

Introducción a

INJECTION
Ruxience[®]
rituximab-pvvr



INFORMACIÓN SELECTA DE SEGURIDAD

RUXIENCE puede causar eventos adversos graves que pueden provocar la muerte, incluidos:

- **Reacciones relacionadas con la infusión:** Las reacciones relacionadas con la infusión son efectos secundarios muy frecuentes del tratamiento con RUXIENCE. Pueden producirse reacciones graves relacionadas con la infusión durante la infusión o en las 24 horas posteriores a la infusión de RUXIENCE. Su proveedor de atención médica debe administrarle medicamentos antes de la infusión de RUXIENCE para reducir las probabilidades de que sufra una reacción grave relacionada con la infusión

Informe a su proveedor de atención médica o busque ayuda médica de inmediato si experimenta alguno de estos síntomas durante una infusión de RUXIENCE o después de esta:

- Urticaria (ronchas rojas con picazón) o erupción cutánea
- Picazón
- Hinchazón de los labios, la lengua, la garganta o la cara
- Tos repentina
- Disnea, dificultad para respirar o sibilancias
- Debilidad
- Mareo o presíncope
- Palpitaciones (sensación de aleteo o aceleración del corazón)
- Dolor torácico

Consulte la *Información de seguridad importante* y las *Indicaciones* en las páginas 8 y 9, y la [Información de prescripción completa, incluido el RECUADRO DE ADVERTENCIAS](#) y la [Guía del medicamento](#), en las páginas 11-26.



¿Qué es RUXIENCE?

RUXIENCE (rituximab-pvvr) es un biosimilar* de Rituxan[®] (rituximab) aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA).

RUXIENCE está aprobado por la FDA para ayudar a tratar a adultos con:



Linfoma no hodgkiniano (LNH)

solo o en combinación con otros medicamentos quimioterapéuticos



Leucemia linfocítica crónica (LLC)

con los medicamentos quimioterapéuticos, fludarabina y ciclofosfamida



Artritis reumatoide (AR)

con otro medicamento de venta con receta llamado metotrexato, para reducir los signos y síntomas de la AR activa de moderada a grave, después del tratamiento con al menos otro medicamento llamado antagonista del factor de necrosis tumoral (FNT) que no haya funcionado lo suficientemente bien



Granulomatosis con poliangitis (GPA) (Granulomatosis de Wegener) y poliangitis microscópica (PAM) con glucocorticoides

*Biosimilar significa que el medicamento biológico está aprobado en función de los datos que demuestran que es muy parecido a un medicamento biológico aprobado por la FDA, conocido como medicamento de referencia, y que no hay diferencias clínicamente significativas entre el biosimilar y el medicamento de referencia.

INFORMACIÓN SELECTA DE SEGURIDAD

- **Reacciones graves de la piel y la boca:** Informe a su proveedor de atención médica o busque ayuda médica de inmediato si experimenta alguno de estos síntomas en cualquier momento durante su tratamiento con RUXIENCE:
 - Llagas o úlceras dolorosas en la piel, los labios o la boca
 - Ampollas
 - Descamación de la piel
 - Erupción cutánea
 - Pústulas

Consulte la **Información de seguridad importante y las Indicaciones en las páginas 8 y 9**, y la **Información de prescripción completa, incluido el RECUADRO DE ADVERTENCIAS y la Guía del medicamento, en las páginas 11-26.**

¿Qué son los biosimilares?

Los biosimilares son medicamentos muy parecidos a los medicamentos biológicos originales. Aunque es imposible producir una copia idéntica de un medicamento biológico, se debe demostrar que un biosimilar no muestra diferencias clínicamente significativas con respecto a un medicamento de referencia.

¿Tienen los biosimilares los mismos efectos secundarios y el mismo perfil de seguridad que los medicamentos de referencia?

Se debe demostrar que los biosimilares no tienen diferencias clínicamente significativas con respecto a sus medicamentos de referencia en términos de la seguridad y la eficacia. Se espera que funcionen de la misma forma que los medicamentos originales.

¿Durante cuánto tiempo han estado disponibles los biosimilares?

El primer biosimilar fue aprobado en Estados Unidos en 2015.

¿Cómo recibirá RUXIENCE?

RUXIENCE se administra mediante infusión a través de una aguja colocada en una vena, en el brazo. Hable con su proveedor de atención médica sobre cómo recibirá RUXIENCE.

Su proveedor de atención médica puede recetarle medicamentos antes de cada infusión de RUXIENCE para reducir los efectos secundarios de la infusión, como la fiebre y los escalofríos.

Su proveedor de atención médica debe realizarle análisis de sangre con regularidad para comprobar si hay efectos secundarios de RUXIENCE.

Antes de cada tratamiento con RUXIENCE, su proveedor de atención médica o el personal de enfermería le harán preguntas sobre su salud general. Informe a su proveedor de atención médica o al personal de enfermería sobre cualquier síntoma nuevo.

INFORMACIÓN SELECTA DE SEGURIDAD

- **Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB):** Antes de recibir su tratamiento con RUXIENCE, su proveedor de atención médica le hará análisis de sangre para comprobar si presenta infección por el VHB. Si ha tenido hepatitis B o es portador del virus de la hepatitis B, recibir RUXIENCE podría hacer que el virus se convirtiera de nuevo en una infección activa. La reactivación de la hepatitis B puede causar problemas hepáticos graves, incluida la insuficiencia hepática y la muerte. No debe recibir RUXIENCE si tiene enfermedad hepática activa causada por el virus de la hepatitis B. Su proveedor de atención médica lo monitoreará para detectar infección por el virus de la hepatitis B mientras recibe RUXIENCE y varios meses después de que finalice la administración

Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si empeora el cansancio, o si nota que la piel o la parte blanca de los ojos se torna amarillenta durante el tratamiento con RUXIENCE.



¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre RUXIENCE?

RUXIENCE puede causar eventos adversos graves que pueden provocar la muerte, incluidos:



Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones relacionadas con la infusión son efectos secundarios muy frecuentes del tratamiento con RUXIENCE. Pueden producirse reacciones graves relacionadas con la infusión durante la infusión o en las 24 horas posteriores a la infusión de RUXIENCE. Su proveedor de atención médica debe administrarles medicamentos antes de la infusión de RUXIENCE para reducir las probabilidades de que sufra una reacción grave relacionada con la infusión.

Informe a su proveedor de atención médica o busque ayuda médica de inmediato si experimenta alguno de estos síntomas durante una infusión de RUXIENCE o después de esta:

- o urticaria (ronchas rojas con picazón) o erupción cutánea
- o picazón
- o hinchazón de los labios, la lengua, la garganta o la cara
- o tos repentina
- o disnea, dificultad para respirar o sibilancias
- o debilidad
- o mareo o presíncope
- o palpitaciones (sensación de aleteo o aceleración del corazón)
- o dolor torácico



Reacciones graves de la piel y la boca

Informe a su proveedor de atención médica o busque ayuda médica de inmediato si experimenta alguno de estos síntomas en cualquier momento durante su tratamiento con RUXIENCE:

- o llagas o úlceras dolorosas en la piel, los labios o la boca
- o ampollas
- o descamación de la piel
- o erupción cutánea
- o pústulas



Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

Antes de recibir su tratamiento con RUXIENCE, su proveedor de atención médica le hará análisis de sangre para comprobar si presenta infección por el VHB. Si ha tenido hepatitis B o es portador del virus de la hepatitis B, recibir RUXIENCE podría hacer que el virus se convirtiera de nuevo en una infección activa. La reactivación de la hepatitis B puede causar problemas hepáticos graves, incluida la insuficiencia hepática y la muerte. No debe recibir RUXIENCE si tiene enfermedad hepática activa causada por el virus de la hepatitis B. Su proveedor de atención médica lo monitoreará para detectar infección por el virus de la hepatitis B mientras recibe RUXIENCE y varios meses después de que finalice la administración.

Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si empeora el cansancio, o si nota que la piel o la parte blanca de los ojos se torna amarillenta durante el tratamiento con RUXIENCE.



Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

La LMP es una infección cerebral grave y rara causada por un virus que puede producirse en personas que reciben RUXIENCE. Las personas con sistemas inmunitarios debilitados pueden tener LMP. La LMP puede provocar la muerte o una discapacidad grave. No existe ningún tratamiento, prevención o cura conocidos para la LMP.

Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene algún síntoma nuevo o si empeoran sus síntomas, o si alguien cercano a usted nota estos síntomas:


- o confusión
- o mareos o pérdida del equilibrio
- o dificultad para caminar o para hablar
- o disminución de la fuerza o debilidad en un lado del cuerpo
- o problemas de la visión


Consulte “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de RUXIENCE?” en la página 5 para obtener más información sobre los efectos secundarios.





¿Qué debe informarle a su médico antes de recibir RUXIENCE?


Antes de recibir RUXIENCE, informe al médico sobre todas sus afecciones médicas, incluso si:


 **Reacciones graves**
Tuvo una reacción grave a RUXIENCE u otro medicamento de rituximab

 **Problemas cardíacos**
Tiene antecedentes de problemas cardíacos, latidos cardíacos irregulares o dolor torácico

 **Problemas pulmonares**
Tiene problemas pulmonares

 **Problemas de los riñones**
Tiene problemas de los riñones

 **Infección o sistema inmunitario debilitado**
Tiene una Infección o su sistema inmunitario está debilitado

 **Infecciones graves**
Tiene o tuvo una infección grave, entre las que se incluyen:

- Virus de la hepatitis B (VHB)
- Parvovirus B19
- Virus de la hepatitis C (VHC)
- Virus de la varicela zóster (varicela o culebrilla)
- Citomegalovirus (CMV)
- Virus del Nilo Occidental
- Virus del herpes simple (VHS)



Vacunas

Recibió una vacuna recientemente o tiene programado vacunarse. No debe recibir ciertas vacunas antes del tratamiento con RUXIENCE o durante este



Embarazo

Está embarazada o planea quedar embarazada. Hable con su proveedor de atención médica sobre los riesgos para el feto si recibe RUXIENCE durante el embarazo. **Si puede quedar embarazada**, su proveedor de atención médica deberá realizarle una prueba para la detección del embarazo para confirmar que no esté embarazada antes de la administración de RUXIENCE.

También deberá utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con RUXIENCE y durante **12 meses** después de su última dosis de RUXIENCE. Hable con su proveedor de atención médica sobre métodos anticonceptivos eficaces.

Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada o piensa que está embarazada durante el tratamiento con RUXIENCE. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si está amamantando o planea amamantar. RUXIENCE puede pasar a la leche materna. No amamante durante el tratamiento ni durante los **6 meses** después de su última dosis de RUXIENCE.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que tome, incluidos los medicamentos de venta con receta y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbarios. Infórmele especialmente a su médico si usted toma o tomó:

- Un medicamento inhibidor del factor de necrosis tumoral (FNT).
- Un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME).



¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de RUXIENCE?

RUXIENCE puede causar eventos adversos graves, incluidos los siguientes:

- Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre RUXIENCE?” en la página 3
- **Síndrome de lisis tumoral (SLT).** La degradación rápida de las células cancerosas causa el SLT. El SLT puede causarle:
 - insuficiencia renal y la necesidad de tratamiento de diálisis
 - ritmo cardíaco anormal

El SLT puede producirse entre 12 y 24 horas después de una infusión de RUXIENCE. Su proveedor de atención médica puede hacer un análisis de sangre para comprobar si tiene SLT. El proveedor de atención médica puede administrarle medicamentos para ayudar a prevenir el SLT.

Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes signos o síntomas de SLT:

- náuseas
- vómitos
- diarrea
- falta de energía

- **Infecciones graves.** Pueden producirse infecciones graves durante el tratamiento con RUXIENCE y después de este, y pueden provocar la muerte. RUXIENCE puede aumentar su riesgo de contraer infecciones y puede reducir la capacidad de su sistema inmunitario para combatir las infecciones. Los tipos de infecciones graves que pueden producirse con la administración de RUXIENCE incluyen infecciones bacterianas, fúngicas y víricas. Después de recibir RUXIENCE, algunas personas han desarrollado niveles bajos de determinados anticuerpos en sangre durante un largo periodo de tiempo (más de 11 meses). Algunas de estas personas con niveles bajos de anticuerpos desarrollaron infecciones. Las personas que tienen infecciones graves no deben recibir RUXIENCE. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta síntomas de infección:

- fiebre
- dolor durante la micción
- síntomas de resfriado, como goteo nasal o dolor de garganta, que no desaparecen
- llagas en la boca o en la garganta
- síntomas de gripe, como tos, cansancio y dolores corporales
- cortes, raspaduras o incisiones que se enrojecen, se calientan, hinchan o son dolorosas
- dolor de oídos o de cabeza

- **Problemas cardíacos.** RUXIENCE puede causar dolor torácico, latidos cardíacos irregulares e infarto de miocardio. Su proveedor de atención médica puede monitorear su corazón durante el tratamiento con RUXIENCE y después de este si tiene síntomas de problemas cardíacos o antecedentes de problemas cardíacos.

Consulte la Información de seguridad importante y las Indicaciones en las páginas 8 y 9, y la [Información de prescripción completa, incluido el RECUADRO DE ADVERTENCIAS](#) y la [Guía del medicamento](#), en las páginas 11-26.

Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene dolor torácico o latidos cardíacos irregulares durante el tratamiento con RUXIENCE

- **Problemas de los riñones.** RUXIENCE puede causar problemas de los riñones graves que provocan la muerte, especialmente si está recibiendo RUXIENCE para el LNH. Su proveedor de atención médica debe hacer análisis de sangre para comprobar cómo funcionan sus riñones
- **Problemas estomacales e intestinales graves que, a veces, pueden provocar la muerte.** Pueden producirse problemas intestinales, incluidas oclusiones o desgarros en el intestino, si recibe RUXIENCE en combinación con medicamentos quimioterapéuticos. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene dolor intenso en la zona del estómago (abdomen) o vómitos repetitivamente durante el tratamiento con RUXIENCE

Su proveedor de atención médica interrumpirá el tratamiento con RUXIENCE si presenta efectos secundarios graves, importantes o potencialmente mortales. Los efectos secundarios más frecuentes de RUXIENCE incluyen los siguientes:

- reacciones relacionadas con la infusión (consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre RUXIENCE?”)
- infecciones (pueden incluir fiebre, escalofríos)
- dolores corporales
- cansancio
- náuseas

En pacientes adultos con GPA o PAM, los efectos secundarios más frecuentes de RUXIENCE también incluyen los siguientes:

- recuento bajo de glóbulos rojos y blancos
- hinchazón
- diarrea
- espasmos musculares

Otros efectos secundarios con RUXIENCE incluyen los siguientes:

- dolor en las articulaciones durante la administración de la infusión o en las horas posteriores
- infecciones respiratorias de vías altas más frecuentes

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de RUXIENCE.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. También puede notificar los efectos secundarios a la FDA, llame al 1-800-FDA-1088.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de RUXIENCE:

A veces se prescriben medicamentos para fines distintos de los que figuran en la Guía del Medicamento. Puede solicitar al proveedor de atención médica o al farmacéutico información sobre RUXIENCE redactada para profesionales de atención médica.



¿Qué asistencia financiera puede estar disponible para mi receta de RUXIENCE?

En Pfizer Oncology Together™, tratamos sus necesidades individuales como una prioridad. Le ayudaremos a identificar las opciones de asistencia financiera para que pueda obtener su RUXIENCE recetado, independientemente de su cobertura de seguro: comercial, emitido por Medicare/el gobierno o si no está asegurado.

Los pacientes elegibles pueden pagar tan solo
\$0
por tratamiento

- Programa de ahorros de copagos de Pfizer Oncology Together para inyectables — Los pacientes elegibles* con seguro comercial¹ pueden pagar tan solo \$ 0 por cada tratamiento con RUXIENCE, independientemente de sus ingresos.² Se aplican límites, términos y condiciones

PARA OBTENER ASISTENCIA PERSONALIZADA Y EN DIRECTO

Llame al **1-877-744-5675** (de lunes a viernes, de 8 A. M. a 8 P. M. HORA DEL ESTE) o visite PfizerOncologyTogether.com

***Términos y condiciones:** Al utilizar este programa, usted reconoce que actualmente cumple los requisitos de elegibilidad y cumplirá los términos y condiciones siguientes:

El Programa de ahorros de copagos de Pfizer Oncology Together para inyectables para RUXIENCE no es válido para los pacientes que están inscritos en un programa de seguros con financiamiento estatal o federal, incluidos, entre otros, Medicare, Medicaid, TRICARE, atención de la salud de Veterans Affairs, un programa de asistencia para fármacos de venta con receta, o el Plan de Seguro Médico gubernamental disponible en Puerto Rico (conocido anteriormente como "La Reforma de Salud"). La oferta del programa no es válida para pacientes que pagan en efectivo. Los pacientes a los que se les ha recetado RUXIENCE para el péñigo vulgar no son elegibles para este programa de ahorros de copagos. Con este programa, los pacientes elegibles pueden pagar un copago de tan solo \$ 0 por tratamiento con RUXIENCE, sujeto a un beneficio máximo de \$ 25,000 por año de calendario por gastos en efectivo para RUXIENCE, incluidos los copagos o coseguros. El monto de cualquier beneficio es la diferencia entre su copago y \$ 0. Después del máximo de \$ 25,000, usted será responsable de los gastos en efectivo mensuales restantes. El paciente debe tener un seguro privado con cobertura de RUXIENCE. Esta oferta no es válida cuando el costo completo de su fármaco de venta con receta sea elegible para ser reembolsado por sus planes de seguro privado u otros programas de beneficios de salud o de farmacia privados. Debe deducir el valor de esta asistencia de cualquier solicitud de reembolso presentada a su plan de seguro privado, ya sea directamente por usted o en su nombre. Usted es responsable de reportar el uso del programa a cualquier aseguradora privada, plan de salud u otro tercero que pague o reembolse cualquier parte de la receta surtida mediante el uso del programa, según se requiera. No debe usar el programa si su aseguradora o plan de salud prohíbe el uso de programas de asistencia para copagos del fabricante. Este programa no es válido cuando lo prohíba la ley. Este programa no se puede combinar con ningún otro ahorro, ensayo gratuito ni oferta similar para la receta especificada. **La tarjeta de copago no se aceptará en las farmacias participantes. Este programa no es un seguro de salud.** Este programa es válido solo en EE. UU. y en Puerto Rico. Este programa se limita a 1 por persona durante este periodo de oferta y no es transferible. No es necesario hacer ninguna otra compra. Los datos relacionados con su reembolso del programa de asistencia podrán recopilarse, analizarse y compartirse con Pfizer, para investigación de mercado y otros fines relacionados con la evaluación de los programas de Pfizer. Los datos compartidos con Pfizer se consolidarán y anonimizarán; se combinarán con los datos relacionados con otros reembolsos de asistencia y no lo identificarán. Pfizer se reserva el derecho de rescindir, revocar o enmendar este programa sin aviso previo. Es posible que este programa no esté disponible para los pacientes en todos los estados. Para obtener más información sobre Pfizer, visite www.pfizer.com. Para obtener más información sobre el Programa de ahorros de copagos de Pfizer Oncology Together para inyectables, visite pfizeroncologytogether.com. Llame al 1-877-744-5675 o escriba al Programa de ahorros de copagos de Pfizer Oncology Together para inyectables, P.O. Box 220366, Charlotte, NC 28222. Los términos del programa y la oferta vencerán al final de cada año de calendario. Antes de que finalice el año de calendario, recibirá la información y los requisitos de elegibilidad para continuar participando.

¿Hay otros recursos de apoyo para el paciente disponibles?

En Pfizer Oncology Together, nuestros Campeones de la Atención (Care Champions), que tienen experiencia en trabajo social, pueden proporcionarle recursos que podrían ayudarle con algunos de sus retos cotidianos³:



Conexiones con recursos para apoyo emocional

Conexiones con organizaciones independientes que ayudan a los pacientes elegibles a encontrar transporte y hospedaje gratuitos para citas relacionadas con el tratamiento



Información educativa sobre salud física y mental, alimentación y RUXIENCE

Información para ayudarle a prepararse para dejar el trabajo o volver al trabajo



¹En el caso de los pacientes que son elegibles para el Programa de copagos de inyectables para RUXIENCE, deben tener un seguro comercial que cubra a RUXIENCE y no pueden estar inscritos en un programa de seguro con financiamiento estatal o federal. En el momento en que se pague el beneficio, se determinará si el copago es elegible para el beneficio del Programa de copagos de inyectables para RUXIENCE. Los gastos de copagos deben estar relacionados con una reclamación pagada por separado para RUXIENCE administrado en el entorno ambulatorio.

²El Programa de copagos de inyectables para RUXIENCE pagará el copago por RUXIENCE hasta el límite de asistencia anual de \$ 25 000 por año de calendario por paciente.

³Algunos servicios se proporcionan a través de organizaciones externas que operan de forma independiente y no están controladas por Pfizer. La disponibilidad de los servicios y los requisitos de elegibilidad son determinados únicamente por estas organizaciones.

Consulte la Información de seguridad importante y las Indicaciones en las páginas 8 y 9, y la Información de prescripción completa, incluido el RECUADRO DE ADVERTENCIAS y la Guía del medicamento, en las páginas 11-26.



INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

RUXIENCE puede causar eventos adversos graves que pueden provocar la muerte, incluidos:

- **Reacciones relacionadas con la infusión:** Las reacciones relacionadas con la infusión son efectos secundarios muy frecuentes del tratamiento con RUXIENCE. Pueden producirse reacciones graves relacionadas con la infusión durante la infusión o en las 24 horas posteriores a la infusión de RUXIENCE. Su proveedor de atención médica debe administrarle medicamentos antes de la infusión de RUXIENCE para reducir las probabilidades de que sufra una reacción grave relacionada con la infusión

Informe a su proveedor de atención médica o busque ayuda médica de inmediato si experimenta alguno de estos síntomas durante una infusión de RUXIENCE o después de esta:

- Urticaria (ronchas rojas con picazón) o erupción cutánea
 - Picazón
 - Hinchazón de los labios, la lengua, la garganta o la cara
 - Tos repentina
 - Disnea, dificultad para respirar o sibilancias
 - Debilidad
 - Mareo o presíncope
 - Palpitaciones (sensación de aleteo o aceleración del corazón)
 - Dolor torácico
- **Reacciones graves de la piel y la boca:** Informe a su proveedor de atención médica o busque ayuda médica de inmediato si experimenta alguno de estos síntomas en cualquier momento durante su tratamiento con RUXIENCE:
 - Llagas o úlceras dolorosas en la piel, los labios o la boca
 - Ampollas
 - Descamación de la piel
 - Erupción cutánea
 - Pústulas
 - **Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB):** Antes de recibir su tratamiento con RUXIENCE, su proveedor de atención médica le hará análisis de sangre para comprobar si presenta infección por el VHB. Si ha tenido hepatitis B o es portador del virus de la hepatitis B, recibir RUXIENCE podría hacer que el virus se convirtiera de nuevo en una infección activa. La reactivación de la hepatitis B puede causar problemas hepáticos graves, incluida la insuficiencia hepática y la muerte. No debe recibir RUXIENCE si tiene enfermedad hepática activa causada por el virus de la hepatitis B. Su proveedor de atención médica lo monitoreará para detectar infección por el virus de la hepatitis B mientras recibe RUXIENCE y varios meses después de que finalice la administración
- Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si empeora el cansancio, o si nota que la piel o la parte blanca de los ojos se torna amarillenta durante el tratamiento con RUXIENCE.
- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):** La LMP es una infección cerebral grave y rara causada por un virus que puede producirse en personas que reciben RUXIENCE. Las personas con sistemas inmunitarios debilitados pueden tener LMP. La LMP puede provocar la muerte o una discapacidad grave. No existe ningún tratamiento, prevención o cura conocidos para la LMP

Consulte la [Información de prescripción completa, incluido el RECUADRO DE ADVERTENCIAS](#) y la [Guía del medicamento](#), en las páginas 11-26.

Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene síntomas nuevos o si empeoran sus síntomas, o si alguien cercano a usted nota estos síntomas:

- Confusión
- Mareos o pérdida del equilibrio
- Dificultad para caminar o para hablar
- Disminución de la fuerza o debilidad en un lado del cuerpo
- Problemas de la visión, como visión borrosa o pérdida de la visión

Antes de recibir RUXIENCE, informe a su proveedor de atención médica si:

- Tuvo una reacción grave a RUXIENCE u otro medicamento de rituximab
- Tiene antecedentes de problemas cardíacos, latidos cardíacos irregulares o dolor torácico
- Tiene problemas pulmonares o de los riñones
- Tuvo una infección, actualmente tiene una infección o su sistema inmunitario está debilitado
- Tiene o tuvo una infección grave, entre las que se incluyen:
 - Virus de la hepatitis B (VHB)
 - Virus de la hepatitis C (VHC)
 - Citomegalovirus (CMV)
 - Virus del herpes simple (VHS)
 - Parvovirus B19
 - Virus de la varicela zóster (varicela o culebrilla)
 - Virus del Nilo Occidental
- Recibió una vacuna recientemente o tiene programado vacunarse. No debe recibir ciertas vacunas antes del tratamiento con RUXIENCE o durante este
- Tiene cualquier otra afección médica
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Hable con su proveedor de atención médica sobre los riesgos para el feto si recibe RUXIENCE durante el embarazo. **Para las mujeres que pueden quedar embarazadas:** su proveedor de atención médica deberá realizarle una prueba para la detección del embarazo para confirmar que no esté embarazada antes de la administración de RUXIENCE y deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con RUXIENCE y durante **12 meses** después de su última dosis de RUXIENCE. Hable con su proveedor de atención médica sobre métodos anticonceptivos eficaces. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada o piensa que está embarazada durante el tratamiento con RUXIENCE.
- Está amamantando o planea amamantar. RUXIENCE puede pasar a la leche materna. No amamante durante el tratamiento ni durante los **6 meses** después de su última dosis de RUXIENCE.
- Toma otros medicamentos, incluidos los medicamentos de venta con receta y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbarios. Infórmele especialmente a su proveedor de atención médica si usted toma o tomó:
 - Un medicamento inhibidor del factor de necrosis tumoral (FNT)
 - Un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME)

Si no tiene la seguridad de que su medicamento es uno de los mencionados anteriormente, consulte a su proveedor de atención médica.

(CONTINÚA EN LA PÁGINA SIGUIENTE)



INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE (CONTINUACIÓN)

RUXIENCE puede causar eventos adversos graves, incluidos los siguientes:

- **Síndrome de lisis tumoral (SLT):** La degradación rápida de las células cancerosas causa el SLT. El SLT puede causar:
 - Insuficiencia renal y la necesidad de tratamiento de diálisis
 - Ritmo cardíaco anormalEl SLT puede producirse entre 12 y 24 horas después de una infusión de RUXIENCE. Su proveedor de atención médica puede hacer un análisis de sangre para comprobar si tiene SLT. El proveedor de atención médica puede administrarle medicamentos para ayudar a prevenir el SLT. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes signos o síntomas de SLT:
 - Náuseas
 - Vómitos
 - Diarrea
 - Falta de energía
- **Infecciones graves:** Pueden producirse infecciones graves durante el tratamiento con RUXIENCE y después de este, y pueden provocar la muerte. RUXIENCE puede aumentar su riesgo de contraer infecciones y puede reducir la capacidad de su sistema inmunitario para combatir las infecciones. Los tipos de infecciones graves que pueden producirse con la administración de RUXIENCE incluyen infecciones bacterianas, fúngicas y víricas. Después de recibir RUXIENCE, algunas personas han desarrollado niveles bajos de determinados anticuerpos en sangre durante un largo periodo de tiempo (más de 11 meses). Algunos de estos pacientes con niveles bajos de anticuerpos desarrollaron infecciones. Las personas que tienen infecciones graves no deben recibir RUXIENCE. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta síntomas de infección:
 - Fiebre
 - Síntomas de resfriado, como goteo nasal o dolor de garganta, que no desaparecen
 - Síntomas de gripe, como tos, cansancio y dolores corporales
 - Dolor de oídos o de cabeza
 - Dolor durante la micción
 - Llagas en la boca o en la garganta
 - Cortes, raspaduras o incisiones que se enrojecen, se calientan, hinchan o son dolorosas
- **Problemas cardíacos:** RUXIENCE puede causar dolor torácico, latidos cardíacos irregulares e infarto de miocardio. Su proveedor de atención médica puede monitorear su corazón durante el tratamiento con RUXIENCE y después de este si tiene síntomas de problemas cardíacos o antecedentes de problemas cardíacos. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene dolor torácico o latidos cardíacos irregulares durante el tratamiento con RUXIENCE
- **Problemas de los riñones:** RUXIENCE puede causar problemas de los riñones graves que provocan la muerte, especialmente si está recibiendo RUXIENCE para el linfoma no hodgkiniano (LNH). Su proveedor de atención médica debe hacer análisis de sangre para comprobar cómo funcionan sus riñones

Consulte la Información de seguridad importante y las Indicaciones en las páginas 8 y 9, y la [Información de prescripción completa, incluido el RECUADRO DE ADVERTENCIAS](#) y la [Guía del medicamento](#), en las páginas 11-26.

- **Problemas estomacales e intestinales graves que, a veces, pueden provocar la muerte:** Pueden producirse problemas intestinales, incluidas oclusiones o desgarros en el intestino, si recibe RUXIENCE en combinación con medicamentos quimioterapéuticos. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene dolor en la zona del estómago (abdomen) o vómitos repetitivamente durante el tratamiento con RUXIENCE

Su proveedor de atención médica interrumpirá el tratamiento con RUXIENCE si presenta efectos secundarios graves, importantes o potencialmente mortales.

Los efectos secundarios frecuentes de RUXIENCE incluyen los siguientes:

- Reacciones relacionadas con la infusión
- Infecciones (pueden incluir fiebre, escalofríos)
- Dolores corporales
- Cansancio
- Náuseas

En pacientes adultos con granulomatosis con poliangitis (GPA) (granulomatosis de Wegener) o poliangitis microscópica (PAM), también se incluyen los siguientes efectos secundarios como los más frecuentes de RUXIENCE:

- Recuento bajo de glóbulos rojos y blancos
- Hinchazón
- Diarrea
- Espasmos musculares

Otros efectos secundarios con RUXIENCE incluyen los siguientes:

- Dolor en las articulaciones durante la administración de la infusión o en las horas posteriores
- Infecciones respiratorias de vías altas más frecuentes

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de RUXIENCE.

INDICACIONES

RUXIENCE[®] (rituximab-pvvr) es un medicamento de venta con receta que se utiliza para tratar a adultos con:

- Linfoma no hodgkiniano (LNH): solo o en combinación con otros medicamentos quimioterapéuticos
- Leucemia linfocítica crónica (LLC): con los medicamentos quimioterapéuticos, fludarabina y ciclofosfamida
- Artritis reumatoide (AR): con otro medicamento de venta con receta llamado metotrexato, para reducir los signos y síntomas de la AR activa de moderada a grave, después del tratamiento con al menos otro medicamento llamado antagonista del factor de necrosis tumoral (FNT) que no haya funcionado lo suficientemente bien
- Granulomatosis con poliangitis (GPA) (Granulomatosis de Wegener) y poliangitis microscópica (PAM): con glucocorticoides

RUXIENCE no está indicado para el tratamiento de niños.

Esta información no sustituye a las conversaciones con su médico. Hable con su médico si tiene alguna pregunta sobre su afección médica o su tratamiento.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Lo animamos a informar los eventos adversos relacionados con los productos de Pfizer llamando al 1-800-438-1985. Si prefiere, puede comunicarse directamente con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE. UU. Visite www.fda.gov/MedWatch o llame al 1-800-FDA-1088.

Introducción a



Para obtener más información,
visite [RUXIENCE.com](https://www.ruxience.com)

Consulte la Información de seguridad importante y las Indicaciones en las páginas 8 y 9, y la [Información de prescripción completa, incluido el RECUADRO DE ADVERTENCIAS](#) y la [Guía del medicamento](#), en las páginas 11-26.

La información médica contenida en este folleto solo tiene fines educativos y no pretende reemplazar las conversaciones con su proveedor de atención médica. Todas las decisiones sobre la atención de los pacientes se deben tomar junto con el proveedor de atención médica, teniendo en cuenta las características únicas de cada paciente.

La información sobre el medicamento proporcionada en este folleto está dirigida solo a residentes en los Estados Unidos. Los medicamentos aquí descritos podrían tener etiquetas diferentes del producto en distintos países.

RUXIENCE es una marca comercial registrada de Pfizer Inc.
Rituxan® (rituximab) es una marca comercial registrada de Biogen, Inc.

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar RUXIENCE de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de RUXIENCE.

RUXIENCE™ (rituximab-pvr) inyección, para uso intravenoso
Aprobación inicial de EE. UU.: 2019

RUXIENCE (rituximab-pvr) es un medicamento biosimilar* a RITUXAN (rituximab).

ADVERTENCIA: REACCIONES MORTALES RELACIONADAS CON LA INFUSIÓN, REACCIONES MUCOCUTÁNEAS GRAVES, REACTIVACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B Y LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

Consulte la información de prescripción completa para ver el recuadro de advertencia completo.

- Reacciones mortales relacionadas con la infusión dentro de las 24 horas posteriores a la infusión de rituximab; aproximadamente el 80 % de las reacciones mortales ocurrieron con la primera infusión. Monitoree a los pacientes e interrumpa la infusión de RUXIENCE en caso de reacciones graves (5.1, 6.1).
- Reacciones mucocutáneas graves, algunas con desenlaces mortales (5.2).
- Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), que en algunos casos provoca hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte (5.3).
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) que provocó la muerte (5.4, 6.3).

CAMBIOS RECIENTES MÁS IMPORTANTES

Indicaciones y uso, AR (1.3)	11/2021
Posología y administración, AR (2.5)	11/2021
Posología y administración, administración y almacenamiento (2.8)	11/2021
Advertencias y precauciones (5.10, 5.12, 5.13)	11/2021

INDICACIONES Y USO

RUXIENCE (rituximab-pvr) es un anticuerpo citotóxico dirigido a CD20 que se indica para el tratamiento de:

- Pacientes adultos con linfoma no Hodgkin (LNH) (1.1).
 - LNH de linfocitos B, positivo para CD20, de grado bajo o folicular, recidivante o refractario como agente único.
 - LNH de linfocitos B, positivo para CD20, folicular sin tratamiento previo, en combinación con quimioterapia de primera línea; y en pacientes que lograron una respuesta completa o parcial a un fármaco de rituximab en combinación con quimioterapia, como terapia de mantenimiento con agente único.
 - LNH de linfocitos B, positivo para CD20, de grado bajo, no progresivo (incluida enfermedad estable) como agente único, después del uso de quimioterapia de primera línea con ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP).
 - LNH difuso de linfocitos B grandes, positivo para CD20 sin tratamiento previo, en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) u otros regímenes de quimioterapia basados en antraciclinas.
- Pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) (1.2).
 - LLC positiva para CD20 sin tratamiento previo y con tratamiento previo, en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (FC).
- Artritis reumatoide (AR), en combinación con metotrexato, en pacientes adultos con AR activa de moderada a grave que tienen una respuesta inadecuada a una o más terapias con antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT) (1.3).
- Granulomatosis con poliangitis (GPA) (granulomatosis de Wegener) y poliangitis microscópica (PAM) en pacientes adultos, en combinación con glucocorticoides (1.4).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Administre solamente en forma de infusión intravenosa (2.1).
- No administre en forma de inyección intravenosa rápida o en embolada (2.1).
- RUXIENCE solo debe ser administrado por un profesional de atención médica con el apoyo médico adecuado para manejar las reacciones graves relacionadas con la infusión que, de ocurrir, pueden ser mortales (2.1).
- La dosis para los casos de LNH es de 375 mg/m² (2.2).
- La dosis para los casos de LLC es de 375 mg/m² en el primer ciclo y de 500 mg/m² en los ciclos 2 a 6, en combinación con FC, administrada cada 28 días (2.3).
- La dosis como componente del régimen terapéutico de Zevalin[®] (ibritumomab tiuxetan) es de 250 mg/m² (2.4).
- La dosis para los casos de AR, en combinación con metotrexato, es de dos infusiones intravenosas de 1000 mg administradas con una diferencia de 2 semanas (un curso) cada 24 semanas o según la evaluación clínica, pero no antes de cada 16 semanas. Se recomienda el uso de metilprednisolona 100 mg intravenosa o un glucocorticoide equivalente 30 minutos antes de cada infusión (2.5).

- La dosis de inducción para pacientes adultos con GPA y PAM activas, en combinación con glucocorticoides, es de 375 mg/m² una vez por semana durante 4 semanas. La dosis de seguimiento para pacientes adultos con GPA y PAM que lograron el control de la enfermedad con el tratamiento de inducción, en combinación con glucocorticoides, es de dos infusiones intravenosas de 500 mg administradas con una diferencia de dos semanas, seguidas de una infusión intravenosa de 500 mg cada 6 meses en adelante, según la evaluación clínica (2.6).

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Inyección: 100 mg/10 ml (10 mg/ml) y 500 mg/50 ml (10 mg/ml) en un vial de dosis única (3).

CONTRAINDICACIONES

Ninguna (4).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Síndrome de lisis tumoral: Administre hidratación intravenosa agresiva, agentes hipouricemiantes, y monitoree la función renal (5.5).
- Infecciones: Suspenda la administración de RUXIENCE e inicie una terapia antiinfecciosa adecuada (5.6).
- Reacciones adversas cardíacas: Interrumpa las infusiones en caso de eventos graves o potencialmente mortales (5.7).
- Toxicidad renal: Interrumpa la administración en pacientes con creatinina sérica en aumento u oliguria (5.8).
- Obstrucción y perforación intestinal: Tenga en cuenta y evalúe si hay dolor abdominal, vómitos o síntomas relacionados (5.9).
- Inmunizaciones: No se recomiendan las vacunas con virus vivos antes o durante el tratamiento con RUXIENCE (5.10).
- Toxicidad embriofetal: Puede causar daño fetal. Informe a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo para el feto y aconseje el uso métodos anticonceptivos eficaces (5.11).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes en ensayos clínicos fueron las siguientes:

- LNH (>25 %): reacciones relacionadas con la infusión, fiebre, linfocitopenia, escalofríos, infección y astenia (6.1).
- LLC (>25 %): reacciones relacionadas con la infusión y neutropenia (6.1).
- AR (>10 %): infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, infección de las vías urinarias y bronquitis (otras reacciones adversas importantes incluyen reacciones relacionadas con la infusión, infecciones graves y eventos cardiovasculares) (6.1).
- GPA y PAM (>15 %): infecciones, náuseas, diarrea, dolor de cabeza, espasmos musculares, anemia, edema periférico, reacciones relacionadas con la infusión (6.1).

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Pfizer Inc. llamando al 1-800-438-1985, o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Toxicidad renal cuando se utiliza en combinación con cisplatino (5.8).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Lactancia: Aconseje no amamantar (8.2).
- Uso geriátrico: En pacientes con LLC mayores de 70 años de edad, los análisis exploratorios no sugieren ningún beneficio con la adición de rituximab a FC (8.5).

Consulte la sección 17 para ver la INFORMACIÓN SOBRE EL ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

*Biosimilar significa que el fármaco biológico está aprobado basándose en datos que demuestran que es muy similar a un fármaco biológico aprobado por la FDA, conocido como fármaco de referencia, y que no hay diferencias clínicamente significativas entre el fármaco biosimilar y el fármaco de referencia. Se ha demostrado la biosimilitud de RUXIENCE para las condiciones de uso (p. ej., indicaciones, regímenes de administración), concentraciones, formas farmacéuticas y vías de administración descritas en su información de prescripción completa.

Revisado: 11/2021

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: REACCIONES MORTALES RELACIONADAS CON LA INFUSIÓN, REACCIONES MUCOCUTÁNEAS GRAVES, REACTIVACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B y LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (LMP)

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Linfoma no Hodgkin (LNH)
- 1.2 Leucemia linfocítica crónica (LLC)
- 1.3 Artritis reumatoide (AR)
- 1.4 Granulomatosis con poliangitis (GPA) (granulomatosis de Wegener) y poliangitis microscópica (PAM)

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información de dosificación importante
- 2.2 Dosis recomendada para el linfoma no Hodgkin (LNH)
- 2.3 Dosis recomendada para la leucemia linfocítica crónica (LLC)
- 2.4 Dosis recomendada como componente de Zevalin® para el tratamiento del LNH
- 2.5 Dosis recomendada para la artritis reumatoide (AR)
- 2.6 Dosis recomendada para la granulomatosis con poliangitis (GPA) (granulomatosis de Wegener) y la poliangitis microscópica (PAM)
- 2.7 Dosis recomendada para medicación previa y medicamentos profilácticos
- 2.8 Administración y almacenamiento

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reacciones relacionadas con la infusión
- 5.2 Reacciones mucocutáneas graves
- 5.3 Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)
- 5.4 Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
- 5.5 Síndrome de lisis tumoral (SLT)
- 5.6 Infecciones
- 5.7 Reacciones adversas cardiovasculares
- 5.8 Toxicidad renal
- 5.9 Obstrucción y perforación intestinal
- 5.10 Inmunización
- 5.11 Toxicidad embriofetal
- 5.12 Uso concomitante con otros agentes biológicos y FARME distintos del metotrexato en la AR, la GPA y la PAM

5.13 Uso en pacientes con AR que no han tenido una respuesta inadecuada previa a antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT)

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad
- 6.3 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogenicidad, mutagenicidad, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 LNH de linfocitos B, positivo para CD20, de grado bajo o folicular, recidivante o refractario
- 14.2 LNH de linfocitos B, positivo para CD20, de grado bajo o folicular sin tratamiento previo
- 14.3 LNH difuso de linfocitos B grandes (LDLGB)
- 14.4 Infusiones de noventa minutos en el LNH folicular y el LDLGB sin tratamiento previo
- 14.5 Leucemia linfocítica crónica (LLC)
- 14.6 Artritis reumatoide (AR)
- 14.7 Granulomatosis con poliangitis (GPA) (granulomatosis de Wegener) y poliangitis microscópica (PAM)

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN SOBRE EL ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*No se incluyen las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: REACCIONES MORTALES RELACIONADAS CON LA INFUSIÓN, REACCIONES MUCOCUTÁNEAS GRAVES, REACTIVACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B y LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

Reacciones relacionadas con la infusión

La administración de fármacos de rituximab puede provocar reacciones graves, incluso mortales, relacionadas con la infusión. Se produjeron muertes dentro de las 24 horas posteriores a la infusión de rituximab. Aproximadamente el 80 % de las reacciones mortales relacionadas con la infusión estuvieron asociadas con la primera infusión. Monitoree atentamente a los pacientes. Interrumpa la infusión de RUXIENCE en caso de reacciones graves y proporcione tratamiento médico en caso de reacciones de grado 3 o 4 relacionadas con la infusión [consulte Advertencias y precauciones (5.1), Reacciones adversas (6.1)].

