso de rituximab con cualquier quimioterapia.

Datos en aproximadamente 180 pacientes previamente tratados con rituximab han demostrado beneficio clínico (incluyendo Respuesta Completa) y avalan el uso de rituximab en retratamiento.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con rituximab en los diferentes grupos de la población pediátrica en linfoma folicular y leucemia linfocítica crónica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

### Experiencia clínica en la artritis reumatoide

La eficacia y la seguridad de rituximab para aliviar los síntomas y los signos de la artritis reumatoide en pacientes con una respuesta inadecuada a los inhibidores de TNF se demostró en un ensayo pivotal



aleatorizado, controlado, doble ciego y multicéntrico (Ensayo 1).

El ensayo 1 evaluó 517 pacientes que habían mostrado una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más tratamientos inhibidores de TNF. Los pacientes elegibles sufrían una artritis reumatoide activa, diagnosticada según los criterios de la American College of Rheumatology (ACR). Rituximab, se administró en dos perfusiones i.v. separadas por un intervalo de 15 días. Los pacientes recibieron perfusiones intravenosas de 2 x 1.000 mg de rituximab o placebo en combinación con MTX. Todos los pacientes recibieron 60 mg de prednisona oral como medicación concomitante los días 2-7 y 30 mg en los días 8-14 después de la primera perfusión. La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que habían alcanzado una respuesta ACR20 a las 24 semanas. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante más de 24 semanas para los objetivos a largo plazo, incluida la valoración radiográfica a las 56 semanas y a las 104 semanas. Durante este tiempo, el 81 % de los pacientes del grupo original de placebo recibieron rituximab entre las semanas 24 y 56 de acuerdo a un protocolo abierto de extensión del ensayo.

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

#### *Resultados de la actividad de la enfermedad*

Rituximab en combinación con metotrexato, aumentó significativamente el porcentaje de pacientes con una mejora mínima del 20 % en la puntuación ACR, en comparación con los tratados únicamente con metotrexato (Tabla 10). En todos los ensayos de desarrollo el beneficio terapéutico resultó similar para los pacientes, al margen de edad, género, superficie corporal, raza, número de tratamientos anteriores o estado de la enfermedad.

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

**Tabla 10 Respuesta clínica resultado de la variable principal del ensayo (población ITT)**

	Resultado†	Placebo+MTX	Rituximab+MTX (2 x 1.000 mg)
Ensayo 1		N = 201	N = 298
	ACR20	36 (18 %)	153 (51 %)***
	ACR50	11 (5 %)	80 (27 %)***
	ACR70	3 (1 %)	37 (12 %)***
	Respuesta EULAR (Buena/Moderada)	44 (22 %)	193 (65 %)***
	Diferencia Media en DAS	-0,34	-1,83***

Resultado† a las 24 semanas

Diferencia significativa entre placebo+ MTX y la variable principal: \*\*\*p ≤ 0,0001

En todos los ensayos los pacientes tratados con rituximab en combinación con metotrexato experimentaron un descenso de la actividad de la enfermedad según la escala (DAS28) significativamente mayor que los tratados únicamente con metotrexato (Tabla 10). De igual forma, en todos los estudios la respuesta EULAR (European League Against Rheumatism) de buena a moderada mejoró significativamente en los pacientes tratados con rituximab y rituximab más metotrexato que en los pacientes tratados con metotrexato sólo. (Tabla 10).

#### *Respuesta radiográfica*

El daño estructural articular fue valorado radiográficamente y expresado como el cambio en el Índice

Total de Sharp modificado (ITSm) y sus componentes, el índice de erosión y el índice de estrechamiento del espacio articular.

En el ensayo 1 en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más tratamientos inhibidores de TNF, que recibieron rituximab en combinación de metotrexato demostraron una progresión radiográfica significativamente menor que los pacientes que inicialmente recibieron metotrexato solo durante 56 semanas. De los pacientes que inicialmente recibieron sólo metotrexato, el 81 % recibieron rituximab como rescate entre las semanas 16-24, o en el estudio de extensión antes de la semana 56. Una alta proporción de pacientes que recibieron inicialmente el tratamiento de rituximab/MTX no tuvieron progresión en el índice de erosión en la semana 56 (Tabla 11).

