

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Ruxience concentrado para solución para Perfusión, 100 mg/10 mL
Ruxience concentrado para solución para Perfusión, 500 mg/50 mL
(Rituximab)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ruxience

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ruxience solución concentrada para perfusión 100 mg/10 mL

Cada mL contiene 10 mg de rituximab.
Cada vial contiene 100 mg/10 mL de rituximab¹.

Ruxience solución concentrada para perfusión 500 mg/50 mL

Cada mL contiene 10 mg de rituximab.
Cada vial contiene 500 mg/50 mL de rituximab¹.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal ratón/humano quimérico genéticamente modificado que representa una inmunoglobulina glucosilada con secuencias de regiones constantes de IgG1 humano y cadenas ligeras y pesadas de regiones variables murinas^{2,3}. El anticuerpo se produce por un cultivo en suspensión de células de mamífero (Ovario de hámster chino) y purificado por cromatografía de afinidad e intercambio iónico, incluidos procedimientos específicos de inactivación viral y de eliminación viral⁴.

Consulte la sección 6.1 para la lista de excipientes completa.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución concentrada para perfusión.

Líquido transparente a ligeramente opalescente, incoloro a un marrón amarillento pálido.⁵

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ruxience se indica en adultos con las siguientes indicaciones:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Linfoma no hodgkiniano (LNH)

Ruxience está indicado para:

- Tratamiento de pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de células B CD20-positivas, recidivante o quimio-resistente;
- Tratamiento de pacientes con linfoma folicular en estadios III-IV no tratado previamente, en asociación con quimioterapia;
- Tratamiento de mantenimiento de pacientes con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción;
- Tratamiento de pacientes con linfoma no hodgkiniano difuso de células B grandes CD20-positivas, en asociación con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

Leucemia linfocítica crónica (LLC)

Ruxience en asociación con quimioterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente o recidivante/refractaria.

Artritis reumatoide

Ruxience en asociación con metotrexato está indicado en pacientes adultos para:

- Tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada o grave que no haya respondido adecuadamente a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), incluido el metotrexato.
- Tratamiento de la artritis activa moderada o grave en pacientes que no hayan respondido adecuadamente a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) o no los toleren.

Ruxience ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular determinado radiológicamente, mejorar la función física e inducir una respuesta clínica importante cuando se administra junto con metotrexato.

Granulomatosis con poliangeitis (de Wegener) (GPA) y poliangeitis microscópica (PAM)

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

4.2 Posología y método de administración

Instrucciones generales:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

La sustitución por cualquier otro fármaco biológico requiere la aprobación del médico tratante.

Es importante verificar el folleto del producto para asegurarse de que la formulación administrada al paciente es la prescrita.

Ruxience formulación IV no está indicado para administración subcutánea.

Ruxience debe administrarse en perfusión intravenosa (IV), por una vía específica, en un entorno hospitalario con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional de la salud experimentado.

La solución para perfusión preparada no debe administrarse en perfusión rápida o en bolo IV.

Dosis habitual

Linfomas no hodgkinianos de bajo grado o foliculares:

Como premedicación deben administrarse siempre un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) antes de cada perfusión de Ruxience.

También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides, particularmente si Ruxience no se administra con quimioterapia que contenga **glucocorticoides**.

Tratamiento inicial:

Monoterapia por vía intravenosa

La dosis recomendada de Ruxience en monoterapia para pacientes adultos es de 375 mg/m² de superficie corporal (SC), administrada en perfusión IV (ver Primera perfusión y Perfusiones siguientes), una vez por semana, durante 4 semanas.

Terapia intravenosa combinada

La dosis recomendada de Ruxience en asociación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de SC por ciclo, durante un total de:

- 8 ciclos con R-CVP (21 días/ciclo)
- 8 ciclos con R-MCP (28 días/ciclo)
- 8 ciclos con R-CHOP (21 días/ciclo); 6 ciclos si se alcanza la remisión completa después de 4 ciclos
- 6 ciclos con R-CHVP-interferón (21 días/ciclo)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Ruxience debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, tras la administración IV del componente glucocorticoide de la quimioterapia (si procede).

Ajustes posológicos durante el tratamiento

No se recomienda reducir la dosis de Ruxience. Cuando se administre Rituxience en asociación con quimioterapia, deben aplicarse las reducciones posológicas habituales para los quimioterápicos.

Velocidad de perfusión y duración del tratamiento en la formulación intravenosa

Primera perfusión:

Se recomienda una velocidad inicial de perfusión de 50 mg/h, aumentable después a razón de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Perfusiones siguientes:

Las perfusiones siguientes de Ruxience pueden comenzarse a una velocidad de 100 mg/h, aumentándose ésta a continuación a razón de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Alternativa de perfusión intravenosa de 90 minutos para pacientes con linfoma no hodgkiniano folicular no tratado previamente:

Los pacientes que no hayan experimentado reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con la perfusión en el primer ciclo son elegibles para la alternativa de perfusión de 90 minutos en el ciclo 2. La velocidad de perfusión alternativa se puede iniciar a una tasa de 20% del total de la dosis en los primeros 30 minutos, y el restante 80% se administra durante los siguientes 60 minutos para un tiempo total de perfusión de 90 minutos. Los pacientes que toleran la primera perfusión de 90 minutos de Ruxience IV (Ciclo 2), pueden continuar recibiendo posteriores perfusiones de Ruxience a una tasa de 90 minutos para el resto de la pauta de tratamiento (hasta el ciclo 6 u 8). Los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o con un recuento de linfocitos circulantes $> 5000/\text{mm}^3$ antes del Ciclo 2 no deben recibir la perfusión de 90 minutos (ver 4.8 Reacciones adversas).

Retratamiento tras una recaída:

Se ha vuelto a tratar con Ruxience (375 mg/m² de superficie corporal (SC) en perfusión IV semanal, durante 4 semanas) a pacientes que habían respondido inicialmente a este medicamento.

Terapia de mantenimiento:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Los pacientes no tratados previamente que hayan respondido a la terapia de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con Ruxience en una dosis de 375 mg/m² de SC, una vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 2 años (12 perfusiones).

Los pacientes en recidiva o refractarios que hayan respondido a la terapia de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con Ruxience en una dosis de 375 mg/m² de SC, una vez cada 3 meses, hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 2 años.

Linfomas no hodgkinianos difusos de células B grandes

Como premedicación deben administrarse siempre un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) antes de cada perfusión de Ruxience.

También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides, particularmente si Ruxience no se administra con quimioterapia que contenga esteroides.

Ruxience debe utilizarse en asociación con el régimen CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de Ruxience es de 375 mg/m² de SC, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia **durante** 8 ciclos tras la administración IV del componente glucocorticoide de CHOP. Los restantes componentes de la quimioterapia CHOP deben administrarse después de Ruxience (ver Primera perfusión y Perfusiones siguientes).

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

No se recomienda reducir la dosis de Ruxience. Cuando se administre Ruxience en asociación con quimioterapia, deben aplicarse las reducciones posológicas habituales para los quimioterápicos.

Primera perfusión:

Se recomienda una velocidad inicial de perfusión de 50 mg/h, aumentable después a razón de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Perfusiones siguientes:

Las perfusiones siguientes de Ruxience pueden comenzarse a una velocidad de 100 mg/h, aumentándose ésta a continuación a razón de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Alternativa de perfusión intravenosa de 90 minutos:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Los pacientes que no hayan experimentado reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con la perfusión en el primer ciclo son elegibles para la alternativa de perfusión de 90 minutos en el ciclo 2. La velocidad de perfusión alternativa se puede iniciar a una tasa de 20% del total de la dosis en los primeros 30 minutos, y el restante 80% se administra durante los siguientes 60 minutos para un tiempo total de perfusión de 90 minutos. Los pacientes que toleran la primera perfusión de 90 minutos de Ruxience (Ciclo 2), pueden continuar recibiendo posteriores perfusiones de Ruxience a una tasa de 90 minutos para el resto de la pauta de tratamiento (hasta el ciclo 6 u 8). Los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o con un recuento de linfocitos circulantes $> 5000/\text{mm}^3$ antes del Ciclo 2 no deben recibir la perfusión de 90 minutos (ver 4.8 Reacciones adversas).

Leucemia linfocítica crónica (LLC):

Como premedicación deben administrarse siempre un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) antes de cada perfusión de Ruxience.

También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides, particularmente si Ruxience no se administra con quimioterapia que contenga esteroides.

Para reducir el riesgo de síndrome de lisis tumoral, en los pacientes con LLC se recomienda la profilaxis con suficiente hidratación y la administración de uricostáticos desde 48 horas antes del comienzo del tratamiento. En los pacientes con LLC con un recuento linfocitario $> 25 \times 10^9/\text{l}$ se recomienda administrar IV 100 mg de prednisona/prednisolona poco antes de la perfusión de Ruxience para reducir la tasa y la gravedad de reacciones agudas a la perfusión y/o el síndrome de liberación de citocinas.

La dosis recomendada de Ruxience en asociación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o en recidiva/refractarios es de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de SC, administrada el día 1 del primer ciclo, seguida de $500 \text{ mg}/\text{m}^2$ de SC, administrada el día 1 de cada ciclo siguiente, hasta un total de 6 ciclos. La quimioterapia debe administrarse después de la perfusión de Ruxience.

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

No se recomienda reducir la dosis de Ruxience. Cuando se administre Ruxience en asociación con quimioterapia, deben aplicarse las reducciones posológicas habituales para los quimioterápicos.

Primera perfusión:

Se recomienda una velocidad inicial de perfusión de 50 mg/h, aumentable después a razón de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Perfusiones siguientes:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Las perfusiones siguientes de Ruxience pueden comenzarse a una velocidad de 100 mg/h, aumentándose ésta a continuación a razón de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Artritis reumatoide (AR):

Como premedicación deben administrarse siempre un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) antes de cada perfusión de Ruxience.

También debe administrarse premedicación con glucocorticoides para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la perfusión. Los pacientes deben haber recibido 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de cada perfusión de Ruxience (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

Una ~~tanda~~ **Un ciclo** de Ruxience consiste en dos perfusiones IV de 1.000 mg. La dosis recomendada de Ruxience es de 1.000 mg en perfusión IV, seguida dos semanas después de una segunda perfusión IV de 1.000 mg.

A las 24 semanas de una tanda debe evaluarse la necesidad de un **nuevo ciclo**, basándose el retratamiento en el retorno de una actividad residual o de la enfermedad a un nivel superior a 2,6 de la respuesta DAS28-VSG (tratamiento hasta remisión). Antes de transcurridas 16 semanas no debe administrarse un **nuevo ciclo**.

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

Primera perfusión de cada tanda:

Se recomienda una velocidad inicial de perfusión de 50 mg/h, aumentable al cabo de 30 minutos a razón de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un periodo de administración de 4.25 horas.

Segunda perfusión de cada tanda:

Las perfusiones siguientes de Ruxience pueden comenzarse a una velocidad de 100 mg/h, aumentable a razón de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un periodo de administración de 3.5 horas.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Si en la perfusión anterior administrada según la pauta original los pacientes no sufrieron ninguna reacción adversa grave relacionada con la perfusión **de una dosis de 1.000 mg de Ruxience administrada**, se puede administrar la perfusión durante 120 minutos en perfusiones posteriores. Se comienza a una velocidad de 250 mg/h durante los 30 primeros minutos y se continúa con 600 mg/h en los 90 minutos siguientes. Si la perfusión de 120 minutos se tolera, puede usarse la misma velocidad de perfusión alternativa de 120 minutos en perfusiones y los ciclos posteriores.

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

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

Como premedicación deben administrarse siempre un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) antes de cada perfusión de Ruxience.

La dosis recomendada de Ruxience para el tratamiento de la VAA **GPA y PAM** es de 375 mg/m² de superficie corporal, en perfusión IV, una vez por semana durante 4 semanas.

En pacientes con GPA o PAM, se recomienda administrar metilprednisolona, en una dosis de 1.000 mg/día IV durante 1-3 días, ~~en combinación con~~ **antes de la primera perfusión de Ruxience (la última perfusión de metilprednisolona se puede administrar el mismo día que la primera perfusión de Ruxience)**. Seguimiento de prednisona oral, en una dosis de 1 mg/kg/día (no deben sobrepasarse los 80 mg/día, reducidos progresivamente lo antes posible según el estado clínico), durante el tratamiento con Ruxience y después de éste.

Primera perfusión: Se recomienda una velocidad inicial de perfusión de Ruxience de 50 mg/h, aumentable después a razón de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Perfusiones siguientes: Las perfusiones siguientes de Ruxience pueden comenzarse a una velocidad de 100 mg/h, aumentándose ésta a continuación a razón de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Se recomienda la prevención de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en los pacientes con **GPA/PAM** VAA durante el tratamiento con Ruxience y después de éste, **según corresponda de acuerdo con las pautas de la práctica clínica local**.

Pautas posológicas Especiales

Niños y adolescentes:

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Ruxience en niños y adolescentes.

Ancianos:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

No se requieren ajustes posológicos en los ancianos (>65 años de edad).

4.3 Contraindicaciones

Contraindicaciones de administración para linfoma no hodgkiniano y leucemia linfocítica crónica

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

Infecciones severas activas (ver la sección 4.4, Advertencias y precauciones especiales de uso).

Pacientes en un estado inmunocomprometido severo.

Contraindicaciones de administración en artritis reumatoide, granulomatosis con poliangitis.

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

Infecciones severas activas (ver la sección 4.4, Advertencias y precauciones especiales de uso).

Pacientes en un estado inmunocomprometido severo.

Insuficiencia cardíaca severa (New York Heart Association Class IV) o enfermedades cardíacas severas no controladas (ver la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso - respecto a otras enfermedades cardiovasculares).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto administrado debe ser anotado (o indicado) claramente en el expediente del paciente.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han informado muy pocos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva fatal (LMP) seguidas del uso de rituximab. Los pacientes deben ser monitoreados en intervalos regulares para detectar cualquier síntoma neurológico nuevo o que empeore, o cualquier señal que pueda sugerir una LMP. Si se sospecha de una LMP, se debe suspender la dosificación posterior hasta que se haya excluido la LMP. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas indican una disfunción neurológica y, si es así, detectar si estos síntomas posiblemente indican una LMP. Se debe considerar una consulta con un neurólogo tal como se indica clínicamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Si existe alguna duda, más evaluaciones deben ser consideradas, incluida una IRM preferentemente con contraste, pruebas de líquido céfalo-raquídeo (CSF) para determinar la presencia de ADN con virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe estar particularmente alerta a los síntomas que puedan indicar LMP que el paciente pueda no notar (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Los pacientes también deben ser aconsejados para informar a sus parejas o cuidadores sobre su tratamiento, ya que pueden ayudar a notar síntomas que el paciente puede no notar.

Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender permanentemente la dosificación de Ruxience.

Se ha visto estabilización y resultados favorables después de la reconstitución del sistema inmunitario en pacientes inmunocomprometidos con LMP. Se desconoce si la detección temprana de LMP y la suspensión de la terapia con rituximab puede generar una estabilización o un resultado favorable.

Linfoma No Hodgkiniano y Leucemia Linfocítica Crónica

Reacciones Relacionadas con la Perfusión

El rituximab está asociado con reacciones relacionadas con la perfusión, las que pueden estar relacionadas con la liberación de citocinas y/u otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citocinas puede ser clínicamente indistinguible de reacciones de hipersensibilidad agudas.

Este conjunto de reacciones que abarca el síndrome de liberación de citocinas, el síndrome de lisis tumoral y las reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas se describen a continuación.