Reacciones mucocutáneas graves

Pueden ocurrir reacciones mucocutáneas graves, incluso mortales, en pacientes que reciben fármacos de rituximab [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

Puede ocurrir una reactivación del VHB en pacientes tratados con fármacos de rituximab y provocar, en algunos casos, hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte. Realice pruebas para la detección de infección por VHB a todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y monitorear a los pacientes durante y después del tratamiento con RUXIENCE. Interrumpa la administración de RUXIENCE y los medicamentos concomitantes en caso de reactivación del VHB [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Puede ocurrir leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluida LMP mortal, en pacientes que reciben fármacos de rituximab [consulte Advertencias y precauciones (5.4), Reacciones adversas (6.3)].

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Linfoma no Hodgkin (LNH)

RUXIENCE (rituximab-pvr) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- LNH de linfocitos B, positivo para CD20, de grado bajo o folicular, recidivante o refractario como agente único.
- LNH de linfocitos B, positivo para CD20, folicular sin tratamiento previo, en combinación con quimioterapia de primera línea; y en pacientes que lograron una respuesta completa o parcial a un fármaco de rituximab en combinación con quimioterapia, como terapia de mantenimiento con agente único.
- LNH de linfocitos B, positivo para CD20, de grado bajo, no progresivo (incluida enfermedad estable) como agente único, después del uso de quimioterapia de primera línea con ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP).
- LNH difuso de linfocitos B grandes, positivo para CD20 sin tratamiento previo, en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) u otros regímenes de quimioterapia basados en antraciclinas.

1.2 Leucemia linfocítica crónica (LLC)

RUXIENCE, en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (FC), está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC positiva para CD20 sin tratamiento previo y con tratamiento previo.

1.3 Artritis reumatoide (AR)

RUXIENCE, en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada a una o más terapias con antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT).

1.4 Granulomatosis con poliangitis (GPA) (granulomatosis de Wegener) y poliangitis microscópica (PAM)

RUXIENCE, en combinación con glucocorticoides, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que tienen granulomatosis con poliangitis (GPA) (granulomatosis de Wegener) y poliangitis microscópica (PAM).

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información de dosificación importante

Administre solo en forma de infusión intravenosa [consulte Posología y administración (2.8)]. No administre en forma de inyección intravenosa rápida o en embolada.

RUXIENCE solo debe ser administrado por un profesional de atención médica con el apoyo médico adecuado para manejar las reacciones graves relacionadas con la infusión que, de ocurrir, pueden ser mortales [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Administre medicación previa antes de cada infusión [consulte Posología y administración (2.7)].

Antes de la primera infusión: Examine a todos los pacientes para la detección de infección por VHB a través de una medición de HBsAg y anti-HBc antes de iniciar el tratamiento con RUXIENCE [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]. Obtenga un hemograma completo, incluidas las plaquetas, antes de la primera dosis.

Durante la terapia con RUXIENCE: En pacientes con neoplasias malignas linfoides, durante el tratamiento con monoterapia de RUXIENCE, obtenga un hemograma completo, con recuentos diferenciales y plaquetarios, antes de cada curso de RUXIENCE. Durante el tratamiento con RUXIENCE y quimioterapia, obtenga un hemograma completo, con recuentos diferenciales y plaquetarios, en intervalos semanales a mensuales y con mayor frecuencia en los pacientes que presentan citopenias [consulte Reacciones adversas (6.1)]. En pacientes con AR, GPA o PAM, obtenga un hemograma completo, con recuentos diferenciales y plaquetarios, en intervalos de dos a cuatro meses durante la terapia con RUXIENCE. Continúe monitoreando las citopenias después de la última dosis y hasta su resolución.

- **Primera infusión:** Inicie la infusión a una velocidad de 50 mg/hora. Si no hay toxicidad por la infusión, aumente la velocidad de infusión en incrementos de 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

- **Infusiones posteriores:**

Infusión estándar: Inicie la infusión a una velocidad de 100 mg/hora. Si no hay toxicidad por la infusión, aumente la velocidad en incrementos de 100 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

Para los pacientes con LNH folicular y LDLBG sin tratamiento previo: Si los pacientes no sufrieron un evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión durante el ciclo 1, se puede administrar una infusión de 90 minutos en el ciclo 2 con un régimen de quimioterapia que contenga glucocorticoides.

Inicie a una velocidad del 20 % de la dosis total administrada en los primeros 30 minutos y administre el 80 % restante de la dosis total durante los 60 minutos siguientes. Si se tolera la infusión de 90 minutos en el ciclo 2, se puede utilizar la misma velocidad cuando se administra el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 u 8).

No se debe administrar la infusión de 90 minutos a los pacientes que tengan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o que tengan un recuento de linfocitos circulantes $>5000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2 [consulte Estudios clínicos (14.4)].

- Interrumpa la infusión o disminuya la velocidad de infusión en caso de reacciones relacionadas con la infusión [consulte el recuadro de advertencia, Advertencias y precauciones (5.1)]. Continúe con la infusión a la mitad de la velocidad previa una vez que los síntomas hayan mejorado.

2.2 Dosis recomendada para el linfoma no Hodgkin (LNH)

La dosis recomendada es de 375 mg/m² como infusión intravenosa de acuerdo con los siguientes cronogramas:

- **LNH de linfocitos B, positivo para CD20, de grado bajo o folicular, recidivante o refractario**
Administre una vez por semana por 4 u 8 dosis.
- **Repetición del tratamiento para el LNH de linfocitos B, positivo para CD20, de grado bajo o folicular, recidivante o refractario**
Administre una vez por semana por 4 dosis.
- **LNH de linfocitos B, positivo para CD20, folicular sin tratamiento previo**
Administre el día 1 de cada ciclo de quimioterapia por un máximo de 8 dosis. En pacientes con respuesta completa o parcial, inicie el mantenimiento con RUXIENCE ocho semanas después de finalizar la administración de un fármaco de rituximab en combinación con quimioterapia. Administre RUXIENCE como agente único cada 8 semanas por 12 dosis.
- **LNH de linfocitos B, positivo para CD20, de grado bajo, no progresivo, después de quimioterapia de primera línea con CVP**
Después de finalizar entre 6 y 8 ciclos de quimioterapia con CVP, administre una vez por semana por 4 dosis en intervalos de 6 meses hasta un máximo de 16 dosis.
- **LNH difuso de linfocitos B grandes**
Administre el día 1 de cada ciclo de quimioterapia por un máximo de 8 infusiones.

2.3 Dosis recomendada para la leucemia linfocítica crónica (LLC)

La dosis recomendada es de 375 mg/m² el día anterior a iniciar la quimioterapia con FC, luego 500 mg/m² el día 1 de los ciclos 2 a 6 (cada 28 días).

2.4 Dosis recomendada como componente de Zevalin® para el tratamiento del LNH
Cuando se use como parte del régimen terapéutico de Zevalin, infunda 250 mg/m² de acuerdo con el prospecto de Zevalin. Consulte el prospecto de Zevalin para ver la información de prescripción completa sobre el régimen terapéutico de Zevalin.

2.5 Dosis recomendada para la artritis reumatoide (AR)

- Administre RUXIENCE en dos infusiones intravenosas de 1000 mg con una diferencia de 2 semanas.
- Se recomienda administrar glucocorticoides, como metilprednisolona 100 mg intravenosa o su equivalente, 30 minutos antes de cada infusión para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.
- Los cursos posteriores deben administrarse cada 24 semanas o en función de la evaluación clínica, pero no antes de cada 16 semanas.
- RUXIENCE se administra en combinación con metotrexato.

2.6 Dosis recomendada para la granulomatosis con poliangitis (GPA) (granulomatosis de Wegener) y la poliangitis microscópica (PAM)

Tratamiento de inducción de pacientes adultos con GPA/PAM activa

- Administre RUXIENCE en una infusión intravenosa de 375 mg/m² una vez por semana por 4 semanas en pacientes con GPA o PAM activas.
- Administre glucocorticoides, como metilprednisolona 1000 mg por día por vía intravenosa durante 1 a 3 días, seguidos de prednisona oral según la práctica clínica. Este régimen debe comenzar dentro de los 14 días previos al inicio o al iniciar la administración de RUXIENCE, y puede continuar durante y después del curso de inducción de 4 semanas del tratamiento con RUXIENCE.

Tratamiento de seguimiento de pacientes adultos con GPA/PAM que lograron el control de la enfermedad con el tratamiento de inducción

- Administre RUXIENCE en dos infusiones intravenosas de 500 mg con una diferencia de dos semanas, seguidas de una infusión intravenosa de 500 mg cada 6 meses en adelante, según la evaluación clínica.
- Si el tratamiento de inducción de la enfermedad activa se realizó con un fármaco de rituximab, inicie el tratamiento de seguimiento con RUXIENCE dentro de las 24 semanas posteriores a la última infusión de inducción con un fármaco de rituximab o según la evaluación clínica, pero no antes de las 16 semanas posteriores a la última infusión de inducción con un fármaco de rituximab.
- Si el tratamiento de inducción de la enfermedad activa se realizó con otros inmunosupresores del estándar de atención, inicie el tratamiento de seguimiento con RUXIENCE dentro del período de 4 semanas posterior al logro del control de la enfermedad.

2.7 Dosis recomendada para medicación previa y medicamentos profilácticos

Administre medicación previa con acetaminofeno y un antihistamínico antes de cada infusión de RUXIENCE. Para los pacientes que recibieron RUXIENCE de acuerdo con la velocidad de infusión de 90 minutos, el componente glucocorticoide de su régimen de quimioterapia debe administrarse antes de la infusión [consulte Estudios clínicos (14.4)].

Para los pacientes que tienen AR, GPA y PAM, se recomienda metilprednisolona 100 mg por vía intravenosa o su equivalente 30 minutos antes de cada infusión.

Proporcione tratamiento profiláctico para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) y las infecciones por virus del herpes en pacientes con LLC durante el tratamiento y hasta por 12 meses después del tratamiento, según corresponda [consulte Advertencias y precauciones (5.6)].

También se recomienda la profilaxis para la NPJ para los pacientes con GPA y PAM durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de la última infusión de RUXIENCE.

2.8 Administración y almacenamiento

Utilice la técnica aséptica adecuada. Se deben inspeccionar visualmente los productos farmacológicos parenterales para determinar si contienen material particulado o cambio de color antes de la administración. RUXIENCE debe ser un líquido transparente a ligeramente opalescente, incoloro a amarillo amarillado claro. No utilice el vial si presenta partículas o cambio de color.

Administración

Utilice una aguja y una jeringa estériles para preparar RUXIENCE. Extraiga la cantidad necesaria de RUXIENCE y diluya hasta alcanzar una concentración final de 1 mg/ml a 4 mg/ml en una bolsa de infusión que contenga cloruro de sodio al 0,9 %, USP, o inyección de dextrosa al 5 %, USP. Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución. No mezcle ni diluya con otros fármacos. Deseche todo lo que quede sin usar en el vial.

Almacenamiento

Las soluciones diluidas de RUXIENCE para infusión pueden almacenarse refrigeradas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F) durante 24 horas. Complete la administración dentro de las 8 horas de haberla retirado del refrigerador. No se han observado incompatibilidades entre RUXIENCE y las bolsas de polícloruro de vinilo.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: RUXIENCE es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a amarillado claro para infusión intravenosa:

- 100 mg/10 ml (10 mg/ml) en un vial de dosis única
- 500 mg/50 ml (10 mg/ml) en un vial de dosis única

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones relacionadas con la infusión

Los fármacos de rituximab pueden provocar reacciones graves, incluso mortales, relacionadas con la infusión. Se produjeron reacciones graves normalmente durante la primera infusión con un tiempo de aparición de entre 30 y 120 minutos. Las reacciones y secuelas relacionadas con la infusión, inducidas por los fármacos de rituximab incluyen urticaria, hipotensión, angioedema, hipoxia, broncoespasmo, infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, infarto de miocardio, fibrilación ventricular, choque cardiogénico, eventos anafilácticos o muerte.

Administre a los pacientes medicación previa con un antihistamínico y acetaminofeno antes de administrar la dosis. Para los pacientes que tienen AR, GPA y PAM, se recomienda metilprednisolona 100 mg por vía intravenosa o su equivalente 30 minutos antes de cada infusión. Inicie el tratamiento médico (p. ej., glucocorticoides, epinefrina, broncodilatadores u oxígeno) para las reacciones relacionadas con la infusión, según sea necesario. Según la gravedad de la reacción relacionada con la infusión y las intervenciones requeridas, interrumpa la administración de RUXIENCE de forma temporal o permanente. Reanude la infusión con una reducción de velocidad mínima del 50 % una vez que los síntomas se hayan resuelto. Monitoree atentamente a los siguientes pacientes: aquellos con afecciones cardíacas o pulmonares preexistentes, aquellos que sufrieron reacciones adversas cardiopulmonares previas y aquellos con cifras altas de células malignas circulantes (>25,000/mm³) [consulte Advertencias y precauciones (5.7), Reacciones adversas (6.1)].

5.2 Reacciones mucocutáneas graves

Pueden ocurrir reacciones mucocutáneas, algunas con desenlace mortal, en pacientes tratados con fármacos de rituximab. Estas reacciones incluyen pénfigo paraneoplásico, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobullosa y necrólisis epidérmica tóxica. La aparición de estas reacciones ha sido variable e incluye informes con aparición el primer día de exposición al rituximab. Interrumpa la administración de RUXIENCE en pacientes que sufran una reacción mucocutánea grave. No se ha determinado la

seguridad de la readministración de fármacos de rituximab a pacientes con reacciones mucocutáneas graves.

5.3 Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

Puede haber una reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), que en algunos casos provoca hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte, en pacientes tratados con fármacos clasificados como anticuerpos citolíticos dirigidos a CD20, incluidos los fármacos de rituximab. Se han informado casos en pacientes con un resultado positivo para el antígeno de superficie de la hepatitis B (hepatitis B surface antigen, HBsAg) y también en pacientes con un resultado negativo para el HBsAg pero positivo para el anticuerpo contra el núcleo de la hepatitis B (hepatitis B core antibody, anti-HBc). También se ha producido una reactivación en pacientes cuya infección por hepatitis B (es decir, HBsAg negativo, anti-HBc positivo y anticuerpo de superficie de la hepatitis B [hepatitis B surface antibody, anti-HBs] positivo) parece haberse resuelto.

La reactivación del VHB se define como un aumento abrupto en la replicación del VHB que se manifiesta como un aumento rápido en los niveles séricos de ADN del VHB o la detección de HBsAg en una persona que tenía un resultado previo HBsAg negativo y anti-HBc positivo. A menudo, la reactivación de la replicación del VHB va seguida de hepatitis, es decir, aumento de los niveles de transaminasas. En casos graves, pueden producirse aumentos en los niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte. Examine a todos los pacientes para la detección de infección por VHB a través de una medición de HBsAg y anti-HBc antes de iniciar el tratamiento con RUXIENCE. En el caso de los pacientes que muestren evidencia de infección previa por hepatitis B (resultado positivo para HBsAg [independientemente del estado de anticuerpos] o resultado negativo para HBsAg pero positivo para anti-HBc), consulte con médicos que tengan experiencia en el manejo de la hepatitis B sobre el monitoreo y la consideración de una terapia antiviral contra el VHB antes y/o durante el tratamiento con RUXIENCE.

Monitoree a los pacientes con evidencia de infección actual o previa por VHB para detectar si hay signos clínicos y de laboratorio de hepatitis o reactivación del VHB durante la terapia con RUXIENCE y varios meses después de esta. Se ha informado reactivación del VHB hasta 24 meses después de finalizada la terapia con rituximab.

En los pacientes que presenten reactivación del VHB mientras reciben RUXIENCE, interrumpa de inmediato la administración de RUXIENCE y cualquier quimioterapia concomitante, e inicie el tratamiento adecuado. No existen datos suficientes sobre la seguridad de reanudar el tratamiento con RUXIENCE en pacientes que presentan reactivación del VHB. La reanudación del tratamiento con RUXIENCE en los pacientes cuya reactivación del VHB se resuelva debe analizarse con médicos que tengan experiencia en el manejo del VHB.

5.4 Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Puede producirse infección por el virus JC que cause LMP y muerte en pacientes tratados con fármacos de rituximab que tengan neoplasias malignas hematológicas o enfermedades autoinmunitarias. La mayoría de los pacientes con neoplasias malignas hematológicas a los que se les diagnosticó LMP recibían rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Los pacientes con enfermedades autoinmunitarias recibían terapia inmunosupresora previa o concomitante. La mayoría de los casos de LMP se diagnosticaron dentro de los 12 meses posteriores a la última infusión de rituximab.

Considere el diagnóstico de LMP en cualquier paciente que presente manifestaciones neurológicas de nueva aparición. La evaluación de la LMP incluye, entre otros, una consulta con un neurólogo, una exploración mediante imágenes por resonancia magnética (magnetic resonance imaging, MRI) del cerebro y una punción lumbar.

Interrumpa la administración de RUXIENCE y considere la interrupción o reducción de cualquier quimioterapia concomitante o terapia inmunosupresora en pacientes que presentan LMP.

5.5 Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Puede ocurrir insuficiencia renal aguda, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperuricemia o hiperfosfatemia por lisis tumoral, a veces mortal, dentro de las 12 a 24 horas posteriores a la primera infusión de fármacos de rituximab en pacientes con LNH. Una cifra alta de células malignas circulantes (>25,000/mm³) o una carga tumoral alta confieren un mayor riesgo de SLT. Administre hidratación intravenosa agresiva y terapia con hipouricemiantes en pacientes con alto riesgo de SLT. Corrija las anomalías electrolíticas, monitoree la función renal y el equilibrio hídrico, y administre tratamiento de apoyo, incluida diálisis según se indique [consulte Advertencias y precauciones (5.8)].

5.6 Infecciones

Pueden ocurrir infecciones graves, incluso mortales, bacterianas, micóticas y virales, nuevas o reactivadas, durante y después de la finalización de la terapia basada en fármacos de rituximab. Se han informado infecciones en algunos pacientes con hipogammaglobulinemia prolongada (definida como hipogammaglobulinemia >11 meses después de la exposición al rituximab). Las infecciones virales nuevas o reactivadas incluyeron citomegalovirus, virus del herpes simple, parvovirus B19, virus de la varicela zóster, virus del Nilo Occidental, y hepatitis B y C. Interrumpa la administración de RUXIENCE para infecciones graves e inicie una terapia antiinfecciosa adecuada [consulte Reacciones adversas (6.1)]. No se recomienda el uso de RUXIENCE en pacientes con infecciones activas graves.

5.7 Reacciones adversas cardiovasculares

Pueden ocurrir reacciones adversas cardíacas, incluida fibrilación ventricular, infarto de miocardio y choque cardiogénico, en pacientes que reciben fármacos de rituximab. Interrumpa las infusiones en caso de arritmias cardíacas graves o potencialmente mortales. Realice un monitoreo cardíaco durante y después de todas las infusiones de RUXIENCE en los pacientes que presentan arritmias clínicamente significativas o que tienen antecedentes de arritmia o angina [consulte Reacciones adversas (6.1)].

5.8 Toxicidad renal

Puede producirse toxicidad renal grave, incluso mortal, después de la administración de un fármaco de rituximab en pacientes con LNH. Se ha producido toxicidad renal en pacientes que tienen síndrome de lisis tumoral y en pacientes con LNH a los que se les administró terapia concomitante con cisplatino durante los ensayos clínicos. La combinación de cisplatino y RUXIENCE no es un régimen de tratamiento aprobado. Monitoree atentamente para detectar signos de insuficiencia renal e interrumpa la administración de RUXIENCE en los pacientes con creatinina sérica en aumento u oliguria [consulte Advertencias y precauciones (5.5)].

5.9 Obstrucción y perforación intestinal

Puede producirse dolor abdominal, obstrucción intestinal y perforación, que en algunos casos causa la muerte, en pacientes que reciben fármacos de rituximab en combinación con quimioterapia. En los informes posteriores a la comercialización, el tiempo medio hasta la perforación gastrointestinal documentada fue de 6 (intervalo de 1 a 77) días en pacientes con LNH. Evalúe si hay síntomas de obstrucción, como dolor abdominal o vómitos reiterados.