**Tabla 11 Resultados radiográficos en 1 año en el ensayo 1 (población mITT)**

	Placebo+MTX	Rituximab +MTX 2 x 1.000 mg
<b>Ensayo 1</b>	(n = 184)	(n = 273)
<b>Diferencia Basal Media de:</b>		
<b>Índice total de Sharp modificado</b>	2,30	1,01*
<b>Índice de erosión</b>	1,32	0,60*
<b>Índice de estrechamiento del espacio articular</b>	0,98	0,41**
<b>Proporción de pacientes sin cambio radiográfico</b>	46 %	53 % NS
<b>Proporción de pacientes sin cambio erosivo</b>	52 %	60 %, NS

150 pacientes inicialmente aleatorizados con placebo + MTX en el Ensayo 1 recibieron por lo menos un ciclo de RTX + MTX al año

\*p < 0,05, \*\* p < 0,001. NS Abreviatura de no significativo

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

#### *Función Física y Resultados de calidad de vida*

En los pacientes tratados con rituximab se observaron descensos significativos de las puntuaciones del índice de discapacidad (HAQ-DI) y del índice de fatiga (FACIT-Fatiga) en comparación con los que sólo habían recibido metotrexato. La proporción de pacientes tratados con rituximab que mostraban una mínima progresión clínicamente importante (MPCI) en HAQ-DI (definida por un descenso de la puntuación total individual de > 0,22) fue mayor que en los pacientes que recibieron sólo metotrexato (Tabla 12).

Se demostró también una mejora significativa de la calidad de vida relativa a la salud con la mejora significativa del índice de salud física (ISF) y del índice de salud mental (ISM) de SF-36. Además, un porcentaje significativamente mayor logró MPCI en estos índices (Tabla 12).

**Tabla 12 Función física y los resultados de calidad de vida en el ensayo 1 en la semana 24**

Resultado†	Placebo+MTX	Rituximab+MTX (2 x 1.000 mg)
	n = 201	n = 298
Diferencia media en HAQ-DI	0,1	-0,4***
% HAQ-DI MPCI	20 %	51 %
Diferencia Media en FACIT-T	-0.5	-9,1***

		n = 197	n = 294
	Diferencia Media en SF-36 PHS	0,9	5,8***
	% SF-36 PHS MPCÍ	13 %	48 %***
	Diferencia Media en SF-36 MHS	1,3	4,7**
	% SF-36 MHS MPCÍ	20 %	38 %*

.Resultado† a las 24 semanas

Diferencia significativa frente a placebo en: \* p< 0,05, \*\*p < 0,001, \*\*\*p ≤ 0,0001 MPCÍ HAQ-DI ≥ 0.22, MPCÍ SF-36 PHS > 5.42, MPCÍ SF-36 MHS > 6.33

#### *Eficacia en pacientes seropositivos a auto- anticuerpos (FR y/o anti-CCP)*

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

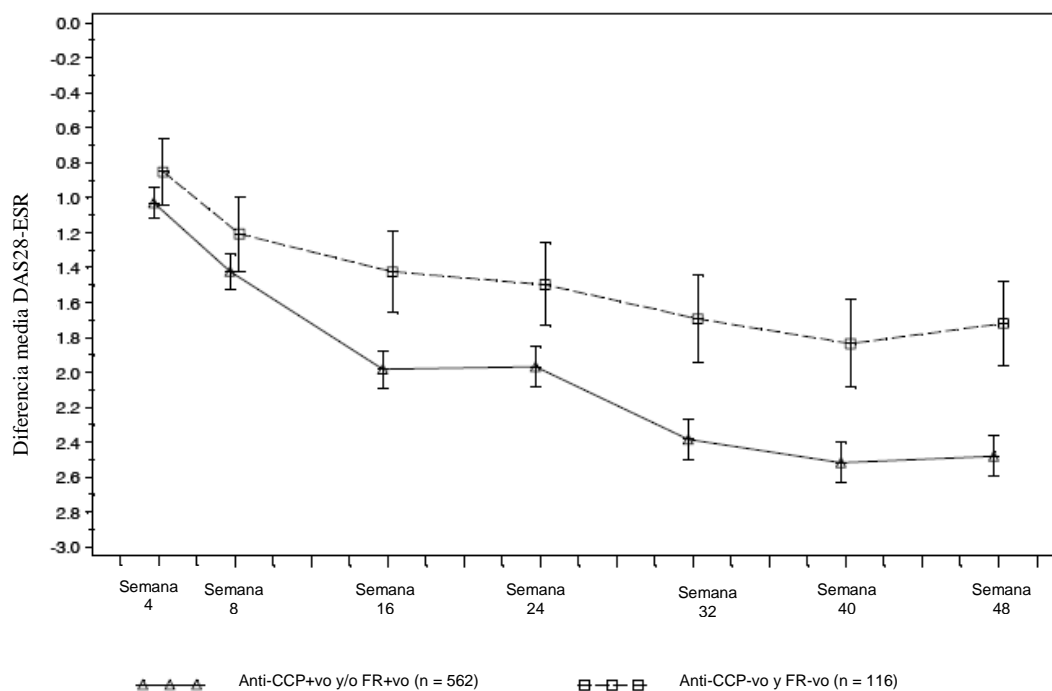
Los resultados de eficacia en pacientes tratados con rituximab fueron analizados en base al estado de auto-anticuerpos previo al comienzo del tratamiento. En la semana 24, los pacientes que eran seropositivos al FR y/o anti-CCP de base tenían una probabilidad significativamente mayor de alcanzar respuesta ACR 20 y 50 comparado con los pacientes seronegativos (p = 0,0312 y p = 0,0096) (Tabla 13). Estos resultados se repitieron en la Semana 48, cuando la seropositividad a los auto-anticuerpos seropositivos también incrementó de forma significativa la probabilidad de alcanzar ACR70. En la semana 48 los pacientes seropositivos tenían una probabilidad 2-3 veces mayor de alcanzar respuestas ACR comparado con los pacientes seronegativos. Los pacientes seropositivos también tuvieron un descenso significativamente mayor en DAS28-ESR en comparación con los pacientes seronegativos. (Figura 1).