Se han informado reacciones severas relacionadas con la perfusión con resultados mortales durante la administración poscomercialización de la formulación intravenosa del rituximab, con una aparición que varía dentro de 30 minutos a 2 horas después de comenzar la primera perfusión intravenosa con el rituximab. Se caracterizaban por eventos pulmonares y en algunos casos implicaba una lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral además de fiebre, escalofríos, escalofríos intensos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas (véase la sección 4.8 Reacciones adversas).

El síndrome de liberación de citocinas severo se caracteriza por disnea severa, a menudo acompañado por broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, escalofríos intensos, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral, como por ejemplo hiperuricemia, hipercalcemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, lactato deshidrogenasa (LDH) elevada y puede estar asociado con una insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada por eventos tales como infiltración intersticial pulmonar o edema, visible en una radiografía de tórax. El síndrome se manifiesta con frecuencia en el plazo de una o dos horas de iniciar la primera perfusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o quienes padecen una infiltración tumoral pulmonar pueden estar en un riesgo mayor de un resultado

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

deficiente y deben ser tratados con mayor cautela. Los pacientes que presentan el síndrome de liberación de citocinas severo deben interrumpir inmediatamente su perfusión (véase la sección 4.2 Posología y método de administración) y deben recibir un tratamiento sintomático intensivo. Puesto que la mejora inicial de los síntomas clínicos puede ir seguida de deterioro, dichos pacientes deben ser monitoreados de cerca hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar hayan sido solucionados o descartados. El tratamiento posterior de pacientes después de una resolución completa de signos y síntomas rara vez ha generado un síndrome de liberación de citocinas severo repetitivo.

Los pacientes con una alta carga tumoral o con un alto número ($\geq 25 \times 10^9/L$) de células malignas circulantes como los pacientes con LLC, que pueden estar en un riesgo mayor del síndrome de liberación de citocinas especialmente severo, deben ser tratados con extrema cautela. Estos pacientes deben ser monitoreados muy de cerca durante la primera perfusión. Debe considerarse la administración de una tasa de perfusión reducida para la primera perfusión en estos pacientes o una dosificación fraccionada en dos días durante el primer ciclo y cualquier ciclo posterior si el recuento de linfocitos aún es $>25 \times 10^9/L$.

Se han observado reacciones relacionadas con la perfusión de todos los tipos en el 77% de los pacientes tratados con el rituximab (inclusive en el síndrome de liberación de citocinas acompañado por hipotensión y broncoespasmo en el 10% de los pacientes) (véase la sección 4.8 Reacciones adversas). Dichos síntomas generalmente son reversibles con la interrupción de la perfusión con rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores y glucocorticoides si se requiere. Consulte el texto anterior que trata sobre el síndrome de liberación de citocinas para ver las reacciones severas.

Se han informado reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas tras la administración intravenosa de proteínas a pacientes. A diferencia del síndrome de liberación de citocinas, las verdaderas reacciones de hipersensibilidad comúnmente se presentan dentro de minutos después de haber comenzado la perfusión. Los medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, epinefrina (adrenalina), antihistaminas y glucocorticoides, deben estar disponibles para la utilización inmediata en el caso de una reacción alérgica durante la administración del rituximab. Manifestaciones clínicas de la anafilaxia pueden parecer similares a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citocinas (descrito anteriormente). Se han informado reacciones atribuidas a la hipersensibilidad con menor frecuencia que las atribuidas a la liberación de citocinas.

Reacciones adicionales informadas en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar, trombocitopenia reversible aguda.

Puesto que la hipotensión se puede presentar durante la administración del rituximab, se debe considerar suspender los medicamentos antihipertensivos durante las 12 horas previas a la perfusión de Ruxience.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Trastornos Cardíacos

La angina de pecho, las arritmias cardíacas tales como fibrilación y aleteo auriculares, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio se han presentado en pacientes tratados con el rituximab. Por lo tanto, pacientes con antecedentes de enfermedades cardíacas y/o quimioterapia cardiopélica deben ser monitoreados de cerca.

Toxicidades Hematológicas

Si bien el rituximab no es un mielosupresor en la monoterapia, se debe tomar precaución al considerar el tratamiento de pacientes con neutrófilos $<1,5 \times 10^9/L$ y/o recuentos de plaquetas $<75 \times 10^9/L$, ya que la experiencia clínica en esta población es limitada. El rituximab se ha administrado en 21 pacientes que se sometieron a un autotrasplante de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una presunta función de la médula ósea reducida sin provocar una mielotoxicidad.

Los hemogramas regulares, que consideran los recuentos de plaquetas y neutrófilos, se deben realizar durante la terapia con Ruxience.

Infecciones

Infecciones serias, inclusive muertes, se pueden presentar durante la terapia con el rituximab (véase la sección 4.8 Reacciones adversas). Ruxience no se debe administrar a pacientes con una infección severa y activa (por ejemplo, tuberculosis, septicemia e infecciones oportunistas, véase la sección 4.3).

Los médicos deben tomar precauciones al considerar la administración de Ruxience en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes, o con afecciones subyacentes que pueden posteriormente predisponer a los pacientes a una infección seria (véase la sección 4.8 Reacciones adversas).

Se han informado casos de reactivación de la hepatitis B en sujetos que recibieron el rituximab como hepatitis fulminante con desenlace mortal. La mayoría de estos sujetos estuvieron también expuestos a la quimioterapia citotóxica. La limitada información de un estudio de pacientes con LLC con recaída/resistente al tratamiento sugiere que el tratamiento con el rituximab también puede empeorar el resultado de las infecciones de la hepatitis B primaria. La detección del virus de la hepatitis B (VHB) se debe realizar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con el Ruxience. Como mínimo, esto debe incluir el estado del HBsAg y el estado de la HBcAb. Estos se pueden complementar con otros marcadores adecuados de acuerdo con los lineamientos locales. Los pacientes con la enfermedad activa de hepatitis B no deben ser tratados con Ruxience. Los pacientes con serología de la hepatitis B positiva (ya sea HBsAg o HBcAb) deben consultar a expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y gestionados de acuerdo con los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Se han informado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante la administración poscomercialización en LLC y LNH (véase la sección 4.8 Reacciones adversas). La mayoría de los pacientes había recibido el rituximab junto con la quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Inmunizaciones

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas virales vivas, tras la terapia con el rituximab para los pacientes con LLC y LNH y no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos. Los pacientes tratados con Ruxience pueden recibir vacunaciones inactivadas. Sin embargo, con las vacunas inactivadas las tasas de respuesta se pueden reducir. En un estudio no aleatorizado, los pacientes con LNH en recaída de bajo grado que recibieron la monoterapia con rituximab, cuando se comparó con los controles sanos no tratados, tuvieron una tasa menor de respuesta a la vacunación con memoria inmunológica del antígeno del tétano (un 16% frente a un 81%) y al neoantígeno de la hemocianina de lapa californiana (KLH) (un 4% frente a un 76% cuando se evaluó para un aumento >2 veces en el título de anticuerpo). Para los pacientes con LLC, resultados similares son asumibles considerando similitudes entre ambas enfermedades, sin embargo, no se ha investigado en ensayos clínicos.

Los títulos promedios de anticuerpos preterapéuticos contra un grupo de antígenos (neumonía estreptocócica, influenza A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvieron por al menos 6 meses después del tratamiento con el rituximab.

Reacciones Cutáneas

Se han informado reacciones cutáneas severas tales como la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace mortal (véase la sección 4.8 Reacciones adversas). En tal caso, con una presunta relación con el rituximab, el tratamiento se debe suspender permanentemente.

Artritis Reumatoide

Poblaciones no Tratadas Previamente con Metotrexato (MTX) que Padecen Artritis Reumatoide

La administración del rituximab no se recomienda en pacientes no tratados previamente con el MTX, puesto que, no se ha establecido una relación entre riesgo y beneficio favorable.

Reacciones Relacionadas con la Perfusión

El rituximab está asociado con reacciones relacionadas con la perfusión (IRR), las que pueden estar relacionadas con la liberación de citocinas y/u otros mediadores químicos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Se han informado IRR severas con desenlace mortal en pacientes con artritis reumatoide en el marco de poscomercialización. En la artritis reumatoide los eventos más relacionados con la perfusión informados en ensayos clínicos fueron leve a moderado en severidad. Los síntomas más comunes fueron reacciones alérgicas como dolor de cabeza, prurito, irritación de garganta, rubefacción, erupción, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de los pacientes que experimentaron alguna reacción a la perfusión fue mayor tras la primera perfusión comparado con la segunda perfusión de cualquier ciclo del tratamiento. La incidencia de IRR disminuyó con los ciclos posteriores (véase la sección 4.8 Reacciones adversas). Dichos síntomas generalmente son reversibles con una reducción de la velocidad o interrupción de la perfusión con rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores y glucocorticoides si se requiere. Monitoree de cerca a los pacientes con afecciones cardíacas ya existentes y a quienes experimentaron reacciones adversas cardiopulmonares previas. Dependiendo de la severidad de las IRR y las intervenciones requeridas, discontinuar temporal o permanentemente Ruxience. En la mayoría de los casos, la perfusión se puede retomar con una reducción del 50% en la velocidad (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando se hayan resuelto completamente los síntomas.

Los medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, epinefrina (adrenalina), antihistaminas y glucocorticoides, deben estar disponibles para su administración inmediata en el caso de una reacción alérgica durante la administración de Ruxience.

No existen datos sobre la seguridad del rituximab en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (NYHA clase III) o una enfermedad cardiovascular severa no controlada. Se ha observado en pacientes tratados con el rituximab, la aparición de afecciones cardíacas isquémicas ya existentes que se tornan sintomáticas, tales como angina de pecho, como también fibrilación y aleteo auriculares. Por lo tanto, en pacientes con antecedentes cardíacos conocidos, y quienes experimentaron reacciones adversas cardiopulmonares previas, el riesgo de complicaciones cardiovasculares que derivaron de las reacciones a la perfusión se debe considerar antes del tratamiento con el Ruxience y los pacientes se deben monitorear cuidadosamente durante su administración. Puesto que la hipotensión se puede presentar durante la perfusión del rituximab, se debe considerar suspender los medicamentos antihipertensivos durante las 12 horas previas a la perfusión de Ruxience.

Trastornos Cardíacos

La angina de pecho, las arritmias cardíacas tales como fibrilación y aleteo auriculares, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio se han presentado en pacientes tratados con el rituximab. Por consiguiente, los pacientes con antecedentes de enfermedades cardíacas deben ser monitoreados de cerca (véase las reacciones relacionadas con la perfusión, expuestas anteriormente).

Infecciones

Basado en el mecanismo de acción del rituximab y el conocimiento de que las células B desempeñan una importante función para mantener la respuesta inmunitaria normal, los pacientes presentan un mayor riesgo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

de infección tras la terapia con rituximab (véase la sección 5.1). Infecciones serias, inclusive muertes, se pueden presentar durante la terapia con rituximab (véase la sección 4.8 Reacciones adversas). Ruxience no se debe administrar a pacientes con una infección severa y activa (por ejemplo, tuberculosis, septicemia e infecciones oportunistas, véase la sección 4.3) o pacientes severamente inmunodeprimidos (por ejemplo, cuando los niveles de CD4 o CD8 son muy bajos). Los médicos deben tomar precauciones al considerar la administración del rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes, o con afecciones subyacentes que pueden predisponer más a los pacientes a una infección seria, por ejemplo, hipogammaglobulinemia (véase la sección 4.8 Reacciones adversas). Se recomienda la determinación de los niveles de la inmunoglobulina antes de iniciar el tratamiento con Ruxience.

Los pacientes que informen signos y síntomas de infección tras la terapia con Ruxience deben ser evaluados de inmediato y tratados adecuadamente. Antes de administrar un ciclo posterior del tratamiento con Ruxience, los pacientes deben ser evaluados otra vez para determinar cualquier riesgo potencial de infecciones.

Se han informado casos muy insólitos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) tras la administración del rituximab para el tratamiento de la artritis reumatoide y las enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico (LES) y la vasculitis.

Infecciones de la Hepatitis B

Se han informado casos de reactivación de la hepatitis B, incluso aquellos con desenlace mortal, en pacientes con artritis reumatoide, granulomatosis con poliangitis y poliangeítis microscópica que reciben el rituximab.

La detección del virus de la hepatitis B (VHB) se debe realizar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con el Ruxience. Como mínimo, esto debe incluir el estado del HBsAg y el estado de la HBcAb. Estos se pueden complementar con otros marcadores adecuados de acuerdo con los lineamientos locales. Los pacientes con la enfermedad activa de la hepatitis B no deben ser tratados con el rituximab. Los pacientes con serología de la hepatitis B positiva (ya sea HBsAg o HBcAb) deben consultar a expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y gestionados de acuerdo con los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Neutropenia Tardía

Mida los neutrófilos en la sangre previo a cada ciclo de Ruxience, y con regularidad hasta 6 meses después de la suspensión del tratamiento, y ante signos o síntomas de infección (véase la sección 4.8 Reacciones adversas).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Reacciones Cutáneas

Se han informado reacciones cutáneas severas tales como la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace mortal (véase la sección 4.8 Reacciones adversas). En el caso de un evento, con una presunta relación con Ruxience, el tratamiento se debe suspender permanentemente.

Inmunización

Los médicos deben revisar el estado de vacunación del paciente y cumplir con los lineamientos de inmunización actuales antes de la terapia con Ruxience. La vacunación se debe completar al menos 4 semanas antes de la primera administración de Ruxience.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas virales vivas tras la terapia con el rituximab. Por lo tanto, la vacunación con vacunas de virus vivos no se recomienda mientras se administre Ruxience o mientras exista una reducción de células B de manera periférica.

Los pacientes tratados con Ruxience pueden recibir vacunaciones inactivadas. Sin embargo, las tasas de respuesta a las vacunas inactivadas se pueden reducir. En ensayos aleatorizados, los pacientes con artritis reumatoide tratados con el rituximab y el metotrexato tuvieron tasas de respuestas comparables con la memoria inmunológica del antígeno del tétano (un 39% frente a un 42%), tasas reducidas para la vacuna antineumocócica polisacárida (un 43% frente a un 82% para al menos 2 serotipos de anticuerpos neumocócicos) y el neoantígeno KLH (un 47% frente a un 93%) cuando se proporcionó 6 meses después del rituximab en comparación con los pacientes que solo recibieron el metotrexato. Si se requieren vacunaciones no activas mientras se reciba la terapia con el rituximab, estas se deben completar al menos 4 semanas antes de comenzar el siguiente ciclo del rituximab.

En la experiencia general del tratamiento repetido con rituximab durante un año en la artritis reumatoide, las proporciones de pacientes con valores de anticuerpo positivos contra la neumonía estreptocócica, la influenza, las paperas, la rubéola, la varicela y el toxoide tetánico fueron generalmente similares a las proporciones en el período inicial.

Administración Secuencial / Concomitante de otros DMARD en la Artritis Reumatoide

No se recomiendan la administración concomitante de Ruxience y las terapias antirreumáticas además de las especificadas, según la indicación de la artritis reumatoide y la posología.

Existen datos limitados de ensayos clínicos para evaluar exhaustivamente la seguridad de la administración secuencial de otros DMARDs (como inhibidores del TNF y otros productos biológicos) tras el rituximab. Los datos disponibles señalan que la tasa de infecciones clínicamente relevantes no ha variado cuando dichas terapias se administran en pacientes previamente tratados con el rituximab, no obstante, los pacientes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

deben ser observados de cerca para detectar signos de infección si agentes biológicos y/o DMARDs se administran tras la terapia con el rituximab.