5.10 Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de la terapia con fármacos de rituximab y no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos antes o durante el tratamiento.

En el caso de los pacientes tratados con RUXIENCE, los médicos deben revisar el estado de vacunación del paciente y, si es posible, los pacientes deben estar al día con todas las vacunas de acuerdo con las pautas actuales de inmunización antes de iniciar la administración de RUXIENCE y administrar vacunas de virus no vivos al menos 4 semanas antes de un curso de RUXIENCE.

Se evaluó el efecto de rituximab en las respuestas inmunitarias en un estudio aleatorizado y controlado en pacientes con AR tratados con rituximab y metotrexato (MTX) en comparación con pacientes tratados con MTX solo.

Una respuesta a la vacunación antineumocócica (un antígeno independiente de linfocitos T), medida por un aumento en los títulos de anticuerpos a al menos 6 de 12 serotipos, fue menor en los pacientes tratados con rituximab más MTX en comparación con los pacientes tratados con MTX solo (19 % frente a 61 %). Una menor proporción de pacientes en el grupo de rituximab más MTX presentó niveles detectables de anticuerpos contra la hemocianina de lapa californiana (un nuevo antígeno proteico) después de la vacunación en comparación con los pacientes que recibieron MTX solo (47 % frente a 93 %).

Una respuesta positiva a la vacuna de toxoide tetánico (un antígeno dependiente de linfocitos T con inmunidad existente) fue similar en los pacientes tratados con rituximab más MTX en comparación con los pacientes que recibieron MTX solo (39 % frente a 42 %). La proporción de pacientes que mantuvieron una prueba cutánea de *Candida* positiva (para evaluar la hipersensibilidad retardada) también fue similar (77 % de los pacientes que recibieron rituximab más MTX frente a 70 % de los pacientes que recibieron MTX solo).

La mayoría de los pacientes del grupo tratado con rituximab tenían recuentos de linfocitos B por debajo del límite inferior del intervalo normal al momento de la inmunización. Se desconocen las implicaciones clínicas de estos hallazgos.

5.11 Toxicidad embriofetal

Según los datos de seres humanos, los fármacos de rituximab pueden causar daños fetales debido a la linfocitopenia de linfocitos B en bebés con exposición intrauterina. Informe a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Aconseje a las mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos eficaces mientras reciben RUXIENCE y durante 12 meses después de la última dosis [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1, 8.3)].

5.12 Uso concomitante con otros agentes biológicos y FARME distintos del metotrexato en la AR, la GPA y la PAM

Hay datos disponibles limitados sobre la seguridad del uso de agentes biológicos o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) distintos del metotrexato en pacientes con AR que muestran una disminución de los linfocitos B periféricos después del tratamiento con rituximab. Observe atentamente a los pacientes para detectar signos de infección si se utilizan agentes biológicos y/o FARME de forma concomitante. No se ha estudiado el uso concomitante de inmunosupresores que no sean corticosteroides en pacientes con GPA o PAM que muestran una disminución de los linfocitos B periféricos después del tratamiento con fármacos de rituximab.

5.13 Uso en pacientes con AR que no han tenido una respuesta inadecuada previa a antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT)

Si bien la eficacia de rituximab fue respaldada en cuatro ensayos controlados en pacientes con AR con respuestas inadecuadas previas a FARME no biológicos, y en un ensayo controlado en pacientes sin tratamiento previo con MTX, no se ha establecido una relación riesgo-beneficio favorable en estas poblaciones. No se recomienda el uso de RUXIENCE en pacientes con AR que no han tenido una respuesta inadecuada previa a uno o más antagonistas del FNT [consulte *Estudios clínicos* (14.6)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se analizan con mayor detalle en otras secciones del etiquetado:

- Reacciones relacionadas con la infusión [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)]
- Reacciones mucocutáneas graves [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)]
- Reactivación de la hepatitis B con hepatitis fulminante [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3)]
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva [consulte *Advertencias y precauciones* (5.4)]
- Síndrome de lisis tumoral [consulte *Advertencias y precauciones* (5.5)]
- Infecciones [consulte *Advertencias y precauciones* (5.6)]
- Reacciones adversas cardiovasculares [consulte *Advertencias y precauciones* (5.7)]
- Toxicidad renal [consulte *Advertencias y precauciones* (5.8)]
- Obstrucción y perforación intestinal [consulte *Advertencias y precauciones* (5.9)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Resumen de la experiencia en ensayos clínicos en neoplasias malignas linfoides

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a rituximab en 2783 pacientes, con exposiciones que van desde una sola infusión hasta los 2 años. El rituximab se estudió en ensayos de un solo grupo y controlados (n = 356 y n = 2427). La población incluyó 1180 pacientes con linfoma folicular o de grado bajo, 927 pacientes con DLBCL y 676 pacientes con LLC. La mayoría de los pacientes con LNH recibieron rituximab en una infusión de 375 mg/m² por infusión, administrado como agente único semanalmente por un máximo de 8 dosis, en combinación con quimioterapia por un máximo de 8 dosis, o después de la quimioterapia por un máximo de 16 dosis. Los pacientes con LLC recibieron rituximab 375 mg/m² en una infusión inicial, seguido de 500 mg/m² por un máximo de 5 dosis, en combinación con fludarabina y ciclofosfamida. El 71 % de los pacientes con LLC recibió 6 ciclos y el 90 % recibió al menos 3 ciclos de terapia basada en rituximab.

Las reacciones adversas más frecuentes de rituximab (incidencia >25 %) observadas en ensayos clínicos de pacientes con LNH fueron reacciones relacionadas con la infusión, fiebre, linfocitopenia, escalofríos, infección y astenia.

Las reacciones adversas más frecuentes de rituximab (incidencia >25 %) observadas en ensayos clínicos de pacientes con LLC fueron reacciones relacionadas con la infusión y neutropenia.

Reacciones relacionadas con la infusión

En la mayoría de los pacientes con LNH, las reacciones relacionadas con la infusión, que consistieron en fiebre, escalofríos/escalofríos intensos, náuseas, prurito, angioedema, hipotensión, dolor de cabeza, broncoespasmo, urticaria, erupción, vómitos, mialgia, mareos o hipertensión, ocurrieron durante la primera infusión de rituximab. Las reacciones relacionadas con la infusión generalmente ocurrieron dentro de los 30 a 120 minutos después de comenzar la primera infusión y se resolvieron al disminuir la velocidad o interrumpir la infusión de rituximab y con tratamiento de apoyo (difenhidramina, acetaminofeno y solución salina intravenosa). La incidencia de reacciones relacionadas con la infusión fue mayor durante la primera infusión (77 %) y disminuyó con cada infusión posterior [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)]. En pacientes con LNH folicular sin tratamiento previo o DLBCL sin tratamiento previo, que no tuvieron una reacción relacionada con la infusión de grado 3 o 4 en el ciclo 1 y recibieron una infusión de rituximab de 90 minutos en el ciclo 2, la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión de grado 3 o 4 el día de la infusión o el día posterior fue del 1.1 % (intervalo de confianza [IC] del 95 % [0.3 %; 2.8 %]). Para los ciclos 2 a 8, la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión de grado 3 o 4 el día de la infusión de 90 minutos o el día posterior fue del 2.8 % (IC del 95 % [1.3 %; 5.0 %]) [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1), *Estudios clínicos* (14.4)].

Infecciones

Se produjeron infecciones graves (grado 3 o 4 según los Criterios de Terminología Comunes para Eventos Adversos [Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE] del Instituto Nacional del Cáncer [National Cancer Institute, NCI]), incluida la sepsis, en menos del 5 % de los pacientes con LNH en los estudios de un solo grupo. La incidencia general de infecciones fue del 31 % (bacterianas 19 %, virales 10 %, desconocidas 6 % y micóticas 1 %) [consulte *Advertencias y precauciones* (5.6)].

En estudios aleatorizados y controlados en los que se administró rituximab después de la quimioterapia para el tratamiento del LNH folicular o de grado bajo, la tasa de infección fue más alta entre los pacientes que recibieron rituximab. En los pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes, se produjeron infecciones virales con mayor frecuencia en aquellos que recibieron rituximab.

Citopenias e hipogammaglobulinemia

En los pacientes con LNH que recibieron rituximab en monoterapia, se informaron citopenias de grado 3 y 4 de los CTC del NCI en el 48 % de los pacientes. Estas incluyeron linfocitopenia (40 %), neutropenia (6 %), leucopenia (4 %), anemia (3 %) y trombocitopenia (2 %). La mediana de la duración de la linfocitopenia fue de 14 días (intervalo, 1 a 588 días) y la de la neutropenia fue de 13 días (intervalo, 2 a 116 días). Durante los estudios de un solo grupo, se produjo un único evento de anemia aplásica transitoria (aplasia pura de glóbulos rojos) y dos eventos de anemia hemolítica después de la terapia con rituximab.

En los estudios de monoterapia, se produjo una disminución de los linfocitos B inducida por rituximab entre el 70 % y el 80 % de los pacientes con LNH. Hubo una disminución de los niveles séricos de IgM e IgG en el 14 % de estos pacientes.

En ensayos de LLC, la frecuencia de neutropenia prolongada y de neutropenia de aparición tardía fue mayor en los pacientes tratados con rituximab en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (R-FC) que en los pacientes tratados con FC. La neutropenia prolongada se define como neutropenia de grado 3 o 4 que no se ha resuelto entre 24 y 42 días después de la última dosis del tratamiento del estudio. La neutropenia de aparición tardía se define como neutropenia de grado 3 o 4 que comienza al menos 42 días después de la última dosis del tratamiento.

En los pacientes con LLC sin tratamiento previo, la frecuencia de neutropenia prolongada fue del 8.5 % en aquellos que recibieron R-FC (n = 402) y del 5.8 % en aquellos que recibieron FC (n = 398). En los pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada, la frecuencia de neutropenia de aparición tardía fue del 14.8 % de 209 pacientes que recibieron R-FC y del 4.3 % de 230 pacientes que recibieron FC.

En los pacientes con LLC con tratamiento previo, la frecuencia de neutropenia prolongada fue del 24.8 % en aquellos que recibieron R-FC (n = 274) y del 19.1 % en aquellos que recibieron FC (n = 274). En los pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada, la frecuencia de neutropenia de aparición tardía fue del 38.7 % de 160 pacientes que recibieron R-FC y del 13.6 % de 147 pacientes que recibieron FC.

LNH de grado bajo, recidivante o refractario

Las reacciones adversas que se presentan en la Tabla 1 ocurrieron en 356 pacientes con LNH de linfocitos B, positivo para CD20, de grado bajo o folicular, recidivante o refractario, tratados en estudios de un solo grupo de rituximab administrado como agente único [consulte *Estudios clínicos* (14.1)]. La mayoría de los pacientes recibieron rituximab 375 mg/m² semanalmente por 4 dosis.

Tabla 1

Incidencia de reacciones adversas en >5 % de los pacientes con LNH de grado bajo o folicular, recidivante o refractario que recibieron rituximab como agente único (N = 356)^{a,b}

	Todos los grados (%)	Grado 3 y 4 (%)
Cualquier reacción adversa	99	57
El cuerpo en su totalidad	86	10
Fiebre	53	1
Escalofríos	33	3
Infección	31	4
Astenia	26	1
Dolor de cabeza	19	1
Dolor abdominal	14	1
Dolor	12	1
Dolor de espalda	10	1
Irritación de la garganta	9	0
Rubor	5	0
Sistema sanguíneo y linfático	67	48
Linfocitopenia	48	40
Leucopenia	14	4
Neutropenia	14	6
Trombocitopenia	12	2
Anemia	8	3
Piel y faneras	44	2
Sudores nocturnos	15	1
Erupción	15	1
Prurito	14	1
Urticaria	8	1
Sistema respiratorio	38	4
Aumento de la tos	13	1
Rinitis	12	1
Broncoespasmo	8	1
Disnea	7	1
Sinusitis	6	0
Trastornos metabólicos y nutricionales	38	3
Angioedema	11	1
Hiperglucemia	9	1
Edema periférico	8	0
Aumento de LDH	7	0
Sistema digestivo	37	2
Náuseas	23	1
Diarrea	10	1
Vómitos	10	1
Sistema nervioso	32	1
Mareos	10	1
Ansiedad	5	1
Sistema musculoesquelético	26	3
Mialgia	10	1
Artralgia	10	1
Sistema cardiovascular	25	3
Hipotensión	10	1
Hipertensión	6	1

^a Reacciones adversas observadas hasta 12 meses después de la administración del rituximab. ^b Reacciones adversas clasificadas por gravedad según los CTC del NCI.

En estos estudios de rituximab de un solo grupo, se produjo bronquiolitis obliterante durante la infusión de rituximab y hasta 6 meses después.

LNH de grado bajo o folicular, sin tratamiento previo

En el estudio 4 de LNH, los pacientes del grupo de R-CVP tuvieron una mayor incidencia de toxicidad por infusión y neutropenia en comparación con los pacientes del grupo de CVP. Las siguientes reacciones adversas ocurrieron con mayor frecuencia (>5 %) en los pacientes que recibieron R-CVP en comparación con CVP solo: erupción (17 % frente a 5 %), tos (15 % frente a 6 %), rubor (14 % frente a 3 %), escalofríos intensos (10 % frente a 2 %), prurito (10 % frente a 1 %), neutropenia (8 % frente a 3 %) y opresión en el pecho (7 % frente a 1 %) [consulte Estudios clínicos (14.2)].

En el estudio 5 de LNH, la recopilación detallada de los datos de seguridad se limitó a reacciones adversas graves, infecciones de grado >2 y reacciones adversas de grado >3. En los pacientes que recibieron rituximab como terapia de mantenimiento con agente único después de rituximab más quimioterapia, se informaron infecciones con mayor frecuencia en comparación con el grupo de observación (37 % frente a 22 %). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 que ocurrieron con una incidencia más alta (>2 %) en el grupo de rituximab fueron infecciones (4 % frente a 1 %) y neutropenia (4 % frente a <1 %).

En el estudio 6 de LNH, las siguientes reacciones adversas se informaron con mayor frecuencia (>5 %) en los pacientes que recibieron rituximab después de CVP en comparación con los pacientes que no recibieron terapia adicional: fatiga (39 % frente a 14 %), anemia (35 % frente a 20 %), neuropatía sensorial periférica (30 % frente a 18 %), infecciones (19 % frente a 9 %), toxicidad pulmonar (18 % frente a 10 %), toxicidad hepatobiliar (17 % frente a 7 %), erupción y/o prurito (17 % frente a 5 %), artralgia (12 % frente a 3 %) y aumento de peso (11 % frente a 4 %). La neutropenia fue la única reacción adversa de grado 3 o 4 que se produjo con mayor frecuencia (>2 %) en el grupo de rituximab en comparación con aquellos que no recibieron terapia adicional (4 % frente a 1 %) [consulte Estudios clínicos (14.3)].

LDLBC

En los estudios 7 (NCT00003150) y 8 de LNH [consulte Estudios clínicos (14.3)], se informaron las siguientes reacciones adversas, independientemente de la gravedad, con mayor frecuencia (>5 %) en los pacientes >60 años que recibieron R-CHOP en comparación con CHOP solo: pirexia (56 % frente a 46 %), trastorno pulmonar (31 % frente a 24 %), trastorno cardíaco (29 % frente a 21 %) y escalofríos (13 % frente a 4 %). La recopilación detallada de los datos de seguridad en estos estudios se limitó principalmente a reacciones adversas de grado 3 y 4, y reacciones adversas graves.

En el estudio 8 de LNH, una revisión de la toxicidad cardíaca determinó que las arritmias supraventriculares o la taquicardia representaron la mayor diferencia en los trastornos cardíacos (4.5 % para R-CHOP frente a 1.0 % para CHOP).

Las siguientes reacciones adversas de grado 3 o 4 ocurrieron con mayor frecuencia entre los pacientes del grupo de R-CHOP en comparación con aquellos del grupo de CHOP: trombocitopenia (9 % frente a 7 %) y trastorno pulmonar (6 % frente a 3 %). Otras reacciones adversas de grado 3 o 4 que ocurrieron con mayor frecuencia entre los pacientes que recibieron R-CHOP fueron infección viral (estudio 8 de LNH), neutropenia (estudios 8 y 9 de LNH [NCT00064116]) y anemia (estudio 9 de LNH).

LLC
Los datos a continuación reflejan la exposición a rituximab en combinación con fludarabina y ciclofosfamida en 676 pacientes con LLC en el estudio 1 de LLC (NCT00281918) o en el estudio 2 de LLC (NCT0090051) [consulte Estudios clínicos (14.5)]. El intervalo de edad fue de 30 a 83 años y el 71 % eran hombres. La recopilación detallada de los datos de seguridad en el estudio 1 de LLC se limitó a reacciones adversas de grado 3 y 4, y reacciones adversas graves.

Las reacciones adversas relacionadas con la infusión se definieron por cualquiera de los siguientes eventos adversos que ocurrieron durante la infusión o dentro de las 24 horas después de iniciar la infusión: náuseas, pirexia, escalofríos, hipotensión, vómitos y disnea. En el estudio 1 de LLC, las siguientes reacciones adversas de grado 3 y 4 ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con R-FC en comparación con los pacientes tratados con FC: reacciones relacionadas con la infusión (9 % en el grupo de R-FC), neutropenia (30 % frente a 19 %), neutropenia febril (9 % frente a 6 %), leucopenia (23 % frente a 12 %) y pancitopenia (3 % frente a 1 %).

En el estudio 2 de LLC, las siguientes reacciones adversas de grado 3 o 4 ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con R-FC en comparación con los pacientes tratados con FC: reacciones relacionadas con la infusión (7 % en el grupo de R-FC), neutropenia (49 % frente a 44 %), neutropenia febril (15 % frente a 12 %), trombocitopenia (11 % frente a 9 %), hipotensión (2 % frente a 0 %) y hepatitis B (2 % frente a <1 %). El 59 % de los pacientes tratados con R-FC tuvo una reacción relacionada con la infusión de cualquier gravedad.

Resumen de la experiencia en ensayos clínicos de artritis reumatoide

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos que se presentan a continuación reflejan la experiencia en 2578 pacientes con AR tratados con rituximab en estudios¹ controlados y a largo plazo con una exposición total de 5014 años-paciente.

Entre todos los pacientes expuestos, las reacciones adversas informadas en más del 10 % de los pacientes incluyen reacciones relacionadas con la infusión, infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, infección de las vías urinarias y bronquitis.

En estudios controlados con placebo, los pacientes recibieron 2 x 500 mg o 2 x 1000 mg infusiones intravenosas de rituximab o placebo, en combinación con metotrexato, durante un período de 24 semanas. De estos estudios, se agruparon 938 pacientes tratados con rituximab (2 x 1000 mg) o placebo (consulte la Tabla 2). Las reacciones adversas informadas en >5 % de los pacientes fueron hipertensión, náuseas, infección de las vías respiratorias superiores, artralgia, pirexia y prurito (consulte la Tabla 2). Las tasas y los tipos de reacciones adversas en los pacientes que recibieron rituximab 2 x 500 mg fueron similares a los observados en los pacientes que recibieron rituximab 2 x 1000 mg.

Tabla 2*

Incidenia de todas las reacciones adversas** que ocurrieron en >2 % y al menos un 1 % más que con el placebo entre los pacientes con artritis reumatoide en los estudios clínicos hasta la semana 24 (agrupados)

Reacción adversa	Placebo + MTX N = 398 n (%)	Rituximab + MTX N = 540 n (%)
Hipertensión	21 (5)	43 (8)
Náuseas	19 (5)	41 (8)
Infección de las vías respiratorias superiores	23 (6)	37 (7)
Artralgia	14 (4)	31 (6)
Pirexia	8 (2)	27 (5)
Prurito	5 (1)	26 (5)
Escalofríos	9 (2)	16 (3)
Dispepsia	3 (<1)	16 (3)
Rinitis	6 (2)	14 (3)
Parestesia	3 (<1)	12 (2)
Urticaria	3 (<1)	12 (2)
Dolor en la parte superior del abdomen	4 (1)	11 (2)
Irritación de la garganta	0 (0)	11 (2)
Ansiedad	5 (1)	9 (2)
Migrañas	2 (<1)	9 (2)
Astenia	1 (<1)	9 (2)

* Estos datos se basan en 938 pacientes tratados en los estudios de fase 2 y 3 de rituximab (2 x 1000 mg) o placebo administrados en combinación con metotrexato.

** Codificados utilizando el Diccionario médico de actividades regulatorias (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA).