**Tabla 13. Resumen de la eficacia del estado basal de anticuerpos**

	Semana 24		Semana 48	
	Seropositivo (n = 514)	Seronegativo (n = 106)	Seropositivo (n = 506)	Seronegativo (n = 101)
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71,1*	51,5
ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
Respuesta EULAR (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Diferencia Media DAS28-ESR	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

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

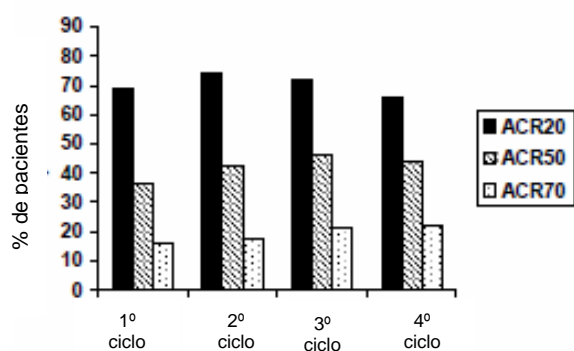
**Figura 1: Cambio de DAS28-ESR basal según el estado basal de anticuerpos**



*Eficacia a largo plazo con terapia de ciclos múltiple*

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

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



Datos de laboratorio

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con rituximab en los diferentes grupos de la población pediátrica con artritis autoinmune (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

#### Experiencia clínica en granulomatosis con poliangeítis (Wegener's) y poliangeítis microscópica

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

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir bien ciclofosfamida oral diariamente (2 mg/kg/día) durante 3-6 meses o rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) una vez a la semana durante 4 semanas. Todos los pacientes en el brazo de ciclofosfamida recibieron tratamiento de mantenimiento con azatioprina durante el seguimiento. Los pacientes en ambos brazos recibieron 1.000 mg de metilprednisolona en bolo intravenoso (iv) (u otra dosis equivalente de glucocorticoide) por día de 1 a 3 días, seguido por prednisona por vía oral (1 mg/kg/día, sin exceder 80 mg/día). El descenso de la dosis de prednisona debe completarse a los 6 meses desde el inicio del tratamiento del ensayo.

La variable principal fue conseguir la remisión completa a los 6 meses, definido como el Índice de Actividad de Vasculitis de Birmingham para Granulomatosis de Wegener (BVAS/WG) de 0, y sin tratamiento con glucocorticoides. El margen preespecificado de no inferioridad fue del 20 %. El ensayo demostró no inferioridad de rituximab frente a ciclofosfamida para remisión completa (RC) a los 6 meses (Tabla 14).

La eficacia se observó tanto en pacientes con enfermedad recién diagnosticada como en pacientes con enfermedad recurrente (Tabla 15).