Neoplasia Maligna

Los medicamentos inmunomoduladores pueden incrementar el riesgo de neoplasia maligna. Basándose en la limitada experiencia con el rituximab en pacientes con artritis reumatoide (véase la sección 4.8 Reacciones adversas) los datos actuales no parecen sugerir ningún aumento del riesgo de neoplasia maligna. Sin embargo, el posible riesgo de presentar tumores sólidos no se puede excluir actualmente.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Actualmente, existen datos limitados sobre las interacciones medicamentosas con el rituximab.

En pacientes con LLC, la administración conjunta con el rituximab no pareció tener un efecto en la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida. Además, no hubo ningún efecto aparente de la fludarabina y la ciclofosfamida en la farmacocinética del rituximab.

La administración conjunta con el metotrexato no tuvo ningún efecto en la farmacocinética del rituximab en los pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con valores de anticuerpos anti rituximab (anticuerpo humano antimurino [HAMA] o anticuerpo antimedamento [ADA]) pueden tener reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando se tratan con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o diagnósticos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticonceptivos en hombres y mujeres

Debido al tiempo de retención prolongado del rituximab en pacientes con reducción de células B, las mujeres con capacidad reproductiva deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y por 12 meses tras el tratamiento con Ruxience.

Embarazo

A las inmunoglobulinas G (IgG) se les conoce por traspasar la barrera placentaria.

Los niveles de células B en los neonatos humanos tras la exposición materna al rituximab no se han estudiado en ensayos clínicos. No existen datos bien controlados ni apropiados de estudios en mujeres embarazadas, sin embargo, se ha informado reducción transitoria de células B y linfocitopenia en lactantes nacidos de una madre expuesta al rituximab durante el embarazo. Se han observado efectos similares en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

estudios de animales (véase sección 5.3). Por estos motivos, Ruxience no debe ser administrado a mujeres embarazadas, a menos que el beneficio posible compense el riesgo posible.

Lactancia

No existen datos sobre la presencia del rituximab en la leche humana ni el efecto sobre el lactante amamantado. No obstante, el rituximab es detectado en la leche de monos cynomolgus lactantes y la IgG está presente en la leche humana. Puesto que muchos medicamentos con anticuerpos están presentes en la leche humana, se aconseja a la mujer lactante a no amamantar durante el tratamiento y por al menos 6 meses después de la última dosis de Ruxience debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes amamantados⁶.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos del rituximab sobre la capacidad de conducir y operar máquinas, a pesar de que la actividad farmacológica y reacciones adversas informadas a la fecha sugieren que el rituximab tendría una nula o insignificante influencia en la capacidad de conducir y operar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Experiencia a partir del linfoma no hogdkiniano y la leucemia linfocítica crónica

Resumen del Perfil de Seguridad

El perfil de seguridad general del rituximab en el linfoma no hogdkiniano y la LLC se basa en datos de pacientes de ensayos clínicos y de farmacovigilancia. Dichos pacientes fueron tratados, ya sea con la monoterapia con el rituximab (como tratamiento de inducción o tratamiento de mantenimiento tras el tratamiento de inducción) o en combinación con la quimioterapia.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) observadas más frecuentemente en pacientes que recibieron el rituximab fueron las IRRs (reacciones relacionadas con la perfusión) que se presentaron en la mayoría de los pacientes durante la primera perfusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la perfusión disminuye sustancialmente con las perfusiones posteriores y es menor que un 1% luego de ocho dosis del rituximab.

Eventos infecciosos (virales y bacterianos predominantemente) se presentaron en aproximadamente un 30% a un 55% de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH y en un 30% a un 50% de los pacientes durante ensayos clínicos en pacientes con LLC.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Las reacciones adversas a medicamentos más serias y frecuentes observadas o informadas fueron:

- Las IRRs (contemplan el síndrome de liberación de citocinas, el síndrome de lisis tumoral), (véase la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).
- Infecciones, (véase la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).
- Complicaciones cardiovasculares, (véase sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

Otras RAM serias informadas abarcan la reactivación de hepatitis B y la LMP (véase la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso.)

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de RAM informadas con el rituximab solo o en combinación con la quimioterapia se resumen en la Tabla 1. Las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad descendente.

Tabla 1 RAM Informadas en los Ensayos Clínicos o Durante la Farmacovigilancia Postcomercialización en Pacientes con LNH y LLC Tratados con Mantenimiento/Monoterapia con el Rituximab o en Combinación con la Quimioterapia

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al medicamento
Infecciones e infestaciones	Leucoencefalopatía multifocal progresiva Infección viral seria ¹ Pneumocystis jirovecii Sepsis Neumonía Infección febril Herpes zóster Infección de las vías respiratorias Infecciones Fúngicas Infecciones de etiología desconocida Bronquitis aguda Sinusitis Hepatitis B ² Infecciones Bacterianas Infecciones Virales Bronquitis

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al medicamento
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trastornos de la coagulación Anemia aplásica Anemia hemolítica Neutropenia febril Anemia Pancitopenia Granulocitopenia Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia tardía ³ Linfadenopatía Aumento transitorio en los niveles de IgM en suero ³
Trastornos del sistema inmunitario	Síndrome de lisis tumoral Síndrome de liberación de citocinas ⁴ Enfermedad del suero Anafilaxia Hipersensibilidad Angioedema Reacciones relacionadas con la perfusión ⁴ Trombocitopenia aguda reversible relacionada con la perfusión ⁴
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiper glucemia Disminución de peso Edema periférico Edema facial Aumento en los niveles de lactato deshidrogenasa en sangre Hipocalcemia
Trastornos Psiquiátricos	Depresión Nerviosismo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXI ENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía craneal Neuropatía Periférica Parálisis del nervio facial ⁵ Pérdida de otros sentidos ⁵ Parestesia Hipoestesia Agitación Insomnio Vasodilatación Mareos Ansiedad Disgeusia
Trastornos oculares	Pérdida severa de la visión ⁵ Trastorno del lagrimeo Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	Pérdida de la audición ⁵ Tinnitus Dolor de oído
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca ^{4 y 6} Trastornos cardíacos severos ^{4 y 6} Insuficiencia del ventrículo izquierdo Taquicardia supraventricular Taquicardia ventricular Angina Isquemia de miocardio Infarto de Miocardio ^{4 y 6} Arritmia Fibrilación auricular Taquicardia Bradicardia Trastorno cardíaco
Trastornos vasculares	Vasculitis (predominantemente cutánea) Vasculitis leucocitoclástica Hipertensión Hipotensión ortostática Hipotensión

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXI ENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al medicamento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Insuficiencia respiratoria ⁴ Enfermedad pulmonar intersticial ⁷ Infiltración pulmonar Asma Bronquiolitis obliterante Trastorno pulmonar Hipoxia Broncoespasmo ⁴ Enfermedad respiratoria Dolor de pecho Disnea Aumento de la tos Rinitis
Trastornos gastrointestinales	Perforación gastrointestinal ⁷ Distensión abdominal Vómitos Diarrea Dolor abdominal Disfagia Estomatitis Estreñimiento Dispepsia Anorexia Irritación de la garganta Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones a la dermatitis ampollosa severa Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) ⁷ Urticaria Sudoración Sudores nocturnos Trastorno de la piel Prurito Erupción Alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Hipertonía Mialgia Artralgia Dolor de espalda Dolor de cuello Dolor

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al medicamento
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal ⁴
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Falla orgánica múltiple ⁴ Dolor tumoral Rubefacción Malestar general Síndrome de resfrío Fatiga Temblores Dolor en el sitio de la perfusión Fiebre Escalofríos Astenia Dolor de cabeza
Pruebas complementarias	Disminución de los niveles de IgG

¹ Véase también la sección *Infecciones* a continuación.

² Incluye las infecciones primarias y de reactivación; la frecuencia basada en el régimen de rituximab en combinación con la fludarabina y la ciclofosfamida (R-FC) en LLC recurrente/resistente al tratamiento.

³ Consulte también la sección de *Reacciones adversas hematológicas* a continuación.

⁴ Véase también la sección reacciones *Relacionadas con la perfusión* a continuación. Casos mortales raramente informados.

⁵ Signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurrió en diversas ocasiones hasta varios meses después de culminar la terapia con rituximab.

⁶ Principalmente observado en pacientes con afecciones cardíacas previas y/o quimioterapia cardiotoxica y estuvieron mayoritariamente asociadas con las reacciones relacionadas con la perfusión.

⁷ Incluidos casos mortales.

Los siguientes términos han sido informados como eventos adversos durante los ensayos clínicos, sin embargo, fueron informados a una incidencia menor o inferior en los grupos con el rituximab comparados con los grupos de control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección de las vías urinarias, trastorno sensorial, pirexia.

Se informaron signos y síntomas indicativos de una reacción relacionada con la perfusión en más del 50% de los pacientes en ensayos clínicos y primordialmente se observaron durante la primera perfusión, por lo general en la primera y la segunda hora. Estos síntomas principalmente involucran fiebre, escalofríos y escalofríos intensos. Otros síntomas implicaban rubefacción, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/erupción, fatiga, dolor de cabeza, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones severas relacionadas con la perfusión (tales como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta un 12% de los casos. Reacciones adicionales informadas en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar, trombocitopenia reversible aguda. Se informaron exacerbaciones de afecciones cardíacas existentes previas tales como la angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos cardíacos severos (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, falla orgánica múltiple, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citocinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria en frecuencias desconocidas o menores. La incidencia de los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

síntomas relacionados con la perfusión disminuyó sustancialmente con las perfusiones posteriores y corresponde a <1% de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento con el rituximab.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

El rituximab provoca una reducción de células B en alrededor de un 70% a un 80% de los pacientes, no obstante, estaba asociado con la disminución de inmunoglobulinas en suero solo en una minoría de pacientes.

Se informaron infecciones candidiásicas localizadas, así como herpes zóster en una incidencia mayor en el grupo con el rituximab de los estudios aleatorizados. Se informaron infecciones severas en cerca del 4% de los pacientes tratados con monoterapia con rituximab. Se observaron mayores frecuencias de infecciones generales, que abarcan infecciones de grado 3 o 4, durante el tratamiento de mantenimiento con rituximab hasta 2 años cuando se comparó con la observación. No hubo toxicidad acumulada en cuanto a infecciones informadas durante un período de tratamiento de 2 años. Además, se han informado otras infecciones virales serias, ya sean nuevas, reactivadas o exacerbadas, algunas de las cuales fueron mortales, con el tratamiento con el rituximab. La mayoría de los pacientes habían recibido el rituximab en combinación con la quimioterapia como parte del trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de dichas infecciones virales serias son las infecciones causadas por los virus del herpes (Citomegalovirus, virus de Varicela Zóster, el Virus del Herpes Simple) el virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva [LPM]) y el virus de la hepatitis C. También se han informado casos de LPM mortales que ocurrieron luego del retratamiento y la progresión de la enfermedad en ensayos clínicos. Se han informado casos de la reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales fueron en pacientes que recibían el rituximab junto con la quimioterapia citotóxica. En pacientes con LLC recurrente/resistente al tratamiento, la incidencia de la infección de la hepatitis B de grado 3/4 (infección primaria y de reactivación) fue de un 2% en R-FC frente a un 0% en fludarabina y ciclofosfamida (FC). La progresión del sarcoma de Kaposi ha sido observada en pacientes expuestos al rituximab con el sarcoma de Kaposi ya existente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivo.

Reacciones adversas hematológicas

En ensayos clínicos con la monoterapia con el rituximab proporcionada durante 4 semanas, las alteraciones hematológicas se produjeron en la minoría de los pacientes y, por lo general, fueron leves y reversibles. La neutropenia (de grado 3/4) severa fue informada en un 4,2%, la anemia en un 1,1% y la trombocitopenia en un 1,7% de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con el rituximab por hasta 2 años, la leucopenia (5% frente a 2%, de grado 3/4) y la neutropenia (10% frente a 4%, de grado 3/4) fueron informadas a una incidencia mayor cuando se comparó con la observación. La incidencia de la trombocitopenia fue baja (<1%, de grado 3/4) y no fue diferente entre los grupos de tratamiento. Durante el ciclo del tratamiento en estudios con el rituximab en combinación con la quimioterapia, la leucopenia de grado 3/4 (el rituximab en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona [R-CHOP] 88% frente a CHOP 79%, R-FC 23% frente a FC 12%), la neutropenia (el rituximab en combinación con ciclofosfamida, vincristina y prednisolona [R-CVP] 24% frente a ciclofosfamida,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

vincristina y prednisolona [CVP] 14%; R-CHOP 97% frente a CHOP 88%, R-FC 30% frente a FC 19% en LLC no tratada previamente), la pancitopenia (R-FC 3% frente a FC 1% en LLC no tratada previamente) fueron por lo general informados con frecuencias mayores cuando se comparó con la quimioterapia sola. Sin embargo, la incidencia mayor de la neutropenia en pacientes tratados con el rituximab y la quimioterapia no fue asociada con una incidencia mayor de las infecciones e infestaciones comparadas con pacientes tratados con quimioterapia sola. Estudios en LLC no tratada previamente y recurrente/resistente al tratamiento han establecido que en hasta un 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definido como el recuento de neutrófilos restantes por debajo de $1 \times 10^9/L$ entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o se presentó con una aparición tardía (definida como el recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/L$ posterior a 42 días después de la última dosis en pacientes sin neutropenia prolongada previa o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento con el rituximab más FC. No hubo diferencias informadas para la incidencia de anemia. Se informaron algunos casos de neutropenia tardía que ocurrieron más de cuatro semanas después de la última perfusión del rituximab. En el estudio de primera línea de la LLC, los pacientes con estadio C de Binet presentaron más eventos adversos en el grupo con R-FC comparado con el grupo con FC (R-FC 83% frente a FC 71%). En el estudio de la LLC recurrente/resistente al tratamiento, se informó trombocitopenia de grado 3/4 en el 11% de los pacientes en el grupo con R-FC comparado con el 9% de los pacientes en el grupo con FC.

En estudios del rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom, se observaron aumentos transitorios en los niveles de IgM en suero tras iniciar el tratamiento, lo que se puede asociar con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento de la IgM transitorio por lo general volvió al menos al nivel inicial dentro de 4 meses.

Reacciones adversas cardiovasculares

Las reacciones cardiovasculares durante los ensayos clínicos con la monoterapia con el rituximab se informaron en un 18,8% de los pacientes y las complicaciones más frecuentemente informadas eran hipotensión e hipertensión. Se informaron casos de arritmia de grado 3 o 4 (con taquicardia ventricular y supraventricular) y angina de pecho durante la perfusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de trastornos cardíacos de grado 3/4 fue comparable entre pacientes tratados con el rituximab y la observación. Se informaron complicaciones cardíacas como eventos adversos serios (como fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3% de los pacientes tratados con el rituximab comparado con <1% en observación. En estudios que evalúan el rituximab en combinación con la quimioterapia, la incidencia de las arritmias cardíacas de grado 3 y 4, principalmente arritmias supraventriculares tales como taquicardia y fibrilación/aleteo auricular, fue mayor en el grupo con R-CHOP (14 pacientes, 6,9%), según lo comparado con el grupo con CHOP (3 pacientes, 1,5%). Todas estas arritmias se presentaron, ya sea en el contexto de una perfusión con el rituximab o se asociaron con patologías predisponentes, como por ejemplo fiebre, infección, infarto de miocardio agudo o enfermedad cardiovascular o respiratoria pre-existentes. No se observó ninguna diferencia entre el grupo con R-CHOP y el grupo con CHOP en la incidencia de eventos cardíacos de grado 3 y 4, que contemplan insuficiencia cardíaca, enfermedad del miocardio y manifestaciones de arteriopatía coronaria. En la LLC, la incidencia general de trastornos cardíacos de grado 3 y 4 fue baja en el estudio de primera línea (4% R-FC, 3% FC) y en el estudio de recurrencia/resistencia al tratamiento (4% R-FC, 4% FC).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Sistema respiratorio

Se han informado casos de enfermedad pulmonar intersticial, algunos con resultados mortales.