Reacciones relacionadas con la infusión

En los estudios agrupados, controlados con placebo de AR con rituximab, el 32 % de los pacientes tratados con rituximab tuvieron una reacción adversa durante la primera infusión o dentro de las 24 horas posteriores, en comparación con el 23 % de los pacientes tratados con placebo que recibieron su primera infusión. La incidencia de reacciones adversas durante las 24 horas posteriores a la segunda infusión de rituximab o placebo disminuyó a 11 % y 13 %, respectivamente. El 27 % de los pacientes tratados con rituximab tuvieron reacciones agudas relacionadas con la infusión (con manifestaciones de fiebre, escalofríos, escalofríos intensos, prurito, urticaria/erupción, angioedema, estornudos, irritación de la garganta, tos y/o broncoespasmo, con o sin hipotensión o hipertensión asociadas) después de su primera infusión, en comparación con el 19 % de los pacientes tratados con placebo que recibieron su primera infusión de placebo. La incidencia de estas reacciones agudas relacionadas con la infusión después de la segunda infusión de rituximab o placebo disminuyó a 9 % y 11 %, respectivamente. <1 % de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento tuvo reacciones agudas graves relacionadas con la infusión. Las reacciones agudas relacionadas con la infusión requirieron una modificación de la dosis (detención, disminución de la velocidad o interrupción de la infusión) en el 10 % y el 2 % de los pacientes que recibieron rituximab o placebo, respectivamente, después del primer curso. La proporción de pacientes que tuvieron reacciones agudas relacionadas con la infusión disminuyó con los cursos

posteriores de rituximab. La administración de glucocorticoides intravenosos antes de las infusiones de rituximab redujo la incidencia y la gravedad de dichas reacciones; sin embargo, no hubo un beneficio claro de la administración de glucocorticoides orales para la prevención de las reacciones agudas relacionadas con la infusión. Los pacientes de los estudios clínicos también recibieron antihistamínicos y acetaminofeno antes de las infusiones de rituximab.

Infecciones

En los estudios agrupados, controlados con placebo, el 39 % de los pacientes del grupo de rituximab tuvieron una infección de cualquier tipo en comparación con el 34 % de los pacientes del grupo de placebo. Las infecciones más frecuentes fueron nasofaringitis, infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones de las vías urinarias, bronquitis y sinusitis.

La incidencia de infecciones graves fue del 2 % en los pacientes tratados con rituximab y del 1 % del grupo de placebo.

En la experiencia con rituximab en 2578 pacientes con AR, la tasa de infecciones graves fue de 4.31 por 100 años-paciente. Las infecciones graves más frecuentes (>0.5 %) fueron neumonía o infecciones de las vías respiratorias inferiores, celulitis e infecciones de las vías urinarias. Las infecciones graves mortales incluyeron neumonía, sepsis y colitis. Las tasas de infecciones graves se mantuvieron estables en los pacientes que recibieron cursos posteriores. En 185 pacientes con AR activa tratados con rituximab, el tratamiento posterior con un FARME biológico, la mayoría de los cuales fueron antagonistas del FNT, no pareció aumentar la tasa de infecciones graves. Se observaron 13 infecciones graves en 186.1 años-paciente (6.99 por 100 años-paciente) antes de la exposición y 10 en 182.3 años-paciente (5.49 por 100 años-paciente) después de la exposición.

Reacciones adversas cardiovasculares

En los estudios agrupados, controlados con placebo, la proporción de pacientes con reacciones cardiovasculares graves fue del 1.7 % y 1.3 % en los grupos de tratamiento de rituximab y placebo, respectivamente. Se produjeron 3 muertes cardiovasculares durante el período doble ciego de los estudios de AR, incluidos todos los regímenes de rituximab (3/769 = 0.4 %), en comparación con ninguna en el grupo de tratamiento de placebo (0/389). En la experiencia con rituximab en 2578 pacientes con AR, la tasa de reacciones cardíacas graves fue de 1.93 por 100 años-paciente. La tasa de infarto de miocardio (IM) fue de 0.56 por cada 100 años-paciente (28 eventos en 26 pacientes), lo cual concuerda con las tasas de IM en la población general con AR. Estas tasas no aumentaron a lo largo de tres cursos de rituximab. Dado que los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares, en comparación con la población general, se debe monitorear a los pacientes con AR durante toda la infusión y se debe interrumpir la administración de RUXIENCE en caso de un evento cardíaco grave o potencialmente mortal.

Hipofosfatemia e hiperuricemia

En los estudios agrupados, controlados con placebo, se observó hipofosfatemia de aparición reciente (<2.0 mg/dl en el 12 % (67/540) de los pacientes que recibieron rituximab en comparación con el 10 % (39/398) de los pacientes que recibieron placebo. La hipofosfatemia fue más frecuente en los pacientes que recibieron corticosteroides. Se observó hiperuricemia de aparición reciente (>10 mg/dl) en el 1.5 % (8/540) de los pacientes que recibieron rituximab en comparación con el 0.3 % (1/398) de los pacientes que recibieron placebo.

En la experiencia con rituximab en pacientes con AR, se observó hipofosfatemia de aparición reciente en el 21 % (528/2570) de los pacientes e hiperuricemia de aparición reciente en el 2 % (56/2570) de los pacientes. La mayoría de los casos de hipofosfatemia observados se produjeron al momento de las infusiones y fueron transitorios.

Repetición del tratamiento en pacientes con AR

En la experiencia con rituximab en pacientes con AR, 2578 pacientes fueron expuestos a rituximab y recibieron hasta 10 cursos de rituximab en los ensayos clínicos de AR, en los cuales 1890, 1043 y 425 pacientes recibieron al menos dos, tres y cuatro cursos, respectivamente. La mayoría de los pacientes que recibieron cursos adicionales lo hicieron 24 semanas o más después del curso anterior y ninguno repitió el tratamiento antes de las 16 semanas. Las tasas y los tipos de reacciones adversas informados para los cursos posteriores de rituximab fueron similares a las tasas y los tipos observados para un solo curso de rituximab. En el estudio 2 de AR, en el que todos los pacientes recibieron rituximab inicialmente, el perfil de seguridad de los pacientes que repitieron el tratamiento con rituximab fue similar al de aquellos que repitieron el tratamiento con placebo [consulte Estudios clínicos (14.6) y Posología y administración (2.5)].

Resumen de la experiencia de ensayos clínicos en granulomatosis con poliangeitis (GPA) (granulomatosis de Wegener) y poliangeitis microscópica (PAM)

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Tratamiento de inducción de pacientes adultos con GPA/PAM activa (estudio 1 de GPA/PAM)

Los datos que se presentan a continuación del estudio 1 de GPA/PAM (NCT00104299) reflejan la experiencia en 197 pacientes adultos con GPA y PAM activas tratados con rituximab o ciclofosfamida en un estudio controlado único, que se realizó en dos fases: una fase de inducción de la remisión aleatorizada, a doble ciego, con doble simulación y control activo de 6 meses; y una fase de mantenimiento de la remisión adicional de 12 meses [consulte Estudios clínicos (14.7)]. En la fase de inducción de la remisión de 6 meses, 197 pacientes con GPA y PAM fueron aleatorizados para recibir rituximab 375 mg/m² una vez por semana durante 4 semanas más glucocorticoides, o ciclofosfamida oral 2 mg/kg por día (ajustada a la función renal, el recuento de glóbulos blancos y otros factores) más glucocorticoides para inducir la remisión. Una vez que se logró la remisión o al final del período de inducción de la remisión de 6 meses, el grupo de ciclofosfamida recibió azatioprina para mantener la remisión. El grupo de rituximab no recibió terapia adicional para mantener la remisión. El análisis principal se realizó al final del período de inducción de la remisión de 6 meses, y los resultados de seguridad de este período se describen a continuación.

Las reacciones adversas que se presentan a continuación en la Tabla 3 fueron eventos adversos que ocurrieron a una tasa de 10 % o más en el grupo de rituximab. Esta tabla refleja la experiencia en 99 pacientes con GPA y PAM tratados con rituximab, con un total de 47.6 años-paciente de observación y 98 pacientes con GPA y PAM tratados con ciclofosfamida, con un total de 47.0 años-paciente de observación. La infección fue la categoría más frecuente de eventos adversos informados (47 % a 62 %) y se analiza a continuación.

¹ Estudios agrupados: NCT00074438, NCT00422383, NCT00468546, NCT00299130, NCT00282308, NCT00266227, NCT02693210, NCT02093026 y NCT02097745.

Tabla 3

Incidencia de todas las reacciones adversas que ocurrieron en >10 % de los pacientes tratados con rituximab con GPA y PAM activas en el estudio 1 de GPA/PAM hasta el mes 6*

Reacción adversa	Rituximab N = 99 n (%)	Ciclofosfamida N = 98 n (%)
Náuseas	18 (18 %)	20 (20 %)
Diarrea	17 (17 %)	12 (12 %)
Dolor de cabeza	17 (17 %)	19 (19 %)
Espasmos musculares	17 (17 %)	15 (15 %)
Anemia	16 (16 %)	20 (20 %)
Edema periférico	16 (16 %)	6 (6 %)
Insomnio	14 (14 %)	12 (12 %)
Artralgia	13 (13 %)	9 (9 %)
Tos	13 (13 %)	11 (11 %)
Fatiga	13 (13 %)	21 (21 %)
Aumento de ALT	13 (13 %)	15 (15 %)
Hipertensión	12 (12 %)	5 (5 %)
Epistaxis	11 (11 %)	6 (6 %)
Disnea	10 (10 %)	11 (11 %)
Leucopenia	10 (10 %)	26 (27 %)
Erupción	10 (10 %)	17 (17 %)

* El diseño del estudio permitió el cruzamiento o el tratamiento según el mejor criterio médico, y 13 pacientes de cada grupo de tratamiento recibieron una segunda terapia durante el período del estudio de 6 meses.

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones relacionadas con la infusión en el estudio 1 de GPA/PAM se definieron como cualquier evento adverso que ocurriera dentro de las 24 horas posteriores a una infusión y que los investigadores consideraran relacionado con la infusión. Entre los 99 pacientes tratados con rituximab, el 12 % tuvo al menos una reacción relacionada con la infusión, en comparación con el 11 % de los 98 pacientes del grupo de ciclofosfamida. Las reacciones relacionadas con la infusión incluyeron síndrome de liberación de citocinas, rubor, irritación de la garganta y temblores. En el grupo de rituximab, la proporción de pacientes que tuvieron una reacción relacionada con la infusión fue del 12 %, 5 %, 4 % y 1 % después de la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente. Los pacientes recibieron medicación previa con antihistamínicos y acetaminofeno antes de cada infusión de rituximab y recibieron corticosteroides orales de base que pueden haber mitigado o enmascarado una reacción relacionada con la infusión; sin embargo, no hay evidencia suficiente como para determinar si la medicación previa disminuye la frecuencia o la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

Infecciones

En el estudio 1 de GPA/PAM, el 62 % (61/99) de los pacientes del grupo de rituximab tuvo una infección de cualquier tipo, en comparación con el 47 % (46/98) de los pacientes del grupo de ciclofosfamida, antes del mes 6. Las infecciones más comunes en el grupo de rituximab fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones de las vías urinarias y herpes zóster.

La incidencia de infecciones graves fue del 11 % en los pacientes tratados con rituximab y del 10 % en los pacientes tratados con ciclofosfamida, con tasas de aproximadamente 25 y 28 por 100 años-paciente, respectivamente. La infección grave más frecuente fue neumonía.

Hipogammaglobulinemia

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior del intervalo normal) en pacientes con GPA y PAM tratados con rituximab en el estudio 1 de GPA/PAM. A los 6 meses, en el grupo de rituximab, el 27 %, 58 % y 51 % de los pacientes con niveles normales de inmunoglobulina al inicio tuvieron niveles bajos de IgA, IgG e IgM, respectivamente, en comparación con el 25 %, 50 % y 46 % en el grupo de ciclofosfamida.

Tratamiento de seguimiento de pacientes adultos con GPA/PAM que lograron el control de la enfermedad con el tratamiento de inductación (estudio 2 de GPA/PAM)

En el estudio 2 de GPA/PAM (NCT00748644), un estudio clínico abierto y controlado [consulte Estudios clínicos (14.7)], que evaluó la eficacia y seguridad de rituximab no autorizado en los EE. UU. frente a azatioprina como tratamiento de seguimiento en pacientes adultos con GPA, PAM o vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) limitada al riñón, que habían logrado el control de la enfermedad después del tratamiento de inducción con ciclofosfamida; un total de 57 pacientes con GPA y PAM en remisión de la enfermedad recibieron tratamiento de seguimiento con dos infusiones intravenosas de 500 mg de rituximab no autorizado en los EE. UU., con una diferencia de dos semanas el día 1 y el día 15, seguidas de una infusión intravenosa de 500 mg cada 6 meses durante 18 meses.

El perfil de seguridad concordó con el perfil de seguridad de rituximab en AR, GPA y PAM.

Reacciones relacionadas con la infusión

En el estudio 2 de GPA/PAM, 7/57 (12 %) pacientes del grupo de rituximab no autorizado en los EE. UU. informaron reacciones relacionadas con la infusión. La incidencia de síntomas de reacciones relacionadas con la infusión (RRI) fue más alta durante o después de la primera infusión (9 %) y disminuyó con las infusiones posteriores (<4 %). Un paciente tuvo dos RRI graves, dos RRI produjeron la modificación de la dosis y ninguna RRI fue muy grave, mortal o produjo el retiro del estudio.

Infecciones

En el estudio 2 de GPA/PAM, 30/57 (53 %) pacientes del grupo de rituximab no autorizado en los EE. UU. y 33/58 (57 %) del grupo de azatioprina informaron infecciones. La incidencia de infecciones de todos los grados fue similar entre los grupos. La incidencia de infecciones graves fue similar en ambos grupos (12 %). La infección grave informada con mayor frecuencia en el grupo fue bronquitis leve o moderada.

Estudio de observación a largo plazo con rituximab en pacientes con GPA/PAM (estudio 3 de GPA/PAM)

En un estudio de observación de seguridad a largo plazo (NCT01613599), 97 pacientes con GPA o PAM recibieron tratamiento con rituximab (media de 8 infusiones [intervalo 1 a 28]) durante un máximo de 4 años, de acuerdo con la práctica estándar del médico y a su criterio. La mayoría de los pacientes recibieron dosis que oscilaron entre 500 mg y 1000 mg, aproximadamente cada 6 meses. El perfil de seguridad concordó con el perfil de seguridad de rituximab en AR, GPA y PAM.

6.2 Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de observar inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del análisis. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un análisis puede verse influida por varios factores, como la metodología del análisis, la manipulación de las muestras, el momento de recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, puede ser confusa la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o contra otros fármacos de rituximab.

Mediante el uso de un ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, ELISA), se detectaron anticuerpos contra el rituximab en 4 de 356 (1.1 %) pacientes con LNH folicular o de grado bajo que recibieron rituximab como agente único. Tres de los cuatro pacientes tuvieron una respuesta clínica objetiva.

Un total de 273/2578 (11 %) pacientes con AR obtuvieron resultados positivos para anticuerpos contra rituximab en cualquier momento después de recibir rituximab. La positividad de anticuerpos contra rituximab no se asoció con un aumento en las tasas de reacciones relacionadas con la infusión ni con otros eventos adversos. Tras el tratamiento

posterior, las proporciones de pacientes con reacciones relacionadas con la infusión fueron similares entre los pacientes con resultados positivos y negativos para anticuerpos contra rituximab, y la mayoría de las reacciones fueron de leves a moderadas. Cuatro pacientes con resultados positivos para anticuerpos contra rituximab tuvieron reacciones graves relacionadas con la infusión, y la relación temporal entre la positividad de anticuerpos contra rituximab y la reacción relacionada con la infusión fue variable.

Un total de 23/99 (23 %) pacientes adultos tratados con rituximab con GPA y PAM presentaron anticuerpos contra rituximab antes de los 18 meses en el estudio 1 de GPA/PAM. No está clara la relevancia clínica de la formación de anticuerpos contra rituximab en los pacientes adultos tratados con rituximab.

6.3 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de rituximab posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Hematológicas: pancitopenia prolongada, hipoplasia medular, neutropenia prolongada o de aparición tardía de grado 3 o 4, síndrome de hiperviscosidad en la macroglobulinemia de Waldenström, hipogammaglobulinemia prolongada [consulte *Advertencias y precauciones (5.6)*].
- Cardíacas: insuficiencia cardíaca mortal.
- Eventos inmunitarios/autoinmunitarios: uveítis, neuritis óptica, vasculitis sistémica, pleuritis, síndrome de Sjögren, enfermedad del suero, artritis poliarticular y vasculitis con erupción.
- Infección: infecciones virales, que incluyen leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), aumento de infecciones mortales en linfomas asociados con el VIH y una mayor incidencia informada de infecciones de grado 3 y 4 [consulte *Advertencias y precauciones (5.6)*].
- Neoplasia: progresión de sarcoma de Kaposi.
- Cutáneas: reacciones mucocutáneas graves, piodermia gangrenosa (incluido cuadro genital).
- Gastrointestinales: obstrucción y perforación intestinal.
- Pulmonares: bronquiolitis obliterante mortal y enfermedad pulmonar intersticial mortal.
- Sistema nervioso: síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR).

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con fármacos de rituximab. En pacientes con LLC, el rituximab no alteró la exposición sistémica a la fludarabina o la ciclofosfamida. En ensayos clínicos de pacientes con AR, la administración concomitante de metotrexato o ciclofosfamida no alteró la farmacocinética del rituximab.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Según los datos en seres humanos, los fármacos de rituximab pueden provocar resultados adversos en el desarrollo, incluida linfocitopenia de linfocitos B en bebés con exposición intrauterina (consulte *Consideraciones clínicas*). En estudios de reproducción en animales, la administración intravenosa de rituximab a macacas preñadas durante el período de organogénesis causó una disminución de los linfocitos B linfoides en las crías recién nacidas en dosis que produjeron el 80 % de la exposición (en función del área bajo la curva [area under the curve, AUC]) de las logradas después de una dosis de 2 gramos en seres humanos. Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo para el feto.

Los desenlaces adversos en el embarazo se producen independientemente de la salud de la madre o el uso de medicamentos. Se desconoce el riesgo de base de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para las poblaciones indicadas. En la población general de los EE. UU., el riesgo de base calculado de defectos congénitos importantes es del 2 % al 4 % y de abortos espontáneos es del 15 % al 20 % de los embarazos clínicamente reconocidos.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

Se debe observar a los recién nacidos y bebés para detectar signos de infección y manejarlos en consecuencia.

Datos

Datos sobre seres humanos

Los datos posteriores a la comercialización indican que la linfocitopenia de linfocitos B, que generalmente dura menos de seis meses, puede ocurrir en bebés con exposición intrauterina a rituximab. Después del nacimiento, se detectó rituximab en el suero de bebés que habían tenido exposición intrauterina.

Datos sobre animales

Se realizó un estudio de toxicidad del desarrollo embriofetal en macacas preñadas. Las hembras preñadas recibieron rituximab por vía intravenosa durante la gestación temprana (período de organogénesis; días 20 a 50 posteriores al coito). El rituximab se administró como dosis de carga los días 20, 21 y 22 posteriores al coito (PC) en 15, 37.5 o 75 mg/kg/día, y luego semanalmente los días 29, 36, 43 y 50 PC en 20, 50 o 100 mg/kg/semana. La dosis de 100 mg/kg/semana produjo el 80 % de la exposición (en función del AUC) de las logradas después de una dosis de 2 gramos en seres humanos. El rituximab atraviesa la placenta de las monas. Las crías expuestas no mostraron ningún efecto teratogénico, pero sí presentaron una disminución de los linfocitos B del tejido linfóide.

Se completó un estudio posterior de toxicidad reproductiva prenatal y posnatal en macacas para evaluar los efectos en el desarrollo, incluida la recuperación de linfocitos B y la función inmunitaria, en crías con exposición intrauterina a rituximab. Los animales fueron tratados con una dosis de carga de 0, 15 o 75 mg/kg todos los días durante 3 días, seguida de una dosis semanal de 0, 20 o 100 mg/kg. Se trataron subconjuntos de hembras preñadas desde el día 20 PC hasta el día 78 después del parto, desde el día 76 PC hasta el día 134 PC, y desde el día 132 PC hasta el parto y el día 28 después del parto. Independientemente del momento del tratamiento, se observó una disminución de los linfocitos B e inmunosupresión en las crías de los animales preñados tratados con rituximab. Los recuentos de linfocitos B regresaron a los niveles normales y la función inmunológica se restableció en el plazo de los 6 meses después del parto.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

Hay datos limitados sobre la presencia de rituximab en la leche materna humana y el efecto en el bebé lactante, y no hay datos sobre el efecto en la producción de leche. El rituximab se detecta en la leche de monas lactantes, y hay presencia de IgG materna en la leche materna humana. También se ha informado que el rituximab se excreta en concentraciones bajas en la leche materna humana. Dado que se desconoce la importancia clínica de este hallazgo para los niños, aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con RUXIENCE y durante los 6 meses posteriores a la última dosis debido al potencial de reacciones adversas graves en niños lactantes.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Los fármacos de rituximab pueden causar daño fetal cuando se administran a una mujer embarazada [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Prueba para la detección del embarazo

Verifique si existe un embarazo en las mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar la administración de RUXIENCE.

Anticoncepción

Mujeres

Aconseje a las mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con RUXIENCE y durante 12 meses después de la última dosis.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de los fármacos de rituximab en pacientes pediátricos con LNH, LLC o AR.