**Tabla 14 Porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión completa a los 6 meses (población por intención de tratar \*)**

	<b>Rituximab (n = 99)</b>	<b>Ciclofosfamida (n = 98)</b>	<b>Diferencia de tratamiento (Rituximab- Ciclofosfamida)</b>
Tasa	63,6 %	53,1 %	10,6 % 95,1 % <sup>b</sup> IC (-3,2 %, 24,3 %) <sup>a</sup>

- IC = intervalo de confianza

- \* Imputación del peor caso

<sup>a</sup> La no inferioridad se demostró ya que el límite inferior (-3,2 %) fue superior al margen de no inferioridad predeterminado (-20 %).

<sup>b</sup> El intervalo de confianza del 95,1 % refleja un adicional 0,001 alpha para dar cuenta de un análisis intermedio de eficacia.

**Tabla 15 Remisión completa a los 6 meses por estado de la enfermedad**

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

Imputación del peor caso se aplica a los pacientes con datos ausentes

### *Remisión completa a los 12 y 18 meses*

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

### *Re-tratamiento con rituximab*

Basado en el criterio del investigador, 15 pacientes recibieron un segundo ciclo de tratamiento con rituximab para el tratamiento de la recaída de la actividad de la enfermedad, que ocurrió entre los 6 y 18 meses después del primer ciclo de rituximab. Los datos limitados de este ensayo no permiten establecer conclusiones en relación a la eficacia de los ciclos posteriores de rituximab en pacientes con granulomatosis con poliangéitís y poliangéitís microscópica.

La terapia inmunosupresora continuada puede ser especialmente adecuada en pacientes con riesgo de recaídas (es decir, con una historia previa de recaída y granulomatosis con poliangéitís, o pacientes con reconstitución de linfocitos B además de PR3-ANCA al seguimiento). Cuando se ha conseguido la remisión con rituximab, la terapia inmunosupresora continuada puede considerarse para prevenir las recaídas. No se ha establecido la eficacia y seguridad de rituximab en el tratamiento de mantenimiento.

### *Evaluaciones de laboratorio*

Un total de 23/99 (23 %) pacientes tratados con rituximab en el ensayo dieron un resultado positivo de HACA a los 18 meses. Ninguno de los 99 pacientes tratados con rituximab fue positivo para HACA en el cribado. La relevancia clínica de la formación de HACA en pacientes tratados con rituximab es incierta.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Linfoma no-Hodgkin

Sobre un análisis farmacocinético poblacional en 298 pacientes con LNH que recibieron perfusiones únicas o múltiples de rituximab bien solo bien en combinación con terapia CHOP (el intervalo de dosis administradas de rituximab fue de 100 a 500 mg/m<sup>2</sup>), los parámetros poblacionales típicos de aclaramiento no específico (CL<sub>1</sub>), aclaramiento específico (CL<sub>2</sub>) a los que probablemente contribuyeron las células B o la carga tumoral, y el volumen de distribución en el compartimento central (V<sub>1</sub>) se estimaron en 0,14 L/día, 0,59 L/día y 2,7 L, respectivamente. La mediana de la semivida de eliminación terminal estimada de rituximab fue 22 días (intervalo 6,1 a 52 días). Los recuentos basales de células CD19-positivas y el tamaño de las lesiones tumorales medibles contribuyeron a cierta variabilidad en el CL<sub>2</sub> de rituximab en los datos de 161 pacientes que recibieron 375 mg/m<sup>2</sup> en forma de una perfusión intravenosa semanal durante 4 semanas. Los pacientes con mayores recuentos de células CD-19 positivas o lesiones tumorales tuvieron un CL<sub>2</sub> más alto. Sin embargo, seguía existiendo una gran variabilidad interindividual para el CL<sub>2</sub> después de corregirlo según los recuentos de células CD19-positivas y el tamaño de la lesión tumoral. El V<sub>1</sub> varió en función del área de la superficie corporal (ASC) y la terapia CHOP. Esta variabilidad en el V<sub>1</sub> (27,1 % y 19,0 %) a la que contribuyeron el rango de la variable superficie corporal (1,53 a 2,32 m<sup>2</sup>) y la terapia CHOP concomitante, respectivamente, fue relativamente pequeña. Edad, sexo y estado funcional de la OMS no tuvieron efecto alguno sobre la farmacocinética de rituximab. Este análisis indica que no es de esperar que el ajuste de la dosis de rituximab en función de cualquiera de las covariables estudiadas conduzca a una reducción significativa en su variabilidad farmacocinética.