Trastornos neurológicos

Durante el período de tratamiento (la fase del tratamiento de inducción se compone de R-CHOP por hasta ocho ciclos), cuatro pacientes (2%) tratados con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovasculares, presentaron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo del tratamiento. No hubo diferencia entre los grupos de tratamiento en la incidencia de otros eventos tromboembólicos. Por el contrario, tres pacientes (1,5%) padecieron complicaciones cerebrovasculares en el grupo CHOP, todas se presentaron durante el período de seguimiento. En la LLC, la incidencia general de trastornos del sistema nervioso de grado 3 y 4 fue baja en el estudio de primera línea (4% R-FC, 4% FC) y en el estudio de recurrencia/resistencia al tratamiento (3% R-FC, 3% FC).

Se han informado casos de síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Los signos y síntomas incluyeron perturbación visual, dolor de cabeza, convulsiones y estado mental alterado, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de PRES/RPLS requiere confirmación mediante imágenes cerebrales. Los casos informados tenían factores de riesgo reconocidos para PRES/RPLS, incluida la enfermedad subyacente, la hipertensión, la terapia inmunosupresora y/o la quimioterapia de los pacientes.

Trastornos gastrointestinales

Se ha observado que la perforación gastrointestinal en algunos casos lleva a la muerte en pacientes que reciben el rituximab para el tratamiento del linfoma no hogdkiniano. En la mayoría de estos casos, se administró el rituximab con quimioterapia.

Niveles de IgG

En el ensayo clínico que evalúa el tratamiento de mantenimiento con el rituximab en el linfoma folicular recurrente/resistente al tratamiento, los niveles de la IgG medianos estaban bajo el límite inferior normal (LLN) (<7 g/L) después del tratamiento de inducción tanto en los grupos de rituximab como de observación. En el grupo de observación, el nivel de la IgG mediano posteriormente aumentó por sobre el LLN, no obstante, continuaba siendo constante en el grupo con el rituximab. La proporción de pacientes con los niveles de la IgG por debajo del LLN fue cerca del 60% en el grupo con el rituximab durante el período de 2 años, mientras que disminuyó en el grupo de observación (36% después de 2 años).

Se observó una pequeña cantidad de casos espontáneos y casos bibliográficos de hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con rituximab, en algunos casos fue severa y se requirió de terapia de sustitución de inmunoglobulina a largo plazo. Se desconocen las consecuencias de la reducción de células B a largo plazo en los pacientes pediátricos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Necrólisis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlaces fatales, se han informado muy raras veces.

Sub-Poblaciones de pacientes - monoterapia de rituximab

Pacientes ancianos (≥ 65 años):

La incidencia de RAM de todos los grados y de RAM grado 3/4 es similar tanto en pacientes ancianos como en pacientes jóvenes (< 65 años).

Enfermedad Voluminosa:

Había una incidencia mayor de RAM de grado 3/4 en pacientes con enfermedad voluminosa que en los pacientes que no la presentaban (25,6% en comparación con 15,4%). La incidencia de RAM de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento:

El porcentaje de pacientes que presentó RAM cuando se efectuó el retratamiento con ciclos adicionales de rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que presentó RAM en el momento de la exposición inicial (RAM de cualquier grado y grado 3/4).

Subpoblaciones de pacientes - terapia combinada de rituximab

Pacientes ancianos (≥ 65 años):

La incidencia de eventos adversos linfáticos y de sangre de grado 3/4 fue más alta en los pacientes ancianos en comparación con los pacientes más jóvenes (< 65 años), con LLC no tratada previamente o con recaída/resistente al tratamiento.

Experiencia a Partir de la Artritis Reumatoide

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad de rituximab en la artritis reumatoide se basa en información de pacientes de ensayos clínicos y de farmacovigilancia.

El perfil de seguridad de rituximab en pacientes con artritis reumatoide (AR) moderada o severa se resume en las siguientes secciones. En los ensayos clínicos más de 3100 pacientes recibieron por lo menos un ciclo de tratamiento y se siguieron por períodos que iban desde los 6 meses hasta más de 5 años; aproximadamente 2400 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamientos y más de 1000 recibieron 5 o más ciclos. La información de seguridad obtenida durante la experiencia posterior a la comercialización refleja el perfil de reacción adversa esperada, como se puede ver en los ensayos clínicos de rituximab (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

Los pacientes recibieron 2×1000 mg de rituximab separado por un intervalo de dos semanas; además del metotrexato (10 mg/semana a 25 mg/semana). Las perfusiones de rituximab se administraron después de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

una perfusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes también recibieron tratamiento con prednisona oral por 15 días.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se listan en la Tabla 2. Las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad descendente.

Las reacciones adversas más frecuentes consideradas debido al consumo de rituximab fueron IRR. La incidencia total de IRR en ensayos clínicos fue de 23% con la primera perfusión y disminuyó con perfusiones subsiguientes. IRR graves fueron poco comunes (0,5% de los pacientes) y predominantemente vistas durante el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de AR de rituximab, también se informó de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso) y reacción similar a la enfermedad del suero durante la experiencia posterior a la comercialización.

Tabla 2 Resumen de reacciones adversas al medicamento informadas en ensayos clínicos o durante la farmacovigilancia ocurrentes en pacientes con artritis reumatoide que reciben rituximab

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al medicamento
Infecciones e infestaciones	Leucoencefalopatía multifocal progresiva Reactivación de hepatitis B Infección de las Vías Respiratorias Superiores Infecciones del tracto urinario Bronquitis Sinusitis Gastroenteritis Tiña podal
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático	Reacción similar a la enfermedad del suero Neutropenia Neutropenia tardía
Trastornos del Sistema Inmunitario	¹ Reacciones relacionadas con la perfusión (Edema generalizado, broncoespasmo, sibilancia, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxia, reacción anafilactoide, hipertensión, náuseas, erupciones, pirexia, pruritos, urticaria, irritación de la garganta, bochornos, hipotensión, rinitis, escalofríos intensos, taquicardia, fatiga, dolor bucofaríngeo, edema periférico, eritema)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición	Hipercolesterolemia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al medicamento
Trastornos Psiquiátricos	Depresión Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia Migraña Mareos Ciática Dolor de Cabeza
Trastornos Cardíacos	Insuficiencia Cardíaca Infarto de miocardio Fibrilación auricular Aleteo auricular Angina de pecho
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia Diarrea Reflujo gastroesofágico Úlcera Bucal Dolor abdominal superior
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell) Síndrome de Stevens-Johnson ² Alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia/Dolor musculoesquelético Osteoartritis Bursitis
Pruebas complementarias	Niveles reducidos de IgG ³ Niveles reducidos de IgM ³

¹Reacciones que ocurren durante o en el plazo de 24 horas después de la perfusión. Ver también *Reacciones relacionadas con perfusión* a continuación. Pueden suceder IRR como un resultado de la hipersensibilidad y/o del mecanismo de acción.

²Incluidos casos mortales.

³Incluidas observaciones obtenidas como parte del monitoreo de laboratorio de rutina.

Ciclos Múltiples

Los ciclos múltiples de tratamiento se relacionan con un perfil de RAM similar al observado luego de la primera exposición. La tasa de todas las RAM después de la primera exposición al rituximab fue más alta durante los primeros 6 meses y declinó de ahí en adelante. Esto se acreditó en gran parte por las IRR (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento), exacerbación de AR e infecciones; todas las cuales fueron más frecuentes en los primeros 6 meses de tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Descripción de las Reacciones Adversas Seleccionadas

Reacciones relacionadas con la perfusión

Las RAM más frecuentes después del consumo del rituximab en estudios clínicos fueron las IRR (consulte la Tabla 2). Entre los 3189 pacientes tratados con rituximab, 1135 (36%) experimentaron al menos una IRR y 733/3189 (23%) pacientes presentaron una IRR después de la primera perfusión de la primera exposición a rituximab. La incidencia de IRR disminuyó con perfusiones subsiguientes. En ensayos clínicos menos del 1% (17/3189) de los pacientes experimentaron una IRR grave. No había IRR según los CTC de grado 4 ni muertes debido a las IRR en los ensayos clínicos. La proporción de eventos según los CTC de grado 3 y de IRR que provocaban la interrupción, disminuyó por ciclo y fueron poco frecuentes desde el ciclo 3 en adelante. La medicación previa con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y severidad de las IRR (ver sección 4.2 Posología y método de administración y 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso). La IRR severa con resultado mortal se informó en el contexto posterior a la comercialización.

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 moderada a severamente activa que no sufrieron una IRR grave durante o en el plazo de 24 horas desde la primera perfusión estudiada se les permitió recibir una perfusión intravenosa de rituximab por 2 horas. Los pacientes con una reacción grave a una perfusión de terapia con medicamentos biológicos para la AR en su historial fueron excluidos de los datos. Las incidencias, tipos y severidad de las IRR fueron coherentes con lo observado históricamente. No se observaron IRR graves.

Infecciones

La tasa general de infección fue aproximadamente de 94 por 100 pacientes-año en pacientes tratados con rituximab. Las infecciones predominantes fueron leves a moderadas y consistieron en su mayoría de infecciones en el tracto respiratorio superior e infecciones en el tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueron graves o que requerían antibióticos I.V. fue de aproximadamente 4 por 100 pacientes-año. La tasa de infecciones serias no mostró ningún aumento significativo después de múltiples ciclos de rituximab. Se ha informado de infecciones de las vías respiratorias inferiores (incluida la neumonía) durante los ensayos clínicos, a una incidencia similar en los grupos con rituximab en comparación con los grupos de control.

Se ha informado de casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva con resultados mortales luego de usar rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. Esto incluye artritis reumatoide y enfermedades autoinmunitarias no incluidas en las indicaciones, incluido el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis.

En pacientes con linfomas no hodgkinianos que recibieron rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han reportado casos de reactivación de hepatitis B (ver linfoma no hodgkiniano). La reactivación de la infección de hepatitis B también ha sido muy raramente informada en pacientes con artritis reumatoide que reciben rituximab (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Reacciones adversas cardiovasculares

Reacciones cardíacas graves se reportaron con una tasa de 1,3 por 100 pacientes-año en los pacientes tratados con rituximab, en comparación con 1,3 por 100 pacientes-año en pacientes tratados con placebo. La proporción de pacientes que presentan reacciones cardíacas (todas o serias) no aumentó a través de múltiples ciclos.

Eventos Neurológicos

Se han informado casos de síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Los signos y síntomas incluyeron perturbación visual, dolor de cabeza, convulsiones y estado mental alterado, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de PRES/RPLS requiere confirmación mediante imágenes cerebrales. Los casos informados tenían factores de riesgo reconocidos para PRES/RPLS, incluida la enfermedad subyacente, la hipertensión, la terapia inmunosupresora y/o la quimioterapia de los pacientes.

Neutropenia

Se observaron eventos de neutropenia con el tratamiento de rituximab, la mayoría de los cuales eran transitorios y leves a moderados en severidad. La neutropenia puede ocurrir varios meses después de la administración de rituximab (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

En períodos de ensayo clínico controlados con placebo, 0,94% (13/1382) de los pacientes tratados con rituximab y 0,27% (2/731) de los pacientes con placebo desarrollaron neutropenia severa.

Eventos neutropénicos, como neutropenia severa de inicio tardío y persistente, se han informado en el período posterior a la comercialización, algunos de los cuales fueron asociados a infecciones mortales.

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo

La necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell) y el síndrome de Stevens-Johnson se han informado raramente, algunas veces con desenlaces mortales.

Alteraciones en los Resultados de Laboratorio

Se observó hipogammaglobulinemia (con IgG o IgM más bajo que el límite inferior normal) en pacientes con AR tratados con rituximab. No hubo aumento general de infecciones o infecciones serias luego del desarrollo de los niveles bajos de IgG o IgM (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

Se observó una pequeña cantidad de casos espontáneos y casos bibliográficos de hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con rituximab, en algunos casos fue severa, y se requirió de terapia de sustitución de inmunoglobulina a largo plazo. Se desconocen las consecuencias de la reducción de células B a largo plazo en los pacientes pediátricos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Experiencia adquirida en estudios clínicos en Granulomatosis con poliangeítis (de Wegener) (GPA) y poliangeítis microscópica (PAM) las vasculitis asociadas a ANCA (VAA)

En el estudio clínico **para inducir la remisión de la GPA y PAM**, de la ~~VAA~~ 99 pacientes recibieron tratamiento con rituximab (375 mg/m², una vez por semana durante 4 semanas) y glucocorticoides. Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 3 fueron todos los acontecimientos adversos registrados con una incidencia $\geq 10\%$ en el grupo de rituximab. Las frecuencias de la Tabla 3 corresponden a la categoría muy frecuente ($\geq 1/10$).

Tabla 3 Incidencia de reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 10\%$) hasta el mes 6 en el estudio clínico de pacientes con ~~VAA~~ GPA y/o PAM tratados con rituximab*

Reacciones adversas	Rituximab n=99	Ciclofosfamida n=98
Infecciones e infestaciones Infecciones ^a	61 (61,6%)	46 (46,9%)
Trastornos gastrointestinales Náuseas Diarrea	18 (18,2%) 17 (17,2%)	20 (20,4%) 12 (12,2%)
Trastornos del sistema nervioso Cefalea	17 (17,2%)	19 (19,4%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo Espasmos musculares Artralgia	17 (17,2%) 13 (13,1%)	15 (15,3%) 9 (9,2%)
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático Anemia Leucocitopenia	16 (16,2%) 10 (10,1%)	20 (20,4%) 26 (26,5%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración Edema periférico Fatiga	16 (16,2%) 13 (13,1%)	6 (6,1%) 21 (21,4%)
Trastornos psiquiátricos Insomnio	14 (14,1%)	12 (12,2%)
Pruebas complementarias Aumento de ALT	13 (13,1%)	15 (15,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Tos Epistaxis Disnea	13 (13,1%) 11 (11,1%) 10 (10,1%)	11 (11,2%) 6 (6,1%) 11 (11,2%)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Reacciones adversas	Rituximab n-99	Ciclofosfamida n=98
Trastornos vasculares Hipertensión	12 (12,1%)	5 (5,1%)
Trastornos del sistema inmunitario Reacciones relacionadas con la perfusión ^b	12 (12,1%)	11 (11,2%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Erupción	10 (10,1%)	17 (17,3%)

* El diseño del estudio permitía el tratamiento cruzado o según el mejor juicio médico. Trece pacientes de cada grupo recibieron una segunda terapia en los 6 meses del periodo de estudio.

a Las infecciones más frecuentes en el grupo de rituximab consistieron en infecciones de las vías respiratorias superiores, de las vías urinarias y herpes zoster.

b Las reacciones más frecuentemente notificadas en el grupo del rituximab consistieron en síndrome de liberación de citocinas, irritación de garganta y temblor.

4.9 Sobredosis

A partir de ensayos clínicos con seres humanos se dispone de experiencia limitada con dosis mayores que las aprobadas para la formulación intravenosa de rituximab. La dosis intravenosa más alta de rituximab analizada en seres humanos a la fecha es de 5000 mg (2250 mg/m²) la cual se analizó en un estudio de aumento de dosis en pacientes con LLC. No se identificaron señales adicionales de seguridad.

A los pacientes que experimentan sobredosis se les debe suspender de inmediato la perfusión y vigilar cuidadosamente.