El rituximab no se estudió en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJP) debido a inquietudes con respecto al potencial de inmunosupresión prolongada como resultado de la disminución de linfocitos B en el sistema inmunitario juvenil en desarrollo.

8.5 Uso geriátrico

LNH difuso de linfocitos B grandes

Entre los pacientes con DLBCL evaluados en tres ensayos aleatorizados controlados con tratamiento activo, 927 pacientes recibieron rituximab en combinación con quimioterapia. De estos, 396 (43 %) tenían 65 años o más y 123 (13 %) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Las reacciones adversas cardíacas, en su mayoría arritmias supraventriculares, ocurrieron con mayor frecuencia entre los pacientes de edad avanzada. Las reacciones adversas pulmonares graves también fueron más frecuentes entre los pacientes de edad avanzada, incluidas neumonía y neumonitis.

Linfoma no Hodgkin de grado bajo o folicular

Los pacientes con LNH folicular sin tratamiento previo evaluados en el estudio 5 de LNH fueron aleatorizados para recibir a rituximab como terapia de mantenimiento con agente único (n = 505) o para observación (n = 513) después de lograr una respuesta a rituximab en combinación con quimioterapia. De estos, 123 (24 %) pacientes del grupo de rituximab tenían 65 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Otros estudios clínicos de rituximab en LNH de linfocitos B, positivo para CD20, de grado bajo o folicular no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 65 años de edad o más como para determinar si respondían de manera diferente a los sujetos más jóvenes.

Leucemia linfocítica crónica

Entre los pacientes con LLC evaluados en dos ensayos aleatorizados, controlado con tratamiento activo, 243 de 676 pacientes tratados con rituximab (36 %) tenían 65 años o más; de estos, 100 pacientes tratados con rituximab (15 %) tenían 70 años o más.

En los análisis exploratorios definidos por edad, no se observó ningún beneficio de la adición de rituximab a fludarabina y ciclofosfamida entre los pacientes de 70 años o más en el estudio 1 de LLC o en el estudio 2 de LLC; tampoco se observó ningún beneficio de la adición de rituximab a fludarabina y ciclofosfamida entre los pacientes de 65 años o más en el estudio 2 de LLC [consulte Estudios clínicos (14.5)]. Los pacientes de 70 años o más recibieron una intensidad de dosis más baja de fludarabina y ciclofosfamida en comparación con los pacientes más jóvenes, independientemente de la adición de rituximab. En el estudio 1 de LLC, la intensidad de la dosis de rituximab fue similar en los pacientes mayores y los más jóvenes; sin embargo, en el estudio 2 de LLC, los pacientes mayores recibieron una intensidad de dosis más baja de rituximab.

La incidencia de reacciones adversas de grado 3 y 4 fue más alta entre los pacientes que recibían R-FC y tenían 70 años o más en comparación con los pacientes más jóvenes en los casos de neutropenia (44 % frente a 31 % [estudio 1 de LLC]; 56 % frente a 39 % [estudio 2 de LLC]), neutropenia febril (16 % frente a 6 % [estudio 10 de LNH (NCT00719472)]), anemia (5 % frente a 2 % [estudio 1 de LLC]; 21 % frente a 10 % [estudio 2 de LLC]), trombocitopenia (19 % frente a 8 % [estudio 2 de LLC]), pancitopenia (7 % frente a 2 % [estudio 1 de LLC]; 7 % frente a 2 % [estudio 2 de LLC]) e infecciones (30 % frente a 14 % [estudio 2 de LLC]).

Artritis reumatoide

Entre los 2578 pacientes de los estudios mundiales de AR finalizados hasta la fecha, el 12 % tenía entre 65 y 75 años y el 2 % tenía 75 años o más. Las incidencias de reacciones adversas fueron similares entre los pacientes mayores y los más jóvenes. Las tasas de reacciones adversas graves, incluidas infecciones graves, neoplasias malignas y eventos cardiovasculares, fueron más altas en los pacientes mayores.

Granulomatosis con poliangitis (GPA) (granulomatosis de Wegener) y poliangitis microscópica

De los 99 pacientes tratados con rituximab con GPA y PAM del estudio 1 de GPA/PAM, 36 (36 %) tenían 65 años o más, mientras que 8 (8 %) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre los pacientes que tenían 65 años o más y los pacientes más jóvenes. La incidencia general y la tasa de todos los eventos adversos graves fueron más altas en los pacientes de 65 años o más. El estudio clínico no incluyó una cantidad suficiente de pacientes de 65 años de edad o más como para determinar si estos responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes.

En el estudio 2 de GPA/PAM, 30 (26 %) de los pacientes inscritos tenían al menos 65 años, de los cuales 12 pacientes fueron expuestos a rituximab no autorizado en los EE. UU. y 18 fueron expuestos a azatioprina. El estudio clínico no incluyó una cantidad suficiente de pacientes de 65 años de edad o más como para determinar si estos responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

El rituximab-pvr es un anticuerpo monoclonal kappa IgG₁ murino/humano quimérico, modificado genéticamente, dirigido contra el antígeno CD20. El rituximab-pvr tiene un peso molecular aproximado de 145 kD.

El rituximab-pvr se produce mediante un cultivo en suspensión de células de mamíferos (ovario de hámster chino) en un medio nutritivo.

La inyección de RUXIENCE (rituximab-pvr) es una solución estéril, sin conservantes, transparente a ligeramente opalescente, incolora a amarillo amarillado claro para infusión intravenosa. RUXIENCE se suministra en una concentración de 10 mg/ml en viales de dosis única de 100 mg/10 ml o 500 mg/50 ml. Cada ml de solución contiene 10 mg de rituximab-pvr, 0.056 mg de edetato disódico dihidrato, 1.2 mg de L-histidina, 2.57 mg de clorhidrato de L-histidina monohidrato, 0.2 mg de polisorbato 80, 85 mg de sacarosa y agua para inyección, USP. El pH es de 5.8.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El rituximab-pvr es un anticuerpo monoclonal. Los fármacos de rituximab se dirigen al antígeno CD20 expresado en la superficie de los linfocitos pre-B y B maduros. Tras la unión a CD20, los fármacos de rituximab median la lisis de los linfocitos B. Los posibles mecanismos de lisis celular incluyen citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC). Se cree que los linfocitos B desempeñan una función en la patogénesis de la artritis reumatoide (AR) y la sinovitis crónica asociada. En este contexto, los linfocitos B pueden actuar en múltiples sitios en el proceso autoinmunitario/inflamatorio, incluso a través de la producción de factor reumatoide (FR) y otros autoanticuerpos, presentación de antígenos, activación de linfocitos T y/o producción de citocinas proinflamatorias.

12.2 Farmacodinámica

Linfoma no Hodgkin (LNH)

En pacientes con LNH, la administración de rituximab produjo una disminución de los linfocitos B circulantes y tisulares. Entre los 166 pacientes del estudio 1 de LNH (NCT000168740), los linfocitos B circulantes positivos para CD19 disminuyeron dentro de las primeras tres semanas con una disminución sostenida hasta 6 a 9 meses después del tratamiento en el 83 % de los pacientes. La recuperación de linfocitos B comenzó aproximadamente a los 6 meses y la mediana de los niveles de linfocitos B volvió a la normalidad a los 12 meses después de finalizar el tratamiento.

Se observaron reducciones sostenidas y estadísticamente significativas en los niveles séricos de IgM e IgG desde 5 hasta 11 meses después de la administración de rituximab; el 14 % de los pacientes tuvo niveles séricos de IgM y/o IgG por debajo del intervalo normal.

Artritis reumatoide

En pacientes con AR, el tratamiento con rituximab indujo la disminución de linfocitos B periféricos, donde la mayoría de los pacientes demostraron una disminución casi total (recuentos de CD19 por debajo del límite inferior de cuantificación, 20 linfocitos/pl) dentro de las 2 semanas posteriores a recibir la primera dosis de rituximab. La mayoría de los pacientes mostró una disminución de linfocitos B periféricos durante al menos 6 meses. Una pequeña proporción de pacientes (~4 %) tuvo una disminución prolongada de linfocitos B periféricos que duró más de 3 años después de un solo curso de tratamiento. Los niveles séricos totales de inmunoglobulina, IgM, IgG e IgA, se redujeron a los 6 meses, y el mayor cambio se observó en la IgM. En la semana 24 del primer curso de tratamiento con rituximab, pequeñas proporciones de pacientes tuvieron disminuciones en los niveles de IgM (10 %), IgG (2.8 %) e IgA (0.8 %) por debajo del límite inferior del intervalo normal (lower limit of normal, LLN). En la experiencia con rituximab en pacientes con AR durante el tratamiento repetido con rituximab, el 23.3 %, 5.5 % y 0.5 % de los pacientes tuvieron disminuciones en las concentraciones de IgM, IgG e IgA por debajo del LLN en cualquier momento después de recibir rituximab, respectivamente. No son claras las consecuencias clínicas de las disminuciones en los niveles de inmunoglobulina en pacientes con AR tratados con rituximab. El tratamiento con rituximab en pacientes con AR se asoció con la reducción de determinados marcadores biológicos de inflamación, como interleucina-6 (IL-6), proteína C reactiva (C-reactive protein, CRP), proteína amiloide sérica (serum amyloid protein, SAA), complejo heterodímero S100 A8/S100 A9 (S100 A8/9), antipeptido citrulinado (anti-citrullinated peptide, anti-CCP) y factor reumatoide (FR).

Granulomatosis con polianquitis (GPA) (granulomatosis de Wegener) y polianquitis microscópica

En los pacientes con GPA y PAM del estudio 1 de GPA/PAM, los linfocitos B CD19 en sangre periférica disminuyeron a menos de 10 linfocitos/pl después de las primeras dos infusiones de rituximab, y permanecieron en ese nivel en la mayoría (84 %) de los pacientes hasta el mes 6. Antes del mes 12, la mayoría de los pacientes (81 %) mostró signos de reaparición de linfocitos B con recuentos >10 linfocitos/pl. Antes del mes 18, la mayoría de los pacientes (87 %) tenía recuentos >10 linfocitos/pl.

En el estudio 2 de GPA/PAM, en el que los pacientes recibieron rituximab no autorizado en los EE. UU. en dos infusiones intravenosas de 500 mg con una diferencia de dos semanas, seguidas de una infusión intravenosa de 500 mg en los meses 6, 12 y 18, el 70 % (30 de 43) de los pacientes tratados con rituximab con linfocitos B periféricos CD19+ evaluados después del inicio no tenían linfocitos B periféricos CD19+ detectables en el mes 24. En el mes 24, los 37 pacientes con linfocitos B periféricos CD19+ evaluables al inicio y mediciones del mes 24 tenían niveles más bajos de linfocitos B CD19+ en relación con el inicio.

12.3 Farmacocinética

Linfoma no Hodgkin (LNH)

La farmacocinética se caracterizó en 203 pacientes con LNH que recibieron 375 mg/m² de rituximab por semana mediante infusión intravenosa por 4 dosis. Se detectó rituximab en el suero de los pacientes de 3 a 6 meses después de finalizar el tratamiento.

El perfil farmacocinético de rituximab cuando se administró en 6 infusiones de 375 mg/m² en combinación con 6 ciclos de quimioterapia con CHOP fue similar al observado con rituximab solo.

Según un análisis farmacocinético poblacional de los datos de 298 pacientes con LNH que recibieron rituximab una vez por semana o una vez cada tres semanas, la mediana estimada de la semivida de eliminación terminal fue de 22 días (intervalo, 6.1 a 52 días). Los pacientes con recuentos celulares positivos para CD19 más altos o lesiones tumorales medibles más grandes antes del tratamiento tuvieron una depuración más alta. Sin embargo, no es necesario ajustar la dosis al recuento de CD19 o al tamaño de la lesión tumoral previos al tratamiento. La edad y el sexo no tuvieron ningún efecto en la farmacocinética de rituximab. La farmacocinética se caracterizó en 21 pacientes con LLC que recibieron rituximab de acuerdo con la dosis y el cronograma recomendados. La mediana estimada de la semivida terminal de rituximab fue de 32 días (intervalo, 14 a 62 días).

Artritis reumatoide

Después de la administración de 2 dosis de rituximab en pacientes con AR, la media (±SD [desviación estándar]; % de CV [coeficiente de variación]) de las concentraciones después de la primera infusión (C_{max} primera) y la segunda infusión (C_{max} segunda) fueron 157 (±46; 29 %) y 183 (±55; 30 %) mcg/ml, y 318 (±86; 27 %) y 381 (±98; 26 %) mcg/ml para las dosis de 2 x 500 mg y 2 x 1000 mg, respectivamente.

Según un análisis farmacocinético poblacional de los datos de 2005 pacientes con AR que recibieron rituximab, la depuración estimada de rituximab fue de 0.335 l/día; el volumen de distribución fue de 3.1 l y la semivida de eliminación terminal media fue de 18.0 días (intervalo, 5.17 a 77.5 días). La edad, el peso y el sexo no tuvieron ningún efecto en la farmacocinética de rituximab en los pacientes con AR.

Granulomatosis con polianquitis (GPA) (granulomatosis de Wegener) y polianquitis microscópica

Los parámetros farmacocinéticos en los pacientes adultos con GPA/PAM que recibieron 375 mg/m² de rituximab intravenoso o rituximab no autorizado en los EE. UU. una vez por semana por cuatro dosis se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4
Farmacocinética poblacional en pacientes adultos con GPA/PAM

Parámetro	Estadística	Estudio 1 de GPA/PAM
N	Cantidad de pacientes	97
Semivida terminal (días)	Mediana (intervalo)	25 (11 a 52)
AUC _{0-180d} (pg/ml*día)	Mediana (intervalo)	10302 (3653 a 21874)
Depuración (litros/día)	Mediana (intervalo)	0.279 (0.113 a 0.653)
Volumen de distribución (litros)	Mediana (intervalo)	3.12 (2.42 a 3.91)

El análisis de farmacocinética poblacional en adultos con GPA y PAM mostró que los pacientes de sexo masculino y los pacientes con mayor BSA o niveles positivos de anticuerpos contra el rituximab tienen una depuración más alta. Sin embargo, no es necesario un ajuste adicional de la dosis en función del sexo o del estado de anticuerpos contra el fármaco.

Poblaciones específicas

No se ha estudiado la farmacocinética de los fármacos de rituximab en niños y adolescentes con LNH, LLC o AR.

No se realizaron estudios formales para examinar los efectos de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de los fármacos de rituximab.

Estudios de interacción farmacológica

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con fármacos de rituximab.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogenicidad, mutagenicidad, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para establecer el potencial carcinogénico o mutagénico de los fármacos de rituximab ni para determinar los posibles efectos en la fertilidad de machos o hembras.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 LNH de linfocitos B, positivo para CD20, de grado bajo o folicular, recidivante o refractario

La seguridad y la eficacia de rituximab en el LNH CD20+ recidivante y refractario se demostraron en 3 estudios de un solo grupo en los que se inscribieron 296 pacientes.

Estudio 1 de LNH

Se realizó un estudio multicéntrico, abierto, de un solo grupo en 166 pacientes con LNH de linfocitos B, de grado bajo o folicular, recidivante o refractario, que recibieron 375 mg/m² de rituximab administrados en una infusión intravenosa semanal por 4 dosis. Se excluyó del estudio a los pacientes con masas tumorales >10 cm o con >5000 linfocitos/pl en sangre periférica.

Los resultados se resumen en la Tabla 5. La mediana del tiempo hasta la aparición de la respuesta fue de 50 días. Los signos y síntomas relacionados con la enfermedad (incluidos los síntomas B) se resolvieron en el 64 % (25/39) de los pacientes con dichos síntomas al ingresar en el estudio.

Estudio 2 de LNH

En un estudio multicéntrico de un solo grupo, 37 pacientes con LNH de grado bajo, recidivante o refractario, recibieron 375 mg/m² de rituximab semanalmente por 8 dosis. Los resultados se resumen en la Tabla 5.

Estudio 3 de LNH

En un estudio multicéntrico de un solo grupo, 60 pacientes recibieron 375 mg/m² de rituximab semanalmente por 4 dosis. Todos los pacientes tenían LNH de linfocitos B, de grado bajo o folicular, recidivante o refractario, y habían logrado una respuesta clínica objetiva al rituximab administrado entre 3.8 y 35.6 meses (mediana de 14.5 meses) antes de la repetición del tratamiento con rituximab. De estos 60 pacientes, 5 recibieron más de un curso adicional de rituximab. Los resultados se resumen en la Tabla 5.

Enfermedad voluminosa

En los datos agrupados de los estudios 1 y 3, 39 pacientes con LNH voluminoso (una sola lesión >10 cm de diámetro), de grado bajo, recidivante o refractario recibieron 375 mg/m² de rituximab semanalmente por 4 dosis. Los resultados se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5

Resumen de los datos de eficacia del LNH con rituximab por cronograma y entomo clínico

	Estudio 1 de LNH Semanalmente x 4 N = 166	Estudio 2 de LNH Semanalmente x 8 N = 37	Estudio 1 de LNH y estudio 3 de LNH y enfermedad voluminosa, semanalmente x 4 N = 39 ^a	Estudio 3 de LNH LNH repetición del tratamiento, semanalmente x 4 N = 60
Tasa de respuesta general	48 %	57 %	36 %	38 %
Tasa de respuesta completa	6 %	14 %	3 %	10 %
Mediana de la duración de la respuesta ^b [intervalo]	11.2 [2.1 a 31.3]	13.4 [2.5 a 36.5+]	6.9 [2.8 a 25.0+]	15.0 [3.0 a 25.1+]

^a Seis de estos pacientes se incluyen en la primera columna. Por lo tanto, en esta tabla se proporcionan los datos de 296 pacientes con intención de tratar.

^b Kaplan-Meier proyectado con el intervalo observado.

^c "+*" indica una respuesta en curso.

^d Duración de la respuesta: intervalo desde la aparición de la respuesta hasta la progresión de la enfermedad.

14.2 LNH de linfocitos B, positivo para CD20, de grado bajo o folicular sin tratamiento previo

La seguridad y la eficacia de rituximab en pacientes con LNH CD20+, de grado bajo o folicular, sin tratamiento previo se demostraron en 3 ensayos aleatorizados y controlados en los que se inscribieron 1662 pacientes.

Estudio 4 de LNH

Un total de 322 pacientes con LNH folicular, sin tratamiento previo fueron aleatorizados (1:1) para recibir hasta ocho ciclos de 3 semanas de quimioterapia con CVP sola (CVP) o en combinación con rituximab 375 mg/m² el día 1 de cada ciclo (R-CVP) en un estudio abierto y multicéntrico. El criterio de valoración principal del estudio fue la supervivencia sin progresión (progression-free survival, PFS), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera progresión, recidiva o muerte.

El 26 % de la población del estudio tenía >60 años, el 99 % tenía enfermedad en estadio III o IV, y el 50 % tenía un puntaje del índice pronóstico internacional (IPI) >2. Los resultados de la PFS determinados mediante una evaluación de la progresión independiente a ciego se presentan en la Tabla 6. Las estimaciones puntuales pueden verse influenciadas por la presencia de censura informativa. Los resultados de la PFS basados en la evaluación de la progresión realizada por el investigador fueron similares a los obtenidos por la evaluación de revisión independiente.

Tabla 6
Resultados de eficacia en el estudio 4 de LNH

	Grupo del estudio	
	R-CVP N = 162	CVP N = 160
Mediana de PFS (años) ^a	£2.4	1.4
Cociente de riesgo (IC del 95 %) ^b	0.44 (0.29, 0.65)	

^a p <0,0001, prueba del orden logarítmico bilateral estratificada.

^b Estimaciones de regresión de Cox estratificadas por centro.

Estudio 5 de LNH

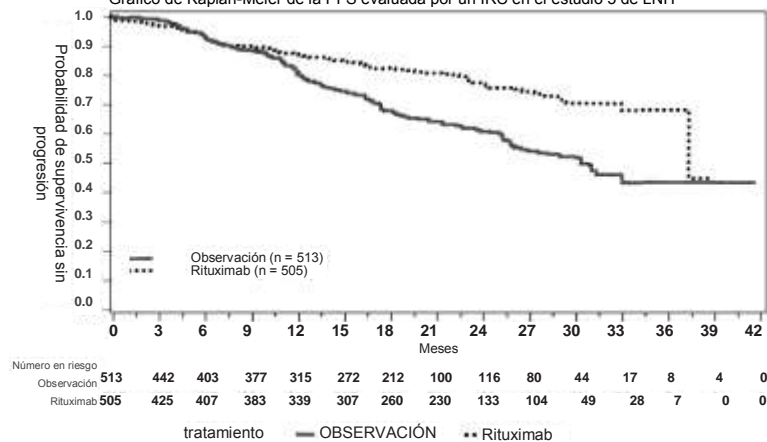
Se realizó un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado (1:1) en 1018 pacientes con LNH folicular, sin tratamiento previo que lograron una respuesta (CR o PR) al rituximab en combinación con quimioterapia. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir rituximab como terapia de mantenimiento con agente único, 375 mg/m² cada 8 semanas hasta por 12 dosis o para observación. La administración de rituximab se inició 8 semanas después de finalizar la quimioterapia. El criterio de valoración principal del estudio fue la supervivencia sin progresión (PFS), definida como el tiempo desde la aleatorización en la fase de mantenimiento/observación hasta la progresión, recidiva o muerte, según lo determinado por una revisión independiente.