La administración mediante perfusión intravenosa de 4 dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> cada una de rituximab a intervalos semanales, a 203 pacientes con LNH que recibían por primera vez rituximab dio lugar a una C<sub>max</sub> media tras la cuarta perfusión de 486 µg/ml (intervalo 77,5 a 996,6 µg/ml). Se detectó

rituximab en el plasma de los pacientes a los 3-6 meses de finalizar el último tratamiento.

Al administrar 8 dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> cada una de rituximab en perfusión intravenosa a intervalos semanales a 37 pacientes con LNH, la media de la C<sub>max</sub> aumentó con cada perfusión sucesiva, comprendiendo desde una media de 243 µg/ml (intervalo 16-582 µg/ml) tras la primera perfusión hasta 550 µg/ml (intervalo 171-1177 µg/ml) tras la octava perfusión.

El perfil farmacocinético de rituximab administrado en forma de 6 perfusiones de 375 mg/m<sup>2</sup> en combinación con 6 ciclos de quimioterapia CHOP fue similar al observado con rituximab solo.

### Leucemia linfática crónica

Rituximab se administró como perfusión intravenosa en el primer ciclo con una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> aumentando hasta 500 mg/m<sup>2</sup> cada ciclo, durante 5 ciclos en combinación con fludarabina y ciclofosfamida en pacientes con LLC. El resultado de C<sub>max</sub> (N = 15) fue 408 µg/ml (rango, 97-764 µg/ml) después de la quinta infusión de 500 mg/m<sup>2</sup> y el resultado de semivida fue 32 días (rango, 14-62 días).

### Artritis reumatoide

Después de administrar dos dosis de 1.000 mg de rituximab como perfusión intravenosa con un intervalo de dos semanas, la media de la semivida de eliminación terminal fue de 20,8 días (rango 8,58 a 35,9 días); el aclaramiento sistémico medio 0,23 l/día (rango 0,091 a 0,67 l/día); y el volumen de distribución medio en el estado estacionario 4,6 l (rango: 1,7 a 7,51 l). El análisis farmacocinético poblacional de esos mismos datos dio valores parecidos del aclaramiento sistémico y la semivida (0,26 l/día y 20,4 días, respectivamente). El análisis farmacocinético poblacional reveló que la superficie corporal y el género eran las covariables más importantes que justificaban la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos. Después de ajustar por la superficie corporal, los varones mostraron un volumen de distribución mayor y un aclaramiento más rápido que las mujeres. Las diferencias de género en la farmacocinética no se consideran clínicamente relevantes y no exigen ningún ajuste posológico. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

La farmacocinética de rituximab fue evaluada en 4 ensayos, tras dos dosis intravenosas (IV) de 500 mg y 1.000 mg en los días 1 y 15. En todos estos ensayos, la farmacocinética del rituximab fue dosis dependiente dentro del limitado rango de dosis estudiado. La media de C<sub>max</sub> en suero del rituximab después de la primera perfusión osciló de 157 a 171 µg/ml para la dosis de 2 x 500 mg y de 298 a 341 µg/ml para la dosis de 2 x 1.000 mg. Después de la segunda perfusión, la media de C<sub>max</sub> osciló de 183 a 198 µg/ml para la dosis de 2 x 500 mg y entre 355 a 404 µg/ml para la dosis de 2 x 1.000 mg. La semivida de eliminación terminal promedio osciló de 15 a 16 días para el grupo de dosis de 2 x 500 mg y de 17 a 21 días para el grupo de dosis de 2 x 1.000 mg. La media de la C<sub>max</sub> fue del 16 al 19 % mayor después de la segunda perfusión comparándolo con la primera perfusión para ambas dosis.

La farmacocinética de rituximab fue evaluada después de dos dosis i.v. de 500 mg y 1.000 mg en el segundo ciclo de re-tratamiento. La media de C<sub>max</sub> en suero del rituximab después de la primera perfusión fue de 170 a 175 µg/ml para la dosis de 2 x 500 mg y de 317 a 370 µg/ml para la dosis de 2 x 1.000 mg. Después de la segunda perfusión la C<sub>max</sub> fue de 207 µg/ml para la dosis de 2 x 500 mg y de 377 a 386 µg/ml para la dosis de 2 x 1.000 mg. La semivida de eliminación media terminal después de la segunda perfusión, tras el segundo ciclo fue de 19 días para el grupo de dosis de 2 x 500 mg y de 21 a 22 días para el grupo de dosis de 2 x 1.000 mg. Los parámetros farmacocinéticos del rituximab fueron comparables entre los dos ciclos de tratamiento.