Se han informado casos de sobredosis por rituximab en el período poscomercialización. Los eventos adversos informados fueron síntomas similares a la influenza, con una dosis de 1,8 g de rituximab e insuficiencia respiratoria mortal, con dosis de 2 g de rituximab.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Rituximab se une de manera específica al antígeno de transmembrana, CD20, una fosfoproteína no glicosilada ubicada en los linfocitos pre-B, y en linfocitos B maduros. El antígeno se expresa en más del 95% de todos los linfomas no hodgkinianos de linfocitos B.

CD20 se encuentra tanto en linfocitos B malignos como en linfocitos B normales, pero está ausente en las células madre hematopoyéticas, en los linfocitos pro-B, en plasmocitos normales y otros tejidos normales. Este antígeno no se integra al enlace con el anticuerpo y no se desprende de la superficie celular. El CD20 no circula en plasma como antígeno libre y, así, no compete por la unión con el anticuerpo.

El dominio Fab del rituximab se une al antígeno CD20 de los linfocitos B y el dominio Fc puede seleccionar funciones inmunológicas efectoras para mediar la lisis de los linfocitos B. Los posibles mecanismos de lisis celular mediada por efectores incluyen citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) producto de la unión con C1q, y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) mediada por uno o más de los receptores de Fc γ en la superficie de los granulocitos, macrófagos y linfocitos citolíticos naturales (NK). Se ha demostrado que la unión del rituximab con el antígeno CD20 de los linfocitos B, induce la muerte celular por apoptosis.

Se considera que los linfocitos B- cumplen una función en la patogénesis de la artritis reumatoide (AR) y la sinovitis crónica asociada. En estas condiciones, los linfocitos B pueden actuar en múltiples sitios del proceso inflamatorio/autoinmunitario, incluida la producción del factor reumatoide (FR) y otros autoanticuerpos, presentación de antígenos, activación de linfocitos T y/o la producción de citocinas proinflamatorias⁶.

El recuento de linfocitos B periféricos descendió por debajo de lo normal al completarse la primera dosis de rituximab. En los pacientes tratados por neoplasias hematológicas, la recuperación de linfocitos B comenzó a los 6 meses de tratamiento y en general regresó a niveles normales a los 12 meses luego de completarse el tratamiento, aunque en algunos pacientes esto puede tomar mayor tiempo (hasta una mediana de tiempo de recuperación de 23 meses postterapia de inducción). En los pacientes con artritis reumatoidea, se observó depleción inmediata de los linfocitos B en sangre periférica, posterior a dos perfusiones de 1000 mg de rituximab separadas por un intervalo de 14 días. El recuento de linfocitos B en sangre periférica comienza a aumentar a partir de la semana 24 y se observa evidencia de repoblación en la mayoría de los pacientes para la semana 40, ya sea que se administre rituximab como monoterapia, o combinado con metotrexato. Una pequeña proporción de pacientes mostraron una depleción prolongada de linfocitos B periféricos que persistió por 2 años o más luego de la última dosis de rituximab. En los pacientes con granulomatosis y poliangeítis o poliangeítis microscópica, la cantidad de linfocitos B en sangre periférica disminuyó a menos de 10 células/ μ L luego de dos perfusiones semanales de rituximab en dosis de 375 mg/m², y permaneció a ese nivel en la mayor parte de los pacientes hasta el punto temporal de seis meses. La mayoría de los pacientes (81%) mostraron signos de retorno en los valores de linfocitos B, con recuentos mayores que 10 células/ μ L para el mes 12, y un aumento de un 87% de los pacientes para el mes 18.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Biosimilitud

~~En el Estudio B3281001 sobre similitud farmacocinética en pacientes con artritis reumatoidea (AR), la mediana del recuento de linfocitos B con CD19 positivo disminuyó en la semana 2 y permaneció disminuido hasta la semana 25 (Fin del ensayo). La mayoría de las observaciones estuvieron por debajo del límite de cuantificación. No hubo diferencias importantes entre los grupos de tratamiento en cuanto al recuento de linfocitos B CD19 positivos (véase la sección 5.2)⁸.~~

~~En el Estudio de extensión B3281004, la mediana para el recuento de linfocitos B CD19 positivos permaneció suprimido desde el tratamiento previo en el Estudio B3281001 y mostró poca variación entre los grupos de tratamiento luego del tratamiento en el Ciclo 1. Los recuentos de linfocitos B CD19 positivos permanecieron reducidos durante todo el período de tratamiento, incluido el Ciclo 2 y el Ciclo 3, e independiente del cambio del tratamiento del estudio a partir del Estudio B3281001, lo que indica que no se presentaron diferencias importantes entre los tratamientos (véase sección 5.2)⁹.~~

~~En el Estudio B3281006 sobre seguridad y eficacia comparativa en pacientes con linfoma folicular de baja carga tumoral CD20 positivos¹⁰, se observó una rápida disminución en la mediana del recuento de linfocitos B CD19 positivos posterior a la dosificación inicial; transcurrido el intervalo de 6 meses, el recuento celular se recuperó y continuó mostrando un aumento en la semana 52 (fin del estudio). Los resultados fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento (véase la sección 5.2)¹¹.~~

Experiencia Clínica en el Linfoma No Hodgkiniano y en la Leucemia Linfocítica Crónica

Linfoma Folicular

Monoterapia

Tratamiento inicial, semanal hasta cumplir 4 dosis:

En el ensayo fundamental, 166 pacientes con LNH de células B folicular o de bajo grado con recaída o quimiorresistente recibieron 375 mg/m² de rituximab como perfusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas. La tasa de respuesta global (ORR) en la población con intención de tratar (IDT) fue de 48% (IC del 95%; 41%-56%) con una respuesta completa (CR) de 6% y una tasa de respuesta parcial (PR) de 42%. La mediana del tiempo proyectado hasta la progresión (TTP) para los pacientes con respuesta fue de 13,0 meses. En un análisis de subgrupo, el ORR fue mayor en los pacientes con los subtipos histológicos B, C y D de la fundación del Grupo de Trabajo Internacional (IWF), comparados con el subtipo A de la IWF (58% contra 12%), mayor en los pacientes cuya mayor lesión fue menor que 5 cm comparado con dimensiones mayores de 7 cm en los diámetros mayores (53% contra 38%), y mayor en los pacientes con recaída quimiosensible cuando se compararon con las recaídas quimiorresistentes (definidas como una duración de la respuesta menor que 3 meses) (50% contra 22%). La ORR en los pacientes tratados previamente con trasplante de médula ósea autólogo (ABMT) fue de 78% contra 43% en pacientes sin ABMT. Ni la edad, el sexo, el grado del linfoma, el diagnóstico inicial, la presencia o ausencia de enfermedad voluminosa, la LDH normal o elevada, ni la presencia de enfermedad extranodal, ejercieron un efecto de importancia estadística (prueba exacta de Fisher) sobre la respuesta al rituximab. Se observó una

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

correlación de importancia estadística entre la tasa de respuesta y la afectación de la médula ósea. Cuarenta por ciento de los pacientes con afectación de la médula ósea respondieron en comparación con 59% de los pacientes sin compromiso de la médula ósea ($p=0,0186$). Este hallazgo no se respaldó mediante análisis de regresión logística por etapas, en el cual se identificaron los siguientes factores pronósticos: tipo histológico, positividad de bcl-2 en el período inicial, resistencia a la última quimioterapia y enfermedad voluminosa.

Tratamiento inicial, semanal hasta cumplir 8 dosis:

En un ensayo de un solo grupo multicéntrico, 37 pacientes con recaída o LNH folicular de linfocitos B de bajo grado o quimiorresistente, recibieron una dosis de 375 mg/m^2 de rituximab como perfusión intravenosa semanalmente para completar ocho dosis. La ORR fue de 57% (IC del 95%; 41%-73%; CR 14%, PR 43%) con una mediana proyectada de TTP para los pacientes que responden, equivalente a 19,4 meses (rango de 5,3 a 38,9 meses).

Tratamiento inicial, enfermedad voluminosa, semanalmente hasta cumplir 4 dosis:

En los datos combinados a partir de los tres estudios, 39 pacientes con enfermedad voluminosa (lesión única mayor que o igual a 10 cm de diámetro), LNH folicular de linfocitos B o de bajo grado con recaída o quimiorresistente, recibieron 375 mg/m^2 de rituximab como perfusión endovenosa semanal para completar cuatro dosis. La ORR fue de 36% (IC del 95%, 21%-51%; CR 3%, PR 33%) con una mediana de TTP para pacientes con respuesta de 9,6 meses (rango de 4,5 a 26,8 meses).

Retratamiento, semanalmente hasta cumplir 4 dosis:

En un ensayo de grupo único, multicéntrico, 58 pacientes con LNH folicular de linfocitos B, de bajo grado con recaída o quimiorresistente, que habían logrado una respuesta clínica objetiva a un ciclo previo con rituximab; volvieron a tratarse con 375 mg/m^2 de rituximab en forma de perfusión intravenosa semanal para cumplir 4 dosis. Tres de los pacientes habían recibido dos ciclos de rituximab antes de incorporarse al estudio, y de esta forma, se les administró un tercer ciclo en el estudio. Dos pacientes recibieron el tratamiento por segunda ocasión y dos veces en el estudio. Para los 60 casos en retratamiento del presente estudio, la ORR fue de 38% (IC del 95%, 26% a 51%; 10% CR, 28% PR) con una mediana proyectada de TTP para pacientes con respuesta de 17,8 meses (rango de 5,4 a 26,6). Esto se compara de manera favorable con el TTP logrado luego del ciclo previo de rituximab (12,4 meses).

Tratamiento Inicial en Combinación con Quimioterapia

En un ensayo aleatorizado abierto-, un total de 322 pacientes con linfoma folicular no tratados con anterioridad se distribuyeron al azar para recibir o bien quimioterapia CVP (ciclofosfamida 750 mg/m^2 , vincristina $1,4 \text{ mg/m}^2$ hasta un máximo de 2 mg el día 1, y prednisolona en dosis de $40 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ los días 1-5) cada 3 semanas para cumplir 8 ciclos, o rituximab en dosis de 375 mg/m^2 combinado con CVP (R-CVP). Rituximab se administró el primer día de cada ciclo de tratamiento. Un total de 321 pacientes (162 R-CVP, 159 CVP) recibieron tratamiento y se estudiaron para efectos de eficacia. La mediana de seguimiento -de los pacientes fue de 53 meses. R-CVP conllevó a un importante beneficio sobre CVP para el criterio primario de valoración, el tiempo hasta el fracaso terapéutico (27 meses comparados con 6,6 meses, $p < 0,0001$, prueba de rango logarítmico). La proporción de los pacientes con una respuesta tumoral

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

(CR, CRu, PR) fue significativamente mayor ($p < 0,0001$ prueba de Chi-cuadrado) en el grupo con R-CVP (80,9%) que en el grupo con CVP (57,2%). El tratamiento con R-CVP prolongó de manera importante el tiempo hasta la progresión de la enfermedad o la muerte comparado con el tratamiento a base de CVP, 33,6 meses y 14,7 meses, respectivamente ($p < 0,0001$, prueba de rango logarítmico-). La mediana de duración de la respuesta fue de 37,7 meses en el grupo con R-CVP, y de 13,5 meses en grupo con CVP ($p < 0,0001$, prueba de rango logarítmico).

La diferencia entre los grupos en tratamiento con relación a la supervivencia general mostró una diferencia clínica importante ($p=0,029$, prueba de rango logarítmico estratificado por el centro): las tasas de supervivencia a los 53 meses fueron de 80,9% para los pacientes en el grupo con R-CVP, comparados con el 71,1% para los pacientes del grupo con CVP.

Los resultados de otros tres estudios aleatorios que utilizan el rituximab combinado con regímenes de quimioterapia diferentes de CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferón- α) también han demostrado mejorías importantes en las tasas de respuesta, parámetros dependientes del tiempo, y en la supervivencia general. Los resultados clave de los cuatro estudios se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Resumen de los Resultados Clave de Cuatro Estudios Aleatorios de Fase III que Evalúan el Beneficio del Rituximab con Diferentes Regímenes Quimioterapéuticos en el Linfoma Folicular

Estudio	Tratamiento, N	Mediana de FU, meses	ORR, %	CR, %	Mediana de TTF/PFS/EFS meses	Tasas de OS, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Mediana del TTP: 14,7 33,6 $p < 0,0001$	53 Meses 71,1 80,9 $p=0,029$
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Mediana de TTF: 2,6 años No alcanzado $p < 0,001$	18 Meses 90 95 $p=0,016$
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Mediana de PFS: 28,8 No alcanzado $p < 0,0001$	48 meses 74 87 $p=0,0096$
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Mediana de EFS: 36 No alcanzado $p < 0,0001$	42 Meses 84 91 $p=0,029$

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Tratamiento de Mantenimiento

Linfoma folicular sin tratamiento previo:

En un ensayo de fase III multicéntrico, internacional, abierto, prospectivo, 1193 pacientes con linfoma folicular avanzado sin tratamiento previo, recibieron tratamiento de inducción con R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) o R-FCM (n=44), de acuerdo con la selección de los investigadores. Un total de 1078 pacientes respondieron a la terapia de inducción, de los cuales 1018 fueron aleatorizados al tratamiento de mantenimiento con rituximab (n=505) o al grupo de observación (n=513). Los dos grupos en tratamiento se hallaban equilibrados con relación a las características en el período inicial y el estado de la enfermedad. El tratamiento de mantenimiento con el rituximab consistió en una perfusión única de rituximab de 375 mg/m² de área de superficie corporal administrada cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años.

El análisis primario especificado previamente fue realizado en un tiempo de observación mediano de 25 meses a partir de la aleatorización, la terapia de mantenimiento con el rituximab dio origen a una mejora de importancia estadística y clínicamente relevante en el criterio primario de valoración de la supervivencia libre de progresión (PFS) que evaluó el investigador en comparación con la observación en pacientes con linfoma folicular no tratado previamente (Tabla 5).

Un beneficio significativo a partir del tratamiento de mantenimiento con el rituximab también se observó para la supervivencia sin eventos en los criterios de valoración secundarios (EFS), momento hasta el siguiente tratamiento anti-linfoma (TNLT), time hasta la próxima quimioterapia (TNCT) y la tasa de respuesta general (ORR) en el análisis primario (Tabla 5).

Los datos provenientes del prolongado seguimiento de pacientes en el estudio (seguimiento mediano de 9 años) confirmaron el beneficio a largo plazo de la terapia de mantenimiento con el rituximab en cuanto a PFS, EFS, TNLT y TNCT (Tabla 5).

Tabla 5 Resumen de los Resultados de Eficacia del Mantenimiento con el Rituximab Frente a la Observación en el Análisis Primario Definido por Protocolo y Después de 9 Años de Seguimiento Mediano (Análisis Final)

	Análisis primario (mediana de FU: 25 meses)		Análisis final (mediana de FU: 9,0)	
	Observación N=513	Rituximab N=505	Observación N=513	Rituximab N=505
Eficacia primaria				
Supervivencia libre de progresión (mediana)	NR	NR	4,06 años	10,49 años
Valor p de rango logarítmico	<0,0001		<0,0001	
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
Reducción de riesgo	50%		39%	
Eficacia secundaria				

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENGE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Supervivencia general (mediana)		
Valor p de rango logarítmico	0,7246	0,7948
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,89 (0,45; 1,74)	1,04 (0,77; 1,40)
Reducción de riesgo	11%	-6%
Supervivencia sin eventos (mediana)	38 meses NR	4,04 años 9,25 años
Valor p de rango logarítmico	<0,0001	<0,0001
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,54 (0,43; 0,69)	0,64 (0,54; 0,76)
Reducción de riesgo	46%	36%
TNLT (mediana)	NR NR	6,11 años NR
Valor p de rango logarítmico	0,0003	<0,0001
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,61 (0,46; 0,80)	0,66 (0,55; 0,78)
Reducción de riesgo	39%	34%
TNCT (mediana)	NR NR	9,32 años NR
Valor p de rango logarítmico	0,0011	0,0004
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,60 (0,44; 0,82)	0,71 (0,59; 0,86)
Reducción de riesgo	40%	39%
Tasa de Respuesta General*	55% 74%	61% 79%
Valor p de la prueba de Chi-cuadrado	<0,0001	<0,0001
Cociente de Posibilidades (IC del 95%)	2,33 (1,73; 3,15)	2,43 (1,84; 3,22)
Tasa de respuesta completa (CR/CRu)*	48% 67%	53% 67%
Valor p de la prueba de Chi-cuadrado	<0,0001	<0,0001
Cociente de Posibilidades (IC del 95%)	2,21 (1,65; 2,94)	2,34 (1,80; 3,03)

*: al término del mantenimiento/observación, los resultados finales del análisis basados en una mediana de seguimiento de 73 meses.