De los pacientes aleatorizados, el 40 % tenía >60 años, el 70 % tenía enfermedad en estadio IV, el 96 % tenía estado general (performance status, PS) según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) de 0 a 1, y el 42 % tenía puntajes del índice pronóstico internacional del linfoma folicular (folicular lymphoma international prognostic index, FLIPI) de 3 a 5. Antes de la aleatorización a la terapia de mantenimiento, los pacientes habían recibido R-CHOP (75 %), R-CVP (22 %) o R-FCM (fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona) (3 %); el 71 % tuvo una respuesta completa o completa no confirmada, y el 28 % tuvo una respuesta parcial.

La PFS fue más prolongada en los pacientes aleatorizados a rituximab como terapia de mantenimiento con agente único (cociente de riesgo [hazard ratio, HR]: 0.54; IC del 95 %: 0.42, 0.70). Los resultados de la PFS basados en la evaluación de la progresión realizada por el investigador fueron similares a los obtenidos por la evaluación de revisión independiente.

Figura 1

Gráfico de Kaplan-Meier de la PFS evaluada por un IRC en el estudio 5 de LNH



Estudio 6 de LNH

Un total de 322 pacientes con LNH de linfocitos B, de grado bajo, sin tratamiento previo, que no tuvieron progresión después de 6 u 8 ciclos de quimioterapia con CVP, se inscribieron en un ensayo abierto, multicéntrico y aleatorizado. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir rituximab, 375 mg/m² en infusión intravenosa, una vez por semana por 4 dosis cada 6 meses hasta 16 dosis o no recibir ninguna otra intervención terapéutica. El criterio de valoración principal del estudio fue la supervivencia sin progresión, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión, recidiva o muerte. El 37 % de la población del estudio tenía >60 años, el 99 % tenía enfermedad en estadio III o IV, y el 63 % tenía un puntaje del IPI >2.

Hubo una reducción en el riesgo de progresión, recidiva o muerte (estimación del cociente de riesgo en el intervalo de 0.36 a 0.49) para los pacientes aleatorizados a rituximab en comparación con aquellos que no recibieron tratamiento adicional.

14.3 LNH difuso de linfocitos B grandes (DLBGB)

La seguridad y la eficacia de rituximab se evaluaron en tres estudios aleatorizados, controlados con tratamiento activo, abiertos y multicéntricos con una inscripción colectiva de 1854 pacientes. Los pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes sin tratamiento previo recibieron rituximab en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) u otros regímenes de quimioterapia basados en antraciclinas.

Estudio 7 de LNH

Un total de 632 pacientes de >60 años con DLBGB (incluido linfoma mediastínico primario de linfocitos B) fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 al tratamiento con CHOP o R-CHOP. Los pacientes recibieron 6 u 8 ciclos de CHOP; cada ciclo duró 21 días. Todos los pacientes del grupo de R-CHOP recibieron 4 dosis de rituximab 375 mg/m² los días -7 y -3 (antes del ciclo 1) y entre 48 y 72 horas antes de los ciclos 3 y 5. Los pacientes que recibieron 8 ciclos de CHOP también recibieron rituximab antes del ciclo 7. El criterio de valoración principal del estudio fue la supervivencia sin progresión, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera progresión, recidiva o muerte. Los pacientes que respondieron se sometieron a una segunda aleatorización para recibir rituximab o no recibir ninguna otra terapia.

Entre todos los pacientes inscritos, el 62 % tenía una histología de DLBGB confirmado centralmente, el 73 % tenía enfermedad en estadio III o IV, el 56 % tenía puntajes del IPI >2, el 86 % tenía estado general según el ECOG <2, el 57 % tenía niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH), y el 30 % tenía dos o más sitios de enfermedad extraganglionares afectados. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 7. Estos resultados reflejan un enfoque estadístico que permite una evaluación de rituximab administrado en el entorno de inducción que excluye cualquier impacto posible de rituximab administrado después de la segunda aleatorización.

El análisis de los resultados después de la segunda aleatorización en el estudio 7 de LNH demuestra que para los pacientes aleatorizados a R-CHOP, la exposición adicional a rituximab más allá de la inducción no se asoció con más mejoras en la supervivencia sin progresión o la supervivencia general.

Estudio 8 de LNH

Un total de 399 pacientes con DLBGB, de >60 años fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir CHOP o R-CHOP. Todos los pacientes recibieron hasta ocho ciclos de 3 semanas de inducción con CHOP; los pacientes del grupo de R-CHOP recibieron rituximab 375 mg/m² el día 1 de cada ciclo. El criterio de valoración principal del estudio fue la supervivencia sin eventos, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la recidiva, la progresión, en cambio de terapia o la muerte por cualquier causa. Entre todos los pacientes inscritos, el 80 % tenía enfermedad en estadio III o IV, el 60 % de los pacientes tenía un IPI ajustado a la edad >2, el 80 % tenía puntajes de estado general según el ECOG <2, el 66 % tenía niveles elevados de LDH, y el 52 % tenía al menos dos sitios extraganglionares afectados. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 7.

Estudio 9 de LNH

Un total de 823 pacientes con DLBGB, de 18 a 60 años de edad, fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir un régimen de quimioterapia con antraciclinas solo o en combinación con rituximab. El criterio de valoración principal del estudio fue el tiempo hasta el fracaso del tratamiento, definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera de progresión de la enfermedad, el fracaso para lograr una respuesta completa, la recidiva o la muerte. Entre todos los pacientes inscritos, el 28 % tenía enfermedad en estadio III o IV, el 100 % tenía puntajes del IPI <1, el 99 % tenía estado general según el ECOG <2, el 29 % tenía niveles elevados de LDH, el 49 % tenía enfermedad voluminosa, y el 34 % tenía afectación extraganglionar. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7
Resultados de eficacia en los estudios 7, 8 y 9 de LNH

	Estudio 7 de LNH (n = 632)		Estudio 8 de LNH (n = 399)		Estudio 9 de LNH (n = 823)	
	R-CHOP	CHOP	R-CHOP	CHOP	R-Quimio- terapia	Quimioterapia
Criterio de valoración principal	Supervivencia sin progresión (años)		Supervivencia sin eventos (años)		Tiempo hasta el fracaso del tratamiento (años)	
Mediana del criterio de valoración principal	3.1	1.6	2.9	1.1	NE ^b	NE ^b
Cociente de riesgo ^a	0.69 ^a		0.60 ^a		0.45 ^a	
Supervivencia general a los 2 años ^c	74 %	63 %	69 %	58 %	95 %	86 %
Cociente de riesgo ^c	0.72 ^a		0.68 ^a		0.40 ^a	

^a Significativo con p <0.05, bilateral.

^b NE = no estimable de manera confiable.

^c Estimaciones de Kaplan-Meier.

^d R-CHOP frente a CHOP.

En el estudio 8 de LNH, las estimaciones de supervivencia general a los 5 años fueron del 58 % frente al 46 % para R-CHOP y CHOP, respectivamente.

14.4 Infusiones de noventa minutos en el LNH folicular y el LDLBG sin tratamiento previo

En el estudio 10 de LNH, se evaluaron en total 363 pacientes con LNH folicular (n = 113) o LDLBG (n = 250) sin tratamiento previo en un ensayo prospectivo, abierto, multicéntrico, de un solo grupo para evaluar la seguridad de infusiones de rituximab de 90 minutos. Los pacientes con LNH folicular recibieron rituximab 375 mg/m² más quimioterapia con CVP. Los pacientes con LDLBG recibieron rituximab 375 mg/m² más quimioterapia con CHOP. Los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa fueron excluidos del estudio. Los pacientes eran elegibles para una infusión de 90 minutos en el ciclo 2 si no tenían un evento adverso relacionado con la infusión de grado 3 o 4 con el ciclo 1 y tenían un recuento de linfocitos circulantes <5000/mm³ antes del ciclo 2. Todos los pacientes recibieron medicación previa con acetaminofeno y un antihistamínico, y recibieron el componente glucocorticoide de su quimioterapia antes de la infusión de rituximab. El criterio de valoración principal fue el desarrollo de reacciones relacionadas con la infusión de grado 3 o 4 el día de la infusión de 90 minutos, o el día posterior, en el ciclo 2 [consulte Reacciones adversas (6.1)]. Los pacientes elegibles recibieron su infusión de rituximab del ciclo 2 durante 90 minutos de la siguiente manera: el 20 % de la dosis total administrada los primeros 30 minutos y el 80 % restante de la dosis total administrada durante los siguientes 60 minutos [consulte Posología y administración (2.1)]. Los pacientes que toleraron la infusión de rituximab de 90 minutos en el ciclo 2 continuaron recibiendo las infusiones de rituximab posteriores a la velocidad de la infusión de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8).

La incidencia de reacciones relacionadas con la infusión de grado 3 o 4 en el ciclo 2 fue del 1.1 % (IC del 95 % [0.3 %, 2.8 %]) entre todos los pacientes, del 3.5 % (IC del 95 % [1.0 %, 8.8 %]) para los pacientes tratados con R-CVP y del 0.0 % (IC del 95 % [0.0 %, 1.5 %]) para los pacientes tratados con R-CHOP. Para los ciclos 2 a 8, la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión de grado 3 o 4 fue del 2.8 % (IC del 95 % [1.3 %, 5.0 %]). No se observaron reacciones mortales agudas relacionadas con la infusión.

14.5 Leucemia linfocítica crónica (LLC)

La seguridad y la eficacia del rituximab se evaluaron en dos estudios aleatorizados (1:1), multicéntricos y abiertos que compararon FC solo o en combinación con rituximab durante un máximo de 6 ciclos en pacientes con LLC sin tratamiento previo [estudio 1 de LLC (n = 817)] o LLC con tratamiento previo [estudio 2 de LLC (n = 552)]. Los pacientes recibieron fludarabina 25 mg/m²/día y ciclofosfamida 250 mg/m²/día los días 1, 2 y 3 de cada ciclo, con o sin rituximab. En ambos estudios, el 71 % de los pacientes con LLC recibió 6 ciclos y el 90 % recibió al menos 3 ciclos de terapia basada en rituximab.

En el estudio 1 de LLC, el 30 % de los pacientes tenían 65 años o más, el 31 % tenía estadio C de Binet, el 45 % tenía síntomas B, más del 99 % tenía un estado general (PS) según el ECOG de 0 a 1, el 74 % eran hombres y el 100 % eran blancos. En el estudio 2 de LLC, el 44 % de los pacientes tenía 65 años o más, el 28 % tenía síntomas B, el 82 % recibía un fármaco alquilante previamente, el 18 % recibía fludarabina previamente, el 100 % tenía un PS según el ECOG de 0 a 1, el 67 % eran hombres y el 98 % eran blancos.

El criterio de valoración principal en ambos estudios fue la supervivencia sin progresión (PFS), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión, recidiva o muerte, según lo determinado por los investigadores (estudio 1 de LLC) o un comité de revisión independiente (estudio 2 de LLC). Los resultados evaluados por el investigador en el estudio 2 de LLC respaldaron los obtenidos por el comité de revisión independiente. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8
Resultados de eficacia en los estudios 1 y 2 de LLC

	Estudio 1 de LLC* (sin tratamiento previo)		Estudio 2 de LLC* (con tratamiento previo)	
	R-FC N = 408	FC N = 409	R-FC N = 276	FC N = 276
Mediana de PFS (meses)	39.8	31.5	26.7	21.7
Cociente de riesgo (IC del 95 %) ^a	0.56 (0.43, 0.71)		0.76 (0.6, 0.96)	
Valor de p (prueba del orden logarítmico)	<0.01		0.02	
Tasa de respuesta (IC del 95 %)	86 % (82, 89)	73 % (68, 77)	54 % (48, 60)	45 % (37, 51)

* Según se define en las pautas del Grupo de Trabajo del Instituto Nacional del Cáncer de 1996.

En ambos estudios, 243 de 676 pacientes tratados con rituximab (36 %) tenían 65 años o más y 100 pacientes tratados con rituximab (15 %) tenían 70 años o más. Los resultados de los análisis exploratorios de subconjuntos en pacientes de edad avanzada se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9
Resultados de eficacia de los estudios 1 y 2 de LLC en subgrupos definidos por edad^a

Subgrupo etario	Estudio 1 de LLC		Estudio 2 de LLC	
	Cantidad de pacientes	Cociente de riesgo de PFS (IC del 95 %)	Cantidad de pacientes	Cociente de riesgo de PFS (IC del 95 %)
Edad <65 años	572	0.52 (0.39, 0.70)	313	0.61 (0.45, 0.84)
Edad >65 años	245	0.62 (0.39, 0.99)	233	0.99 (0.70, 1.40)
Edad <70 años	736	0.51 (0.39, 0.67)	438	0.67 (0.51, 0.87)
Edad >70 años	81	1.17 (0.51, 2.66)	108	1.22 (0.73, 2.04)

^a De los análisis exploratorios.

14.6 Artritis reumatoide (AR)

Reducción de los signos y síntomas: Curso inicial y de repetición del tratamiento

La eficacia y la seguridad de rituximab se evaluaron en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes adultos con AR activa de moderada a grave que tuvieron una respuesta inadecuada previa a al menos un inhibidor del FNT. Los pacientes tenían 18 años o más, un diagnóstico de AR activa de acuerdo con los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología (American College of Rheumatology, ACR), y al menos 8 articulaciones inflamadas y 8 articulaciones sensibles.

En el estudio 1 de AR (NCT00468546), los pacientes fueron aleatorizados para recibir rituximab 2 x 1000 mg + MTX o placebo + MTX durante 24 semanas. Se administraron cursos adicionales de rituximab 2 x 1000 mg + MTX en un estudio de extensión abierta con una frecuencia determinada por la evaluación clínica, pero no antes de 16 semanas después del curso anterior de rituximab. Además de la medicación intravenosa previa, se administraron glucocorticoides por vía oral en un cronograma de disminución gradual de la dosis desde el inicio hasta el día 14. Las proporciones de pacientes que lograron respuestas ACR 20, 50 y 70 en la semana 24 del periodo controlado con placebo se muestran en la Tabla 10.

En el estudio 2 de AR (NCT00266227), todos los pacientes recibieron el primer curso de rituximab 2 x 1000 mg + MTX. Los pacientes que tenían actividad de la enfermedad en curso fueron aleatorizados para recibir un segundo curso de rituximab 2 x 1000 mg + MTX o placebo + MTX, la mayoría entre las semanas 24 y 28. Las proporciones de pacientes que lograron respuestas ACR 20, 50 y 70 en la semana 24, antes del curso de repetición del tratamiento, y en la semana 48, después de la repetición del tratamiento, se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10

Respuestas ACR en el estudio 1 de AR y el estudio 2 de AR (porcentaje de pacientes) (población con intención de tratar modificada)

	Respuesta inadecuada a antagonistas del FNT					
	Estudio 1 de AR			Estudio 2 de AR		
	Controlado con placebo durante 24 semanas (semana 24)			Repetición del tratamiento controlado con placebo (semana 24 y semana 48)		
	Rituximab	+ MTX	Diferencia del tratamiento (rituximab-placebo) ^c (IC del 95 %)	Placebo + MTX	Rituximab + MTX	Diferencia del tratamiento (rituximab - placebo) ^{a,b,c} (IC del 95 %)
Respuesta n = 201	n = 298			Respuesta n = 157	n = 318	
ACR20				ACR20		
Semana 24	18 %	51 %	33 % (26 %, 41 %)	Semana 24	48 %	45 %
				Semana 48	45 %	54 %
						11 % (2 %, 20 %)
ACR50				ACR50		
Semana 24	5 %	27 %	21 % (15 %, 27 %)	Semana 24	27 %	21 %
				Semana 48	26 %	29 %
						4 % (-4 %, 13 %)
ACR70				ACR70		
Semana 24	1 %	12 %	11 % (7 %, 15 %)	Semana 24	11 %	8 %
				Semana 48	13 %	14 %
						1 % (-5 %, 8 %)

^a En el estudio 2 de AR, todos los pacientes recibieron el primer curso de rituximab 2 x 1000 mg. Los pacientes que tenían actividad de la enfermedad en curso fueron aleatorizados para recibir un segundo curso de rituximab 2 x 1000 mg + MTX o placebo + MTX, en la semana 24 o después.

^b Dado que todos los pacientes recibieron un primer curso de rituximab, no se hizo ninguna comparación entre placebo + MTX y rituximab + MTX en la semana 24.

^c Para el estudio 1 de AR, diferencia ponderada estratificada por región (EE. UU., resto del mundo) y estado del factor reumatoide (FR) (positivo >20 UI/ml, negativo <20 UI/ml) al inicio; para el estudio 2 de AR, diferencia ponderada estratificada por estado de FR al inicio y mejora >20 % desde el inicio en el recuento de articulaciones inflamadas (swollen joint count, SJC) y recuento de articulaciones sensibles (tender joint count, TJC) en la semana 24 (sí/no).

También se observó una mejora para todos los componentes de la respuesta ACR después del tratamiento con rituximab, como se muestra en la Tabla 11.

Tabla 11

Componentes de la respuesta ACR en la semana 24 en el estudio 1 de AR (población con intención de tratar modificada)

Parámetro (mediana)	Respuesta inadecuada a antagonistas del FNT			
	Placebo + MTX (n = 201)		Rituximab + MTX (n = 298)	
	Inicio	Semana 24	Inicio	Semana 24
Recuento de articulaciones sensibles	31.0	27.0	33.0	13.0
Recuento de articulaciones inflamadas	20.0	19.0	21.0	9.5
Evaluación global por parte del médico ^a	71.0	69.0	71.0	36.0
Evaluación global por parte del paciente ^a	73.0	68.0	71.0	41.0
Dolor ^a	68.0	68.0	67.0	38.5
Índice de discapacidad (HAQ) ^b	2.0	1.9	1.9	1.5
CRP (mg/dl)	2.4	2.5	2.6	0.9

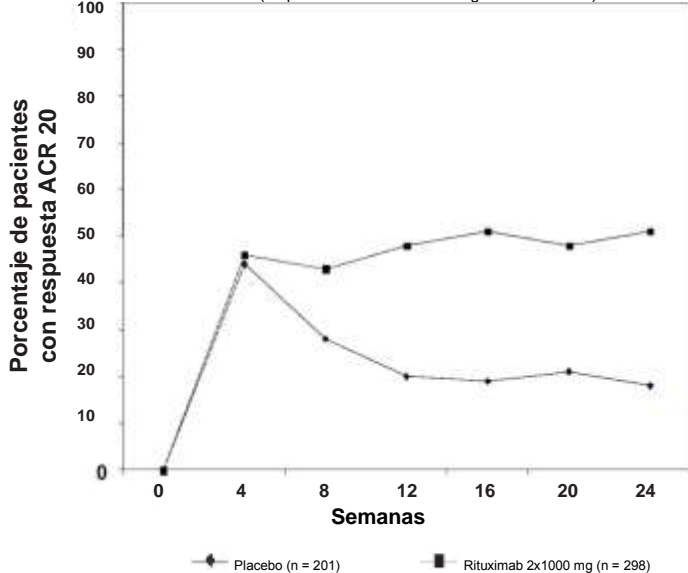
^aEscala análoga visual: 0 = mejor, 100 = peor.

^bÍndice de discapacidad del cuestionario de evaluación de salud: 0 = mejor, 3 = peor

El tiempo de la respuesta ACR 20 para el estudio 1 de AR se muestra en la Figura 2. Aunque ambos grupos de tratamiento recibieron un curso breve de glucocorticoides intravenosos y orales, con beneficios similares en la semana 4, se observaron respuestas ACR 20 más altas para el grupo de rituximab en la semana 8. Una proporción similar de pacientes lograron estas respuestas hasta la semana 24 después de un solo curso de tratamiento (2 infusiones) con rituximab. Se demostraron patrones similares para las respuestas ACR 50 y 70.

Figura 2

Porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ACR 20 por visita*
Estudio 1 de AR (respuesta inadecuada a antagonistas del FNT)



*Es posible que no hayan respondido los mismos pacientes en cada punto temporal.

Respuesta radiográfica

En el estudio 1 de AR, se evaluó radiográficamente el daño articular estructural y se expresó como cambios en el puntaje total de Sharp (total Sharp score, TSS) modificado por Genant y sus componentes, el puntaje de erosión (erosion score, ES) y el puntaje de estrechamiento del espacio articular (joint space narrowing, JSN). Rituximab + MTX hizo más lenta la progresión del daño estructural en comparación con placebo + MTX después de 1 año, como se muestra en la Tabla 12.