Los parámetros farmacocinéticos (PK) en la población con una respuesta inadecuada a los inhibidores de TNF, que recibió la misma posología (2 x 1.000 mg, IV, con un intervalo de 2 semanas), se asemejaron: media de la C<sub>max</sub> plasmática 369 µg/ml y de la semivida de eliminación terminal de

19,2 días.

### Granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica

En base al análisis farmacocinético poblacional de los datos en los 97 pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica que recibieron 375 mg/m<sup>2</sup> de rituximab una vez a la semana durante cuatro semanas, la mediana de la semivida de eliminación terminal fue de 23 días (intervalo, 9 a 49 días). El aclaramiento medio y el volumen de distribución de rituximab fueron 0,313 l/día (intervalo, 0,116 a 0,726 l/día) y 4,50 l (intervalo 2,25 a 7,39 l) respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos de rituximab en estos pacientes parecen similares a los observados en pacientes con artritis reumatoide.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Se ha demostrado que rituximab posee una alta especificidad para el antígeno CD20 de las células B. Durante los ensayos de toxicidad en monos cinomolgos no se observó ningún otro efecto además de la depleción de células B en la sangre periférica y en el tejido linfático, previsible por el mecanismo farmacológico.

Se han realizado estudios de toxicidad en el desarrollo en monos cinomolgos que recibieron dosis de hasta 100 mg/kg (tratamiento durante los días 20-50 de la gestación); no se apreciaron evidencias de toxicidad fetal debidos a rituximab. No obstante, se observó, de forma dosis-dependiente y mediada por el mecanismo farmacológico, una depleción de células B en los órganos linfáticos de los fetos, que persistió después del nacimiento; la depleción se acompañó de una disminución de los niveles de IgG de los animales recién nacidos afectados. El recuento de células B de estos animales se normalizó en los 6 primeros meses de vida y no afectó negativamente a la reacción a la vacunación.

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

No se han realizado estudios específicos para determinar los efectos de rituximab en la fertilidad. En general, en ensayos de toxicidad en monos cinomolgos no se observó efecto dañino en los órganos reproductores en hombres o mujeres.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cloruro de sodio  
Citrato de trisodio dihidratado  
Polisorbato 80  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Periodo de validez**

Frasco ampolla cerrado  
3 años para 100 mg/10 mL  
4 años para 500 mg/50 mL



### Producto diluido

La solución preparada de rituximab es física y químicamente estable durante 24 horas a 2 °C – 8 °C y, posteriormente, durante 12 horas a temperatura ambiente (no superior a 30 °C).

Desde un punto de vista microbiológico, la solución preparada para infusión debe ser empleada inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, el tiempo de almacenamiento hasta su uso y las condiciones antes de su empleo serán responsabilidad del usuario y no deberían ser superiores a 24 horas a 2 °C – 8 °C, a menos que la dilución se haya realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco ampolla de 10 mL: Frasco ampolla de vidrio tipo I transparente, con tapón de goma butílica, con 100 mg de rituximab en 10 ml. Envase con X Frasco ampollaes.

Frasco ampolla de 50 mL: Frasco ampolla de vidrio tipo I transparente, con tapón de goma butílica, con 500 mg de rituximab en 50 ml. Envase con X Frasco ampolla.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Truxima se suministra en viales monodosis, apirógenos, estériles, sin conservantes.

Extraer bajo condiciones asépticas la cantidad necesaria de Truxima, y diluirla dentro de una bolsa de perfusión que contenga una solución acuosa estéril y libre de pirógenos de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) solución para inyección o de D-Glucosa al 5 % en solución acuosa, hasta una concentración calculada de rituximab de 1 a 4 mg /ml. Para mezclar la solución, invertir suavemente la bolsa para evitar que se forme espuma. Se debe tener precaución para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. El medicamento no contiene ningún conservante anti-microbiano ni agentes bacteriostáticos, por lo que se deben mantener las técnicas asépticas. Antes de la administración, los medicamentos parenterales se deben siempre inspeccionar visualmente por si contienen partículas o presentan alteraciones del color.

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.