FU: seguimiento; NR: no alcanzado en el momento del umbral clínico; TNCT: tiempo hasta el próximo tratamiento de quimioterapia; TNLT: tiempo hasta el próximo tratamiento antilinfoma.

El tratamiento de mantenimiento con el Rituximab otorgó beneficios sistemáticos en todos los subgrupos analizados previamente definidos: sexo (masculino, femenino), edad (<60 años, ≥60 años), puntaje del Índice Internacional de Pronóstico del Linfoma Folicular (FLIPI) (≤1, 2, o ≥3), terapia de inducción (R-CHOP, R-CVP o R-FCM) e independientemente de la calidad de respuesta al tratamiento de inducción (CR, CRu o PR). Los análisis exploratorios del beneficio del tratamiento de mantenimiento demostraron un efecto menos pronunciado en pacientes mayores (>70 años), sin embargo, los tamaños de las muestras fueron pequeños.

Linfoma folicular con recaída/resistente al tratamiento

En un ensayo de fase III multicéntrico internacional abierto prospectivo, 465 pacientes con linfoma folicular con recaída/resistente al tratamiento fueron aleatorizados en una primera etapa para la terapia de inducción, ya sea con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona; n=231) o el rituximab más CHOP (R-CHOP, n=234). Los dos grupos de tratamiento estaban bien equiparados con respecto al estado de la enfermedad y las características iniciales. Un total de 334 pacientes que lograron una remisión completa o parcial tras la terapia de inducción fue aleatorizado en una segunda etapa para la terapia de mantenimiento con el rituximab (n=167) u observación (n=167). El tratamiento de mantenimiento con el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

rituximab consistió en una perfusión única de rituximab de 375 mg/m² de área de superficie corporal administrada cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años.

El análisis final de eficacia contempló a todos los pacientes aleatorizados para ambas partes del estudio. Luego de un tiempo observacional mediano de 31 meses para pacientes aleatorizados para la fase de inducción, el R-CHOP mejoró considerablemente el resultado de los pacientes con linfoma folicular con recaída/resistente al tratamiento cuando se comparó con CHOP (véase Tabla 6).

Tabla 6 Fase de Inducción: Resumen de los Resultados de Eficacia para CHOP Frente a R-CHOP (Tiempo de Observación Mediano de 31 Meses)

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

1) Las estimaciones fueron calculadas mediante cocientes de riesgos instantáneos.

2) Última respuesta del tumor, según lo evaluado por el investigador. La prueba estadística “primaria” para la “respuesta” fue la prueba de tendencia de CR frente a PR frente a sin respuesta ($p < 0,0001$).

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

Para pacientes aleatorizados a la fase de mantenimiento del ensayo, el tiempo de observación mediano fue de 28 meses desde la aleatorización del mantenimiento. El tratamiento de mantenimiento con el rituximab llevó a una mejora de importancia estadística y clínicamente significativa en el criterio primario de valoración, PFS (tiempo desde la aleatorización de mantenimiento hasta la recaída, la progresión de la enfermedad o la muerte) cuando se comparó con solo la observación ($p < 0,0001$ prueba de rango logarítmico). La PFS mediana fue 42,2 meses en el grupo de mantenimiento con el rituximab comparado con 14,3 meses en el grupo de observación. Al utilizar el análisis de regresión de Cox, el riesgo de presentar una enfermedad progresiva o la muerte se redujo en un 61% con el tratamiento de mantenimiento con el rituximab cuando se comparó con la observación (IC del 95%; 45%-72%). Las tasas libres de progresión estimadas de Kaplan-Meier en 12 meses fueron un 78% en el grupo de mantenimiento con el rituximab mientras que un 57% en el grupo de observación. Un análisis de la supervivencia general confirmó los beneficios significativos del mantenimiento con el rituximab por sobre la observación ($p = 0,0039$ prueba de rango logarítmico). El tratamiento de mantenimiento con el rituximab disminuyó el riesgo de muerte en un 56% (IC del 95%; 22%-75%).

Tabla 7 Fase de Mantenimiento: Resumen de los Resultados de Eficacia del Rituximab Frente a la Observación (Tiempo de Observación Mediano de 28 meses)

Parámetro de Eficacia	Estimación de Kaplan-Meier de tiempo mediano hasta el evento (meses)			Reducción de riesgo
	Observación (n=167)	Rituximab (n=167)	Rango logarítmico Valor p	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENEC CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Supervivencia libre de progresión (PFS)	14,3	42,2	<0,0001	61%
Supervivencia general	NR	NR	0,0039	56%
Tiempo hasta el nuevo tratamiento del linfoma	20,1	38,8	<0,0001	50%
Supervivencia libre de enfermedad ^a	16,5	53,7	0,0003	67%
Análisis de Subgrupos				
PFS				
CHOP	11,6	37,5	<0,0001	71%
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46%
CR	14,3	52,8	0,0008	64%
PR	14,3	37,8	<0,0001	54%
OS				
CHOP	NR	NR	0,0348	55%
R-CHOP	NR	NR	0,0482	56%

NR: no logrado; ^a: solo aplicable a pacientes que lograron una CR.

El beneficio del tratamiento de mantenimiento con el rituximab fue constatado en todos los subgrupos analizados, independiente del régimen de inducción (CHOP o R-CHOP) o la calidad de la respuesta al tratamiento de inducción (CR o PR) (Tabla 7). El tratamiento de mantenimiento con el rituximab prolongó significativamente la PFS mediana en pacientes que respondieron a la terapia de inducción CHOP (PFS mediana 37,5 meses frente a 11,6 meses, $p < 0,0001$), así como en aquellos que respondieron a la inducción con R-CHOP (PFS mediana 51,9 meses frente a 22,1 meses, $p = 0,0071$). Si bien los subgrupos eran pequeños, el tratamiento de mantenimiento con el rituximab proporcionó beneficios significativos en cuanto a la supervivencia general para ambos pacientes que respondieron al CHOP y pacientes que respondieron al R-CHOP, a pesar de que se requiere un seguimiento más prolongado para confirmar esta observación.

Linfoma no hodgkiniano difuso de células B grandes

En un ensayo abierto aleatorizado, un total de 399 pacientes mayores (60 años a 80 años) no tratados previamente con linfoma difuso de células B grandes recibieron una quimioterapia CHOP estandarizada (750 mg/m² de ciclofosfamida, 50 mg/m² de doxorubicina, 1,4 mg/m² de vincristina hasta un máximo de 2 mg el primer día y 40 mg/m² de prednisolona al día en los días 1 a 5) cada 3 semanas durante 8 ciclos o 375 mg/m² de rituximab más CHOP (R-CHOP). El rituximab se administró el primer día del ciclo de tratamiento.

El análisis de eficacia final consideró todos los pacientes aleatorizados (197 con CHOP, 202 con R-CHOP) y tuvo una duración de seguimiento mediano de aproximadamente 31 meses. Los dos grupos del tratamiento estaban bien equiparados en el estado de la enfermedad y las características de la enfermedad en el período inicial. El análisis final constató que el tratamiento con R-CHOP estaba asociado con una mejora de importancia estadística y clínicamente importante en la duración de la supervivencia sin eventos (el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENEC CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

parámetro de eficacia primario, en el que los eventos eran muerte, recaída o progresión del linfoma o establecer un nuevo tratamiento anti-linfoma) ($p=0,0001$). Las estimaciones de Kaplan-Meier sobre la duración mediana de la supervivencia sin eventos fueron de 35 meses en el grupo con R-CHOP comparado con los 13 meses en el grupo con CHOP, lo que representó una reducción de riesgo del 41%. A los 24 meses, las estimaciones para la supervivencia general fueron un 68,2% en el grupo con R-CHOP comparado con el 57,4% en el grupo con CHOP. Un análisis subsiguiente de la duración de la supervivencia general, realizado con una duración de seguimiento mediana de 60 meses, confirmó el beneficio del tratamiento con R-CHOP sobre el tratamiento con CHOP ($p=0,0071$), lo que representó una reducción de riesgo del 32%.

El análisis de los parámetros secundarios (tasas de respuestas, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de enfermedad, duración de la respuesta) corroboró el efecto del tratamiento con R-CHOP comparado con el tratamiento con CHOP. La tasa de respuesta completa después del ciclo 8 fue de un 76,2% en el grupo con R-CHOP y 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 recaída en un 51%. En todos los subgrupos de pacientes (sexo, edad, Índice de Pronóstico Internacional (IPP) ajustado por la edad, clasificación de Ann Arbor, la escala ECOG, microglobulina β_2 , análisis de LDH, albúmina, síntomas B, enfermedad voluminosa, sitios extranodales, afectación de la médula ósea) los cocientes de riesgo para la supervivencia sin eventos y supervivencia general (R-CHOP comparado con CHOP) fueron inferiores a 0,83 y 0,95, respectivamente. El R-CHOP se asoció con mejoras en el resultado para los pacientes de alto y bajo riesgo, según el IPI ajustado por la edad.

Hallazgos de laboratorio clínico

De 67 pacientes evaluados para el anticuerpo humano antimurino (HAMA), no se observaron respuestas. De 356 pacientes evaluados para el anticuerpo antimedamento (ADA), el 1,1% (4 pacientes) fue positivo.

Leucemia linfocítica crónica

En dos ensayos aleatorizados de etiqueta abierta, un total de 817 pacientes no tratados previamente y 552 pacientes con LLC con recaída/resistente al tratamiento fueron aleatorizados para recibir, ya sea quimioterapia FC (25 mg/m² de fludarabina, 250 mg/m² de ciclofosfamida, días 1 a 3) cada 4 semanas durante 6 ciclos o rituximab junto con FC (R-FC). El rituximab se administró en una dosis de 375 mg/m² durante el primer ciclo un día previo a la quimioterapia y una dosis de 500 mg/m² el día 1 de cada ciclo de tratamiento posterior. Los pacientes fueron excluidos del estudio de LLC con recaída/resistente al tratamiento si habían sido previamente tratados con anticuerpos monoclonales o si eran resistentes al tratamiento (definidos como incapaces de lograr una remisión parcial durante al menos 6 meses) a fludarabina o algún análogo nucleósido. Un total de 810 pacientes (403 con R-FC, 407 con FC) para el estudio de primera línea (Tabla 8a y Tabla 8b) y 552 pacientes (276 con R-FC, 276 con FC) para el estudio de recaída/resistencia al tratamiento (Tabla 9) se analizaron para determinar su eficacia.

En el estudio de primera línea, luego de un tiempo de observación mediano de 48,1 meses, la PFS mediana fue de 55 meses en el grupo con R-FC y 33 meses en el grupo con FC ($p < 0,0001$, prueba de rango

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENEC CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

logarítmico). El análisis de supervivencia general demostró beneficios significativos del tratamiento con R-FC por sobre la quimioterapia con FC sola ($p=0,0319$, prueba de rango logarítmico) (Tabla 8a). El beneficio en cuanto a la PFS fue observado de manera coherente en la mayoría de los subgrupos de pacientes analizados, según el riesgo de enfermedad en el período inicial (es decir, estadios de Binet A-C) (Tabla 8b).

Tabla 8a Tratamiento de Primera Línea para la Leucemia Linfocítica Crónica
Resumen de los resultados de eficacia para el rituximab más FC frente a FC solo:
Tiempo de Observación mediano de 48,1 Meses

Parámetro de Eficacia	Estimación de Kaplan-Meier de tiempo mediano hasta el evento (meses)			Reducción de riesgo
	FC (n=409)	R-FC (n=408)	Rango logarítmico Valor p	
Supervivencia libre de progresión (PFS)	32,8	55,3	<0,0001	45%
Supervivencia general	NR	NR	0,0319	27%
Supervivencia sin eventos	31,3	51,8	<0,0001	44%
Tasa de respuesta (CR, nPR o PR)	72,6%	85,8%	<0,0001	n.a.
Tasas de CR	16,9%	36,0%	<0,0001	n.a.
Duración de la respuesta*	36,2	57,3	<0,0001	44%
Supervivencia libre de enfermedad (DFS)**	48,9	60,3	0,0520	31%
Momento para un nuevo tratamiento	47,2	69,7	<0,0001	42%

Tasa de respuesta y tasas de CR analizadas mediante la prueba de Chi-cuadrado. NR: no logrado; n.a.: no aplicable.

*: solo aplicable a pacientes que lograron una CR, nPR, PR.

** : solo aplicable a pacientes que lograron una CR.

Tabla 8b Tratamiento de Primera Línea para la Leucemia Linfocítica Crónica
Cociente de riesgos instantáneos de la supervivencia libre de progresión de acuerdo con el estadio de Binet (IDT): tiempo de observación mediano de 48,1 meses

Supervivencia libre de progresión (PFS)	Cantidad de pacientes		Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	Valor p (Prueba de Wald, no ajustada)
	FC	R-FC		
Estadio de Binet A	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Estadio de Binet B	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0,0001
Estadio de Binet C	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

IC: Intervalo de Confianza.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENEC CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

En el estudio de recaída/resistencia al tratamiento, la supervivencia libre de progresión mediana (criterio primario de valoración) fue de 30,6 meses en el grupo con R-FC y 20,6 meses en el grupo con FC ($p=0,0002$, prueba de rango logarítmico). El beneficio en cuanto a la PFS se observó en casi todos los subgrupos de pacientes analizados de acuerdo con el riesgo de enfermedad en el período inicial. Una leve, pero significativa mejora en la supervivencia general se informó en el grupo con R-FC comparado con el grupo con FC.

Tabla 9 Tratamiento para la leucemia linfocítica crónica con Recaída/Resistente al tratamiento: Resumen de los Resultados de Eficacia para el Rituximab Más FC Frente a FC solo (Tiempo de observación Mediano de 25,3 Meses)

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

Tasa de respuesta y tasas de CR analizadas mediante la prueba de Chi-cuadrado.

*: solo aplicable a pacientes que lograron una CR, nPR, PR; NR: no logrado; n.a.: no aplicable.

** : solo aplicable a pacientes que lograron una CR.

Los resultados de otros estudios de apoyo que administraron el rituximab en combinación con otros regímenes de quimioterapia (como CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustina y cladribina) para el tratamiento de pacientes con LLC con recaída/resistente al tratamiento y/o no tratados previamente han demostrado también altas tasas de respuesta en general con beneficios en cuanto a las tasas de PFS, a pesar de la toxicidad moderadamente mayor (especialmente la mielotoxicidad). Estos estudios respaldan la administración del rituximab con cualquier quimioterapia.

Los datos en aproximadamente 180 pacientes tratados previamente con el rituximab han demostrado beneficios clínicos (incluida la CR) y son favorables para repetir el tratamiento con el rituximab.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Experiencia clínica en la artritis reumatoide

Se demostró la eficacia y seguridad del rituximab para mitigar los síntomas y signos de artritis reumatoide en pacientes con una respuesta inapropiada a los inhibidores del TNF en un ensayo multicéntrico doble ciego controlado aleatorizado fundamental (ensayo 1).

En el ensayo 1 se evaluaron a 517 pacientes que habían experimentado una respuesta inadecuada o intolerancia a una o más terapias con inhibidores del TNF. Los pacientes aptos padecían artritis reumatoide activa, diagnosticados, según los criterios de la American College of Rheumatology (ACR). El rituximab se administró en dos perfusiones intravenosas separadas por un intervalo de 15 días. Los pacientes recibieron perfusiones intravenosas de 2x1000 mg del rituximab o placebo junto con el MTX. Todos los pacientes recibieron prednisona vía oral de 60 mg concomitante en los días 2 a 7 y 30 mg en los días 8 a 14 después de la primera perfusión. El criterio primario de valoración fue la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20 en la semana 24. Los pacientes fueron monitoreados más allá de la semana 24 para criterios de valoración a largo plazo, incluida la evaluación radiográfica a las 56 semanas y a las 104 semanas. Durante este tiempo, el 81% de los pacientes del grupo con placebo original recibió el rituximab entre las semanas 24 y 56, de acuerdo con un protocolo de estudio de extensión abierto.

Los ensayos del rituximab en pacientes con artritis temprana (pacientes sin tratamiento con el metotrexato previo y pacientes con una respuesta inadecuada al metotrexato, pero aún no tratados con los inhibidores del TNF alfa) han cumplido los criterios primarios de evaluación. El rituximab no es indicado para estos pacientes, ya que los datos de seguridad sobre el tratamiento con el rituximab a largo plazo son insuficientes, en especial con respecto al riesgo de padecer neoplasias y leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Resultados de la Actividad de la enfermedad

El rituximab en combinación con el metotrexato aumentó considerablemente la proporción de los pacientes que lograron al menos un 20% de mejoría en el puntaje ACR comparado con pacientes tratados con metotrexato solamente (Tabla 10). En todos los estudios de desarrollo, el beneficio del tratamiento fue similar en los pacientes independiente de la edad, el sexo, el área de superficie corporal, la raza, la cantidad de tratamientos previos o el estado de la enfermedad.

Se observó también una mejora de importancia estadística y clínicamente significativa en todos los componentes individuales de la respuesta ACR (recuento de articulaciones sensibles al tacto e inflamadas, evaluación global por parte del médico y del paciente, puntaje del índice de discapacidad (HAQ), evaluación del dolor y proteínas C reactivas (mg/dL).

Tabla 10 Resultados de Respuesta Clínica en el Criterio Primario de Valoración en el Ensayo 1 (Población con IDT)

	Resultado†	Placebo + MTX	Rituximab + MTX (2×1000 mg)
Ensayo 1		(n=201)	(n=298)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

	ACR20	36 (18%)	153 (51%)*
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)*
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)*
	Respuesta de la EULAR (buena/moderada)	44 (22%)	193 (65%)*
	Cambio medio en la DAS	-0,34	-1,83*

† Resultado a las 24 semanas.

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

Los pacientes tratados con el rituximab en combinación con el metotrexato tuvieron una disminución significativamente mayor en el puntaje de la actividad de la enfermedad (DAS28) que los pacientes tratados con el metotrexato solamente (Tabla 10). Asimismo, una respuesta buena a moderada de la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) fue lograda por una cantidad significativamente mayor de pacientes tratados con rituximab tratados con el rituximab y el metotrexato en comparación con pacientes tratados con el metotrexato solamente (Tabla 10).

Respuesta Radiográfica

El daño estructural de las articulaciones fue evaluado con radiografías y planteado como cambio en el Puntaje Total de Sharp modificado (mTSS) y sus componentes, el puntaje de erosión y del estrechamiento del espacio articular.

En el Ensayo 1, efectuado en pacientes con respuestas inadecuadas o intolerancia a una o más terapias anti-TNF, que recibían rituximab combinado con metotrexato se demostró una progresión radiográfica significativamente menor que en los pacientes que originalmente recibieron solamente metotrexato en 56 semanas. De los pacientes que originalmente recibieron solo metotrexato, el 81% recibió rituximab ya sea como rescate entre las semanas 16 a 24 o en el ensayo de extensión antes de la semana 56. Una proporción mayor de pacientes que recibieron el tratamiento original de rituximab/MTX tampoco presentaron progresión erosiva durante 56 semanas (Tabla 11).

Tabla 11 Resultados Radiográficos a 1 Año (Población con mITT)

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

150 pacientes aleatorizados originalmente al placebo + MTX en el ensayo 1 recibieron al menos un ciclo de RTX + MTX durante un año

* p <0,05; ** p <0,001. Abreviaturas: NS: no significativo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENEC CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

La inhibición de la tasa de daño articular progresivo también fue observada a largo plazo. Análisis radiográficos a los 2 años en el ensayo 1 demostraron una progresión significativamente reducida del daño estructural articular en pacientes que recibieron rituximab en combinación con metotrexato en comparación con metotrexato solo, así como una proporción significativamente mayor de pacientes sin progresión en daños articulares durante un período de dos años.

Función Física y Resultados de Calidad de Vida

Se observaron reducciones significativas en el índice de discapacidad (HAQ-DI) y los puntajes de fatiga (FACIT-Fatiga) en pacientes tratados con rituximab en comparación con pacientes tratados con metotrexato solo. Las proporciones de pacientes tratados con rituximab que muestran una diferencia mínima clínicamente importante (MCID) en HAQ-DI (Definido como una disminución del puntaje total individual $>0,22$) también resultó ser más alta que la de los pacientes que recibieron metotrexato solo (Tabla 12).

También se demostró un progreso significativo en la calidad de vida relacionada con la salud con grandes avances en los puntajes de salud física (PHS) y salud mental (MHS) del SF-36. Adicionalmente, una proporción significativamente más alta de pacientes logró una MCID en estos puntajes (Tabla 12).

Tabla 12 Resultados de la Función Física y Calidad de Vida en la Semana 24 del Ensayo 1

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

[†]Resultado a las 24 semanas

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

MCID HAQ-DI $\geq 0,22$; MCID SF-36 PHS $> 5,42$; MCID SF-36 MHS $> 6,33$.

Eficacia en Pacientes Seropositivos (FR y/o Anti-CCP) de Autoanticuerpo

Los pacientes seropositivos de Factor Reumatoide (FR) y/o anti-Péptido cíclico citrulinado (anti-CCP) que fueron tratados con rituximab en combinación con metotrexato presentaron una respuesta mejorada en comparación con los pacientes negativos de ambos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENEC CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

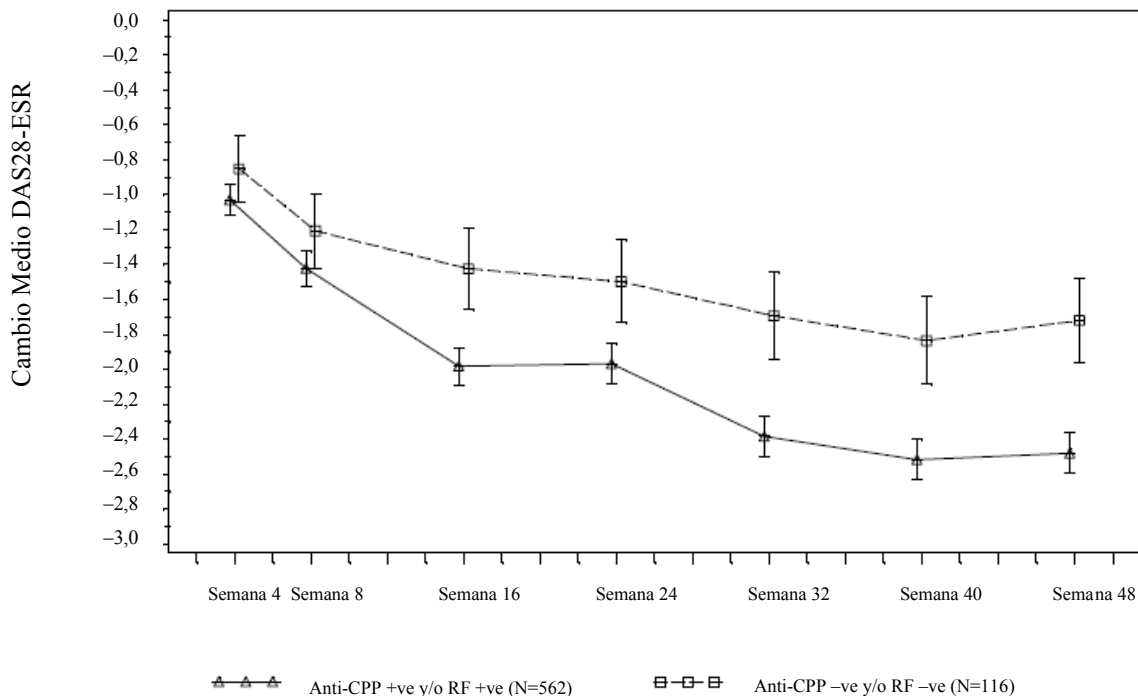
Los resultados de eficacia en los pacientes tratados con rituximab fueron analizados sobre la base de un estado de autoanticuerpos antes de comenzar el tratamiento. En la semana 24, los pacientes seropositivos de FR y/o anti-CCP en el período inicial mostraron un aumento significativo de probabilidades de lograr respuestas ACR20 y 50, en comparación con pacientes seronegativos ($p=0,0312$ y $p=0,0096$) (Tabla 13). Estos hallazgos se replicaron en la Semana 48, donde también la seropositividad de autoanticuerpos aumentó significativamente la probabilidad de lograr ACR70. En la Semana 48 los pacientes seropositivos fueron de 2 a 3 veces más propensos a lograr respuestas ACR en comparación con los pacientes seronegativos. Los pacientes Seropositivos también tuvieron una disminución significativamente mayor de DAS28-ESR, en comparación con los pacientes seronegativos (Figura 1).

Tabla 13 Resumen de la Eficacia por Estado de los Autoanticuerpos en el Período Inicial

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

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

Figura 1: Cambio del Valor Inicial de DAS28-ESR por Valor Inicial del Estado de Autoanticuerpos

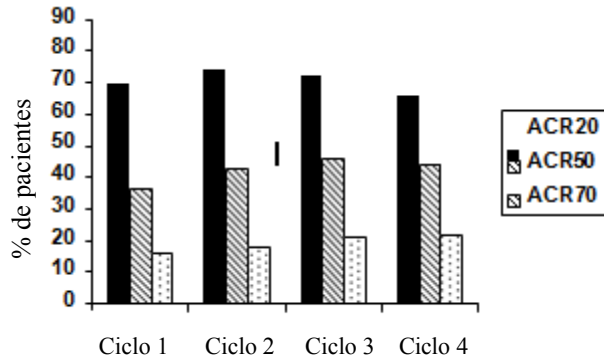


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENEC CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Eficacia a Largo Plazo con Terapia de Varios Ciclos

El tratamiento con rituximab en combinación con metotrexato aplicado en varios ciclos produjo mejoramientos sostenidos en los síntomas y signos clínicos de la RA, tal como lo indican las respuestas ACR, DAS28-ESR y EULAR, las cuales fueron evidentes en todas las poblaciones de pacientes estudiadas (Figura 2). Se observó el mejoramiento sostenido en la función física como lo indica el puntaje HAQ-DI y la proporción de pacientes que alcanzó un MCID en HAQ-DI.

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



Hallazgos de laboratorio clínico

Un total de 392/3095 pacientes (12,7%) con artritis reumatoide dieron resultados positivos de ADA en estudios clínicos luego de terapias con rituximab. La aparición de ADA no se asoció al deterioro clínico ni con un riesgo elevado de reacciones a perfusiones subsiguientes en la mayoría de los pacientes. La presencia de ADA puede estar asociada con el agravamiento de la perfusión o reacciones alérgicas luego de la segunda perfusión de cursos subsiguientes.

Experiencia clínica en granulomatosis con poliangeitis (granulomatosis de Wegener) y poliangeitis microscópica

Inducción de la remisión

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

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir ciclofosfamida por vía oral diariamente (2 mg/kg/día) durante 3-6 meses o rituximab (375 mg/m²) una vez por 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

intravenoso (IV) (u otra dosis equivalente de glucocorticoides) por día, de 1 a 3 días, seguida de prednisona por vía oral (1 mg/kg/día, sin exceder 80 mg/día). La disminución gradual 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, definida como el Índice de actividad de vasculitis de Birmingham para la granulomatosis de Wegener (BVAS/WG) de 0, y sin tratamiento con glucocorticoides. El margen preespecificado de no inferioridad fue del 20 %. El ensayo demostró la ausencia de inferioridad de rituximab frente a ciclofosfamida para la remisión completa a los 6 meses (Tabla 16).

Se observó eficacia tanto en pacientes con enfermedad recién diagnosticada como en pacientes con una enfermedad recurrente (Tabla 17).

Tabla 16 Porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión completa a los 6 meses (población por intención de tratar*)

	Rituximab (n = 99)	Ciclofosfamida (n = 98)	Tratamiento diferente a (Rituximab- Ciclofosfamida)
Tasa	63,6 %	53,1 %	10,6 % IC del 95,1 % ^b (?3,2 %, 24,3 %) ^a
<ul style="list-style-type: none"> • IC = intervalo de confianza. • * Imputación del peor caso <p>^a La no inferioridad se demostró ya que el límite inferior (- 3,2%) fue superior al margen de no inferioridad predeterminado (- 20%).</p> <p>^b El intervalo de confianza del 95,1 % refleja un alfa adicional de 0,001 para tener en cuenta un análisis intermedio de eficacia.</p>			

Tabla 17 Remisión completa a los 6 meses por estado de enfermedad

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

La imputación del peor caso se aplica a los pacientes con datos incompletos

Remisión completa a los 12 y 18 meses.

En el grupo de rituximab, el 48% de los pacientes lograron la remisión completa (RC) a los 12 meses, y el 39% de los pacientes lograron una remisión completa 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

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.

Análisis de laboratorio

Un total de 23/99 (23 %) pacientes tratados con rituximab del ensayo de inducción de la remisión dieron positivo para ADA a los 18 meses. Ninguno de los 99 pacientes tratados con rituximab fue positivo para ADA en el cribado. No hubo un impacto negativo aparente de la presencia de ADA en la seguridad o la eficacia en el ensayo de inducción de la remisión.

Tratamiento de mantenimiento

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

La terapia de inducción de remisión incluyó prednisona IV, administrada según el criterio del investigador, precedida en algunos pacientes por metilprednisolona y ciclofosfamida hasta que se logró la remisión después de 4 a 6 meses. En ese momento, y dentro de un máximo de 1 mes después de la última administración de ciclofosfamida, los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir rituximab (dos perfusiones IV de 500 mg separadas por dos semanas (en el Día 1 y Día 15) seguidas de 500 mg IV cada 6 meses durante 18 meses) o azatioprina (administrada por vía oral a una dosis de 2 mg/kg/día durante 12 meses, luego 1.5 mg/kg/día durante 6 meses y finalmente 1 mg/kg/día durante 4 meses (interrupción del tratamiento después de estos 22 meses)). El tratamiento con prednisona se redujo y luego se mantuvo en una dosis baja (aproximadamente 5 mg por día) durante al menos 18 meses después de la aleatorización. La disminución de la dosis de prednisona y la decisión de suspender el tratamiento con prednisona después del mes 18 se dejaron a decisión del investigador.

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

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

Resultados

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

Figura 3 Incidencia acumulada en el tiempo de la primera recidiva grave

Número de sujetos que sufrieron una recidiva grave															
Azatioprina	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rituximab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Número de sujetos en riesgo															
Azatioprina	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rituximab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Nota: Los pacientes fueron censurados en el mes 28 si no sufrieron ningún acontecimiento.

Análisis de laboratorio

Un total de 6/34 (18 %) de los pacientes tratados con rituximab del ensayo clínico de terapia de mantenimiento desarrollaron ADA. No hubo un impacto negativo aparente de la presencia de ADA en la seguridad o la eficacia en el ensayo clínico de terapia de mantenimiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Linfoma no hodgkiniano

Basándose en un análisis de población farmacocinética, 298 pacientes con LNH que recibieron una o varias perfusiones de rituximab como un agente único o en combinación con terapia con CHOP (donde se aplicaron dosis de rituximab desde 100 mg/m² a 500 mg/m²), las estimaciones de la población típica de depuración no específica (CL₁), depuración específica (CL₂) probablemente con la contribución de células-B o la carga tumoral, y el volumen de distribución del compartimento central (V₁) fueron 0,14 L/día, 0,59 L/día, y 2,7 L, respectivamente. La mediana terminal de la vida media de eliminación estimada de rituximab fue de 22 días (rango de 6,1 a 52 días). La cantidad del valor inicial de las células CD19-positivas y el tamaño de lesiones tumorales mensurables contribuyó a algunas de las variabilidades en CL₂ de rituximab en los datos de 161 pacientes que recibieron dosis de 375 mg/m² de perfusión intravenosa durante 4 semanas. Los pacientes con cantidad de células CD19-positivas más alta o lesiones tumorales presentaron un CL₂ más alto. Sin embargo, un gran componente de variabilidad entre individuos se mantuvo para CL₂ luego de la corrección del recuento de células CD19-positivas y el tamaño de la lesión tumoral. V₁ variaba por área de superficie corporal (BSA) y terapia con CHOP. Esta variabilidad de V₁ (27,1% y 19,0%) aportadas por el rango de BSA (1,53 m² a 2,32 m²) y la terapia con CHOP concurrente, respectivamente, era relativamente pequeña. La edad, el sexo y la valoración funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) no tuvieron efecto en la farmacocinética del rituximab. Este análisis señala que no se espera que un ajuste de la dosis de rituximab, con cualquiera de las covariables examinadas, produzca una reducción significativa en su variabilidad farmacocinética.

El rituximab administrado como una perfusión intravenosa en dosis de 375 mg/m² en intervalos semanales por 4 dosis a 203 pacientes con LNH no tratados previamente con rituximab, rindió una media de C_{máx}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

luego de la cuarta perfusión de 486 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (rango de 77,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ a 996,6 $\mu\text{g}/\text{mL}$). El rituximab fue detectable en el suero de los pacientes de 3 a 6 meses después de la finalización del último tratamiento.

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

El perfil farmacocinético de rituximab, cuando se administra en 6 perfusiones de 375 mg/m^2 en combinación con 6 ciclos de quimioterapia con CHOP fue similar al observado con rituximab por sí solo.

Leucemia linfocítica crónica

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

Artritis reumatoide

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

Basándose en el análisis de datos de la farmacocinética poblacional de los pacientes de AR de 2005 que recibieron rituximab, la depuración estimada de rituximab era de 0,335 L/día; el volumen de distribución era de 3,1 L y la media de la vida media de eliminación terminal era de 18,0 días (rango de 5,17 a 77,5 días). La edad, el peso y el sexo no tuvieron efectos en la farmacocinética de rituximab en pacientes con AR⁶.

No se dispone de datos farmacocinéticos sobre pacientes con deterioro renal o hepático.

La farmacocinética del rituximab fue evaluada después de dos dosis intravenosas (I.V.) de 500 mg y 1000 mg en los días 1 y 15 en cuatro estudios. En todos estos estudios, la farmacocinética del rituximab fue proporcional a la dosis en el rango de dosis limitado que se estudió. La media de la $C_{\text{máx}}$ de suero de rituximab luego de la primera perfusión osciló desde 157 $\mu\text{g}/\text{mL}$ a 171 $\mu\text{g}/\text{mL}$ por dosis de 2×500 mg y de 298 $\mu\text{g}/\text{mL}$ a 341 $\mu\text{g}/\text{mL}$ por dosis de 2×1000 mg. Después de la segunda perfusión, la media de la $C_{\text{máx}}$ osciló desde 183 $\mu\text{g}/\text{mL}$ a 198 $\mu\text{g}/\text{mL}$ por dosis de 2×500 mg y de 355 $\mu\text{g}/\text{mL}$ a 404 $\mu\text{g}/\text{mL}$ por dosis de 2×1000 mg. La media de la vida media de eliminación terminal osciló desde 15 a 16 días en el grupo con dosis de 2×500 mg y de 17 a 21 días en el grupo con dosis de 2×1000 mg. La media de la $C_{\text{máx}}$

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

aumentó de un 16% a un 19% después de la segunda perfusión en comparación con la primera perfusión de ambas dosis.

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

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

Pediátrica

La farmacocinética de rituximab no se ha estudiado en niños ni adolescentes⁶.

Antecedentes Hepáticos/Renales

No se efectuaron estudios formales para examinar los efectos del deterioro hepático ni renal sobre la farmacocinética de rituximab⁶.

Estudios comparativos farmacocinéticos de Ruxience

La similitud farmacocinética de Ruxience y rituximab se evaluó en 198 sujetos con artritis reumatoide (AR) en un estudio de tres grupos, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos (1:1:1) y de dosis única (B3281001) en donde se comparó Ruxience, MabThera y Rituxan luego de una perfusión intravenosa de una dosis única de 1000 mg en el día 1 y el día 15²².

Los 3 medicamentos del estudio (Ruxience, MabThera, y Rituxan) presentaron un perfil farmacocinético (PK) similar. Los IC del 90% para los cocientes prueba en función de la referencia de $C_{m\acute{a}x}$, ABC_t , y ABC_{inf} se mantuvieron dentro de los límites de aceptación preespecificados de 80,00% a 125,00% para las comparaciones de Ruxience con MabThera y Rituxan y las de MabThera con Rituxan. Los cocientes prueba en función de la referencia (IC del 90% de los cocientes) de las medias geométricas ajustadas de $C_{m\acute{a}x}$, ABC_t , y ABC_{inf} fueron 105,67% (96,91%; 115,21%), 103,36% (92,81%; 115,12%) y 104,19% (92,75%; 117,06%), respectivamente, para la comparación de Ruxience con MabThera; y 106,62% (97,65%; 116,41%), 101,33% (90,82%; 113,04%) y 100,45% (89,20%; 113,11%), respectivamente, para la comparación de Ruxience con Rituxan. Los cocientes prueba-referencia (IC del 90% de los cocientes) de las medias geométricas ajustadas de $C_{m\acute{a}x}$, ABC_t , y ABC_{inf} fueron 100,90% (92,38%; 110,20%), 98,03%

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

(87,83%; 109,40%) y 96,40% (85,57%; 108,60%), respectivamente, para la comparación MabThera con Rituxan. En general, el estudio demuestra la similitud de la PK de Ruxience con MabThera y con Rituxan, y de MabThera con Rituxan²³.

En el estudio de extensión B3281004 para sujetos con AR activa que habían participado por al menos 16 semanas en el estudio B3281001 y no habían recibido tratamiento intermedio (es decir, en el período cuando el sujeto completó su participación en el estudio B3281001 y buscó inscribirse en el estudio B3281004) con agentes en investigación u otros medicamentos biológicos (como MabThera y Rituxan), a todos los sujetos se les ofrecieron hasta 3 ciclos (6 dosis) del tratamiento del estudio. Un ciclo se definió como 2 perfusiones I.V. (1000 mg/500 mL) del tratamiento del estudio administradas en los días 1 y 15 de un ciclo de 24 semanas (± 8 semana)²⁴. Los datos de concentración sérica media de Ruxience y MabThera indican concentraciones séricas similares de rituximab entre los cinco grupos de tratamiento, lo que respalda la similitud PK que se observó en el estudio B3281001 de similitud PK²⁵.

En el estudio comparativo clínico B3281006 en pacientes con linfoma folicular de baja carga CD20-positivo, posterior a las 4 perfusiones semanales de Ruxience o MabThera administradas en 375 mg/m² por área de superficie corporal (con una dosis máxima de 1125 mg)¹⁰, la información sobre la media de concentración sérica de Ruxience y MabThera indicó concentraciones séricas similares de rituximab entre los dos grupos de tratamiento²⁶.

5.3 Datos de seguridad preclínica

Rituximab ha mostrado ser sumamente específico al antígeno CD20 en células-B. Los estudios de toxicidad en monos cynomolgus no han mostrado otros efectos más que el esperado agotamiento farmacológico de células-B en sangre periférica y en el tejido linfoide.

Se han realizado estudios de la toxicidad del desarrollo en monos cynomolgus con dosis de hasta 100 mg/kg (tratamiento en los días 20 a 50 de gestación) y no han revelado evidencia de toxicidad para el feto por rituximab. Sin embargo, se observó el agotamiento farmacológico de las células-B dependiente de la dosis en los órganos linfoides de los fetos, el cual persistió después del nacimiento y se acompañó por una disminución en los niveles de IgG en los animales recién nacidos afectados. El recuento de células-B volvió a la normalidad en estos animales a los 6 meses de nacidos y no comprometió la reacción a la inmunización.

No se han realizado pruebas estándar para investigar la mutagenicidad debido a que dichas pruebas no son relevantes para esta molécula. No se ha realizado ningún estudio en animales a largo plazo para establecer el potencial carcinogénico del rituximab.

No se han realizado estudios específicos para determinar los efectos de rituximab en la fertilidad. En estudios de toxicidad generales en monos cynomolgus, no se observaron efectos nocivos en órganos reproductores masculinos ni femeninos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

~~L-histidina, L-histidina monohidrato de clorhidrato, Edetato disódico dihidrato, Polisorbato 80, Sacarosa, Agua para inyectables.~~ **(Incluir listado cualitativo de excipientes según lo autorizado en el registro sanitario)**

6.2 Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre Ruxience y bolsas de cloruro de polivinilo ni de polietileno o conjuntos de perfusión⁵.

6.3 Período de eficacia

X Meses *según lo aprobado en el registro sanitario*

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Mantenga refrigerado (2 °C a 8 °C)²⁷. Mantenga el envase en la caja exterior para proteger de la luz.

No congelar.

Medicamento diluido

- Después de la dilución aséptica en una solución de cloruro de sodio.
La solución preparada para la perfusión de Ruxience en cloruro de sodio al 0,9% es física y químicamente estable por 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C y durante otras 24 horas más a una temperatura ≤ 30 °C.⁵
- Después de la dilución aséptica en una solución de Dextrosa
La solución preparada para la perfusión de Ruxience en Dextrosa 5% es física y químicamente estable por 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C y durante otras 24 horas más una temperatura ≤ 30 °C.⁵

Desde un punto de vista microbiológico, la solución para perfusión preparada debería usarse inmediatamente. Si no se administra inmediatamente, los tiempos de almacenamiento durante la administración y las condiciones de almacenamiento previos a la administración son responsabilidad del usuario y, generalmente, no deberían exceder las 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de Vidrio Tipo I x ~~1~~ **X** vial.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

6.6 Precauciones especiales de desecho y otras manipulaciones

Ruxience se presenta en viales estériles de un solo uso, apirógenos y sin preservantes¹.

Retire asépticamente la cantidad necesaria de Ruxience y diluya una concentración calculada de 1 mg/mL a 4 mg/mL de rituximab en una bolsa de perfusión que contenga una solución inyectable de 9 mg/mL (0,9%) de cloruro de sodio apirógeno y estéril o de Dextrosa al 5% en agua. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa y evite formar espuma. Se debe tener precaución para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. Ya que el medicamento no contiene ningún preservante antimicrobiano o agentes bacteriostáticos, se deben observar técnicas asépticas. Antes de la administración, debe realizarse una inspección visual de los medicamentos parenterales en busca de material particulado y decoloración.

Cualquier medicamento que no se utilice o material de desecho se debe eliminar de acuerdo con las normas locales.

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDSv2.0

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Teléfono: 2-22412035

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXIENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

7 Referencias

1. Modulo 3, Sección 3.2.P.1 Descripción y Composición del Medicamento
2. Módulo 3, Sección 3.2.S.1.1 Nomenclatura
3. Módulo 3, Sección 3.2.S.1.2 Estructura
4. Modulo 3, Sección 3.2.S.2.2 Resumen del Proceso de Fabricación
5. Módulo 3, Sección 3.2.P.2.6 Compatibilidad
6. Rituxan USPI versión 4/2018
7. Modulo 2.7.4 Resumen de Seguridad Clínica, Sección Conclusiones Generales - Resumen de Seguridad Clínica
8. Módulo 2.7.2 Resumen de los Estudios de Farmacología Clínica, Sección 2.7.2.2.1. Estudio B3281001
9. Módulo 2.7.2 Resumen de los Estudios de Farmacología Clínica, Sección 2.7.2.2.3. Estudio B3281004
10. Módulo 2.7.2 Resumen de los Estudios de Farmacología Clínica, Sección 2.7.2.1.4.3 Estudio B3281006
11. Módulo 2.7.2 Resumen de los Estudios de Farmacología Clínica, Sección 2.7.2.2.4. Estudio B3281006
12. Modulo 2.7.3 Resumen de Eficacia Clínica, Sección 2.7.3.1.2, Tabla 1, Sección 2.7.3.1.2.1.1, Sección 2.7.3.1.2.1.2.1 y Sección 2.7.3.1.2.1.2.2
13. Módulo 2.7.3 Resumen de Eficacia Clínica, Sección 2.7.3.1.2, Tabla 1
14. Módulo 2.7.3 Resumen de Eficacia Clínica, Sección 2.7.3.1.2.2.1
15. Módulo 2.7.3 Resumen de Eficacia Clínica, Sección 2.7.3.1.2.1.1
16. Módulo 2.7.3 Resumen de Eficacia Clínica, Sección 2.7.3.2.1.3., Tabla 6
17. Módulo 2.7.3 Resumen de Eficacia Clínica, Sección 2.7.3.2.1.4
18. Modulo 2,7,3 Resumen de Eficacia Clínica, Sección Conclusiones para el Módulo 2.7.3 Resumen de Eficacia Clínica
19. Módulo 2.7.3 Resumen de Eficacia Clínica, Sección 2.7.3.1.2.1.2 y Sección 2.7.3.1.2.1.2.1
20. Módulo 2.7.3 Resumen de Eficacia Clínica, Sección 2.7.3.1.2.1.2; Sección 2.7.3.1.2.1.2.2 y Sección 2.7.3.1.2.2.3
21. Módulo 2.7.3 Resumen de Eficacia Clínica, Sección 2.7.3.1.2.4.3.2 y Sección 2.7.3.1.2.4.3.3

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RUXI ENCE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 500mg/50mL

22. Módulo 2.7.2 Resumen de los Estudios de Farmacología Clínica, Sección 2.7.2.1.4.1.
Estudio B3281001
23. Módulo 2.7.2 Resumen de los Estudios de Farmacología Clínica, Sección 2.7.2.2.1 y Tabla 3.
Estudio B3281001 PK
24. Módulo 2.7.2 Resumen de los Estudios de Farmacología Clínica, Sección 2.7.2.1.4.2.
Estudio B3281004
25. Módulo 2.7.2 Resumen de los Estudios de Farmacología Clínica, Sección 2.7.2.2.3.
Estudio B3281004 PK
26. Módulo 2.7.2 Resumen de los Estudios de Farmacología Clínica, Sección 2.7.2.2.4.
Estudio B3281006 PK
27. Modulo 3, Sección 3.2.P.8.1 Resumen y Conclusión de Estabilidad