Tabla 12

Medida del cambio radiográfico desde el inicio hasta las 104 semanas en el estudio 1 de AR

Parámetro	Respuesta inadecuada a antagonistas del FNT		Diferencia del tratamiento (placebo - rituximab)	IC del 95 %
	Rituximab 2 x 1000 mg + MTX ^c	Placebo + MTX ^c		
Cambio durante el primer año				
TSS	0.66	1.77	1.11	(0.47, 1.75)
ES	0.44	1.19	0.75	(0.32, 1.19)
Puntaje de JSN	0.22	0.58	0.36	(0.10, 0.62)
Cambio durante el segundo año				
TSS	0.48	1.04	—	—
ES	0.28	0.62	—	—
Puntaje de JSN	0.20	0.42	—	—

^aEn función del puntaje radiográfico después de 104 semanas de observación.

^bLos pacientes recibieron hasta 2 años de tratamiento con rituximab + MTX.

^cPacientes que recibieron placebo + MTX. Los pacientes que recibieron placebo + MTX podrían haber repetido el tratamiento con rituximab + MTX desde la semana 16 en adelante.

En el estudio 1 de AR y su extensión abierta, el 70 % de los pacientes aleatorizados inicialmente a rituximab + MTX y el 72 % de los pacientes aleatorizados inicialmente a placebo + MTX fueron evaluados radiográficamente en el año 2. Como se muestra en la Tabla 12, la progresión del daño estructural en los pacientes que recibieron rituximab + MTX se redujo aún más en el segundo año de tratamiento.

Después de 2 años de tratamiento con rituximab + MTX, el 57 % de los pacientes no tuvo progresión del daño estructural. Durante el primer año, el 60 % de los pacientes tratados con rituximab + MTX no tuvo progresión, definida como un cambio en el TSS de cero o menos con respecto al inicio, en comparación con el 46 % de los pacientes tratados con placebo + MTX. En su segundo año de tratamiento con rituximab + MTX, hubo más pacientes sin progresión que en el primer año (68 % frente a 60%), y el 87 % de los pacientes tratados con rituximab + MTX que no tuvieron progresión en el primer año tampoco tuvieron progresión en el segundo año.

Menor eficacia de los cursos de tratamiento de 500 mg frente a 1000 mg para los resultados radiográficos

El estudio 3 de AR (NCT00299104) es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó el efecto de placebo + MTX, en comparación con los cursos de tratamiento de rituximab 2 x 500 mg + MTX y rituximab 2 x 1000 mg + MTX, en pacientes con AR sin tratamiento previo con MTX con enfermedad activa de moderada a grave. Los pacientes recibieron un primer curso de dos infusiones de rituximab o placebo los días 1 y

15. La dosis inicial de MTX fue de 7,5 mg/semana y se aumentó hasta 20 mg/semana en la semana 8 en los tres grupos de tratamiento. Después de un mínimo de 24 semanas, los pacientes con actividad de la enfermedad en curso fueron elegibles para repetir el tratamiento con cursos adicionales de su tratamiento asignado. Después de un año de tratamiento, la proporción de pacientes que lograron respuestas ACR 20/50/70 fue similar en ambos grupos de dosis de rituximab y fue más alta que en el grupo de placebo. Sin embargo, con respecto a los puntajes radiográficos, solo el grupo de tratamiento de rituximab 1000 mg demostró una reducción estadísticamente significativa en el TSS: un cambio de 0,36 unidades en comparación con 1,08 unidades para el grupo de placebo, una reducción del 67 %.

Respuesta de la función física

El estudio 4 de AR (NCT00299130) es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes adultos con AR con enfermedad activa de moderada a grave y con respuesta inadecuada al MTX. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir un curso inicial de rituximab 500 mg, rituximab 1000 mg o placebo además del MTX de base. La función física se evaluó en las semanas 24 y 48 mediante el índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de salud (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI). Desde el inicio hasta la semana 24, una mayor proporción de pacientes tratados con rituximab tuvo una mejora en el HAQ-DI de al menos 0,22 (una diferencia mínima clínicamente importante) y una mejora media mayor en el HAQ-DI en comparación con el placebo, como se muestra en la Tabla 13. Los resultados del HAQ-DI para el grupo de tratamiento de rituximab 500 mg fueron similares a los del grupo de tratamiento de rituximab 1000 mg; sin embargo, no se evaluaron las respuestas radiográficas (consulte las Precauciones de dosificación en la sección Respuestas radiográficas más arriba). Estas mejoras se mantuvieron a las 48 semanas.

Tabla 13

Mejora desde el inicio en el índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de salud (HAQ-DI) en la semana 24 en el estudio 4 de AR

	Placebo + MTX n = 2 x 1000 mg	Rituximab + MTX n = 170	Diferencia del tratamiento (rituximab - placebo) ^a (IC del 95 %)
Mejora media desde el inicio	0.19	0.42	0.23 (0.11, 0.34)
Porcentaje de pacientes con puntaje de "mejora" (cambio desde el inicio > MCID) ^b	48 %	58 %	11 % (0 %, 21 %)

^aDiferencia mínima clínicamente importante (minimal clinically important difference): MCID para HAQ = 0.22.

^bDiferencia ajustada estratificada por región (EE. UU., resto del mundo) y estado del factor reumatoide (FR) (positivo >20 UI/ml, negativo <20 UI/ml) al inicio.

14.7 Granulomatosis con poliangiitis (GPA) (granulomatosis de Wegener) y poliangiitis microscópica (PAM)

Tratamiento de inducción de pacientes adultos con enfermedad activa (estudio 1 de GPA/PAM)

Un total de 197 pacientes con GPA y PAM (dos formas de vasculitis asociada a ANCA) activas y graves fueron tratados en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con tratamiento activo, multicéntrico y de no inferioridad, realizado en dos fases: una fase de inducción de la remisión de 6 meses y una fase de mantenimiento de la remisión de 12 meses. Los pacientes tenían 15 años o más y un diagnóstico de GPA (75 % de los pacientes) o PAM (24 % de los pacientes) de acuerdo con los criterios de la conferencia de consenso de Chapel Hill (1 % de los pacientes tenían un tipo de vasculitis desconocida). Todos los pacientes tenían enfermedad activa, con un puntaje de actividad de la vasculitis de Birmingham (Birmingham vasculitis activity score, BVAS) para granulomatosis con poliangiitis (GPA) >3, y su enfermedad era grave, con al menos un ítem importante en el BVAS/GPA. Noventa y seis (49 %) pacientes tenían una enfermedad nueva y 101 (51 %) pacientes tenían una enfermedad recidivante.

Los pacientes de ambos grupos recibieron 1000 mg de metilprednisolona en pulsos por vía intravenosa por día durante 1 a 3 días dentro de los 14 días previos a la infusión inicial. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir rituximab 375 mg/m² una vez por semana durante 4 semanas o ciclofosfamida oral 2 mg/kg por día durante 3 a 6 meses en la fase de inducción de la remisión. Los pacientes recibieron medicación previa con antihistamínicos y acetaminofeno antes de la infusión de rituximab. Después de la administración intravenosa de corticosteroides, todos los pacientes recibieron prednisona oral (1 mg/kg/día, no más de 80 mg/día) con disminución gradual de la dosis previamente especificada. Una vez que se logró la remisión o al final del período de inducción de la remisión de 6 meses, el grupo de ciclofosfamida recibió azatioprina para mantener la remisión. El grupo de rituximab no recibió terapia adicional para mantener la remisión. El criterio de valoración principal para los pacientes con GPA y PAM fue el logro de la remisión completa a los 6 meses, definida como un BVAS/GPA de 0, y sin recibir terapia de glucocorticoides. El margen de no inferioridad especificado previamente fue una diferencia de tratamiento del 20 %. Como se muestra en la Tabla 14, el estudio demostró la no inferioridad de rituximab con respecto a la ciclofosfamida para la remisión completa a los 6 meses.

Tabla 14

Porcentaje de pacientes con GPA/PAM que lograron la remisión completa a los 6 meses (población con intención de tratar)

	Rituximab (n = 99)	Ciclofosfamida (n = 98)	Diferencia del tratamiento (rituximab - ciclofosfamida)
Tasa	64 % (54 %, 73 %)	53 %	11 % (-3 %, 24 %)
IC del 95.1 % ^b	(43 %, 63 %)	(43 %, 63 %)	

^aSe demostró la no inferioridad porque el límite inferior fue más alto que el margen de no inferioridad especificado previamente (-3 % > -20 %).

^bEl nivel de confianza del 95.1 % refleja un alfa adicional de 0.001 para dar cuenta de un análisis de eficacia predefinido.

Remisión completa (RC) a los 12 y 18 meses

En el grupo de rituximab, el 44 % de los pacientes logró la RC a los 6 y 12 meses, y el 38 % de los pacientes logró la RC a los 6, 12 y 18 meses. En los pacientes tratados con ciclofosfamida (seguida de azatioprina para el mantenimiento de la RC), el 38 % de los pacientes lograron la RC a los 6 y 12 meses, y 31 % de los pacientes lograron la RC a los 6, 12 y 18 meses.

Repetición del tratamiento de exacerbaciones con rituximab

Según el criterio del investigador, 15 pacientes recibieron un segundo curso de terapia con rituximab para el tratamiento de una recidiva en la actividad de la enfermedad, que se produjo entre 8 y 17 meses después del curso de tratamiento de inducción con rituximab.

Tratamiento de seguimiento de pacientes adultos con GPA/PAM que lograron el control de la enfermedad con otro inmunosupresor (estudio 2 de GPA/PAM)

Un total de 115 pacientes (86 con GPA, 24 con PAM y 5 con vasculitis asociada a ANCA limitada al riñón) en remisión de la enfermedad fueron aleatorizados para recibir azatioprina (58 pacientes) o rituximab no autorizado en los EE. UU. (57 pacientes) en este estudio abierto, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, controlado con tratamiento activo. Los pacientes elegibles tenían 21 años o más y un diagnóstico reciente (80 %) o enfermedad recidivante (20 %). La mayoría de los pacientes eran positivos para ANCA. La remisión de la enfermedad activa se logró utilizando una combinación de glucocorticoides y ciclofosfamida. Dentro de un máximo de 1 mes después de la última dosis de ciclofosfamida, los pacientes elegibles (en función de un BVAS de 0) fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir rituximab no autorizado en los EE. UU. o azatioprina.

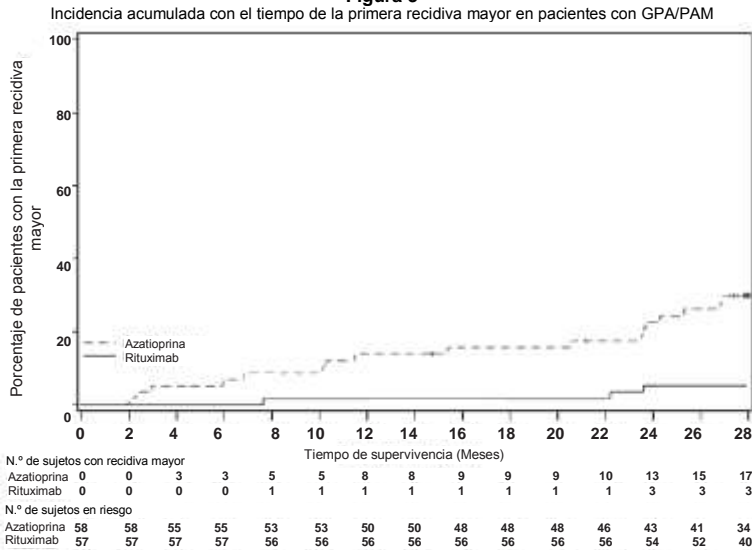
El rituximab no autorizado en los EE. UU. se administró en dos infusiones intravenosas de 500 mg con una diferencia de dos semanas (el día 1 y el día 15), seguidas de una infusión intravenosa de 500 mg cada 6 meses durante 18 meses. La azatioprina se administró por vía

oral en 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; el tratamiento se interrumpió después de 22 meses. El tratamiento con prednisona se redujo gradualmente y luego se mantuvo en una dosis baja (aproximadamente 5 mg por día) durante al menos 18 meses después de la aleatorización. La disminución gradual de la dosis de prednisona y la decisión de interrumpir el tratamiento con prednisona después del mes 18 quedaron a criterio del investigador.

El seguimiento planificado fue hasta el mes 28 (10 o 6 meses, respectivamente, después de la última infusión de rituximab no autorizado en los EE. UU. o dosis de azatioprina). El criterio de valoración principal fue la aparición de una recidiva mayor (definida por la reaparición de signos clínicos y/o de laboratorio de actividad de la vasculitis que pudieran causar insuficiencia o daño orgánico, o que pudieran ser potencialmente mortales) hasta el mes 28. Antes del mes 28, hubo una recaída mayor en 3 pacientes (5 %) del grupo de rituximab no autorizado en los EE. UU. y en 17 pacientes (29 %) del grupo de azatioprina.

La tasa de incidencia acumulada observada de la primera recidiva mayor durante los 28 meses fue menor en los pacientes que recibían rituximab no autorizado en los EE. UU. en comparación con la azatioprina (Figura 3).

Figura 3



Se censuró a los pacientes en las últimas fechas de seguimiento si no tuvieron ningún evento.

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

La inyección de RUXIENCE (rituximab-pvr) es una solución estéril, sin conservantes, transparente a ligeramente opalescente, incolora a amarillo amarillado claro para infusión intravenosa que se presenta de la siguiente manera:

Contenido de la caja	Número de NDC
Un vial de dosis única con 100 mg/10 ml (10 mg/ml)	NDC 0069-0238-01
Un vial de dosis única con 500 mg/50 ml (10 mg/ml)	NDC 0069-0249-01

Almacene los viales de RUXIENCE refrigerados a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) en la caja original. Los viales de RUXIENCE deben protegerse de la luz solar directa. No congele ni agite.

17 INFORMACIÓN SOBRE EL ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento).

Reacciones relacionadas con la infusión

Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones relacionadas con la infusión. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato para informar los síntomas de reacciones relacionadas con la infusión, como urticaria, hipotensión, angioedema, tos repentina, problemas respiratorios, debilidad, mareos, palpitaciones o dolor en el pecho [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Reacciones mucocutáneas graves

Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato en caso de síntomas de reacciones mucocutáneas graves, incluidas llagas o úlceras dolorosas en la boca, ampollas, descamación de la piel, erupción y pústulas [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

Reactivación del virus de la hepatitis B

Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato en caso de síntomas de hepatitis, incluido un empeoramiento de la fatiga o una coloración amarillenta de la piel o los ojos [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato en caso de signos y síntomas de LMP, como aparición o cambio de los síntomas neurológicos, como confusión, mareos o pérdida del equilibrio, dificultad para hablar o caminar, disminución de la fuerza o debilidad en un lado del cuerpo, o problemas de visión [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato en caso de signos y síntomas de síndrome de lisis tumoral, como náuseas, vómitos, diarrea y letargo [consulte Advertencias y precauciones (5.5)].

Infecciones

Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato en caso de signos y síntomas de infecciones, incluida fiebre, síntomas de resfriado (p. ej., rinitis o laringitis), síntomas de gripe (p. ej., tos, fatiga, dolores corporales), dolor de oído o dolor de cabeza, disuria, infección oral por herpes simple y heridas dolorosas con eritema; e informe a los pacientes sobre el riesgo mayor de contraer infecciones durante y después del tratamiento con RUXIENCE [consulte Advertencias y precauciones (5.6)].

Reacciones adversas cardiovasculares

Informe a los pacientes sobre el riesgo de reacciones adversas cardiovasculares, incluida fibrilación ventricular, infarto de miocardio y choque cardiogénico. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato para informar dolor en el pecho y latidos cardíacos irregulares [consulte Advertencias y precauciones (5.7)].

Toxicidad renal

Informe a los pacientes sobre el riesgo de toxicidad renal. Informe a los pacientes sobre la necesidad de que los proveedores de atención médica monitoreen la función renal [consulte Advertencias y precauciones (5.8)].

Obstrucción y perforación intestinal

Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato en caso de signos y síntomas de obstrucción y perforación intestinal, incluido dolor abdominal intenso o vómitos reiterados [consulte Advertencias y precauciones (5.9)].

Toxicidad embriofeta

Informe a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Aconseje a las mujeres con capacidad reproductiva que informen a su proveedor de atención médica en caso de un embarazo conocido o presunto [consulte Advertencias y precauciones (5.11), Uso en poblaciones específicas (8.1)].

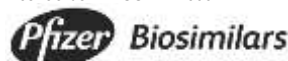
Aconseje a las mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con RUXIENCE y durante 12 meses después de la última dosis [consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)].

Lactancia

Aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con RUXIENCE y durante 6 meses después de la última dosis [consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)].

Es posible que el etiquetado de este fármaco se haya actualizado. Para ver la información de prescripción más reciente, visite www.RUXIENCE.com.

Fabricado por
Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Cork, Irlanda, P43 X336
Licencia de EE. UU. n.º 2060



Distribuido por
Pfizer Labs
División de Pfizer Inc. NY, NY 10017
LAB-1273-3.0

GUIA DEL MEDICAMENTO

RUXIENCE™

(rituximab-pvr)

inyección

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre RUXIENCE?

RUXIENCE puede causar efectos secundarios graves que pueden provocar la muerte, entre los que se incluyen:

- **Reacciones relacionadas con la infusión.** Las reacciones relacionadas con la infusión son efectos secundarios muy frecuentes del tratamiento con RUXIENCE. Pueden producirse reacciones graves relacionadas con la infusión durante la infusión o dentro de las 24 horas posteriores a la infusión de RUXIENCE. Su proveedor de atención médica debe administrarle medicamentos antes de la infusión de RUXIENCE para disminuir sus probabilidades de tener una reacción grave relacionada con la infusión. Informe a su proveedor de atención médica o busque ayuda médica de inmediato si tiene alguno de estos síntomas durante o después de una infusión de RUXIENCE:
 - ronchas (habones rojos con picazón) o erupción
 - picazón
 - hinchazón de los labios, la lengua, la garganta o la cara
 - tos repentina
 - falta de aire, dificultad para respirar o sibilancias
 - debilidad
 - mareos o sensación de desmayo
 - palpitaciones (sensación de que el corazón se acelera o agita)
 - dolor en el pecho
- **Reacciones graves en la piel y la boca.** Informe a su proveedor de atención médica o busque ayuda médica de inmediato si tiene alguno de estos síntomas durante el tratamiento con RUXIENCE:
 - llagas o úlceras dolorosas en la piel, los labios o la boca
 - ampollas
 - descamación de la piel
 - erupción
 - pústulas
- **Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB).** Antes de recibir su tratamiento de RUXIENCE, su proveedor de atención médica le hará análisis de sangre para ver si hay una infección por el VHB. Si tuvo hepatitis B o es portador del virus de la hepatitis B, recibir RUXIENCE podría hacer que el virus se vuelva nuevamente una infección activa. La reactivación de la hepatitis B puede causar problemas hepáticos graves, incluida insuficiencia hepática, y muerte. No debe recibir RUXIENCE si tiene enfermedad hepática de hepatitis B activa. Su proveedor de atención médica lo monitoreará para ver si hay una infección por hepatitis B durante el tratamiento de RUXIENCE y varios meses después de que deje de recibirlo. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta un empeoramiento del cansancio o coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos durante el tratamiento con RUXIENCE.
- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).** La LMP es una infección cerebral rara y grave causada por un virus que puede producirse en personas que reciben RUXIENCE. Las personas con sistemas inmunitarios debilitados pueden contraer LMP. La LMP puede provocar la muerte o una discapacidad grave. No se conoce ningún tratamiento, prevención ni cura para la LMP. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene aparición o empeoramiento de algún síntoma, o si alguien cercano a usted nota estos síntomas:
 - confusión
 - mareos o pérdida del equilibrio
 - dificultad para caminar o hablar
 - disminución de la fuerza o debilidad en un lado del cuerpo
 - problemas de visión

Consulte “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de RUXIENCE?” para obtener más información sobre los efectos secundarios.

¿Qué es RUXIENCE?

RUXIENCE es un medicamento de venta con receta que se usa para tratar:

- Adultos con linfoma no Hodgkin (LNH): solo o con otros medicamentos de quimioterapia.
- Adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC): con los medicamentos de quimioterapia fludarabina y ciclofosfamida.
- Adultos con artritis reumatoide (AR): con otro medicamento de venta con receta, llamado metotrexato, para reducir los signos y síntomas de la AR activa de moderada a grave en adultos, después del tratamiento con al menos otro medicamento, llamado antagonista del factor de necrosis tumoral (FNT), que se haya usado y que no haya funcionado lo suficientemente bien.
- Adultos con granulomatosis con poliangitis (GPA) (granulomatosis de Wegener) y poliangitis microscópica (PAM): con glucocorticoides, para tratar la GPA y PAM.

RUXIENCE no está indicado para el tratamiento de niños.

Antes de recibir RUXIENCE, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluso si:

- Ha tenido una reacción grave a RUXIENCE o a otro fármaco de rituximab.
- Tiene antecedentes de problemas cardíacos, latidos cardíacos irregulares o dolor en el pecho.
- Tiene problemas pulmonares o renales.
- Tiene una infección o un sistema inmunitario debilitado.
- Tiene o ha tenido alguna infección grave, entre ellas:
 - Virus de la hepatitis B (VHB)
 - Virus de la hepatitis C (VHC)
 - Citomegalovirus (CMV)
 - Virus del herpes simple (VHS)
 - Parvovirus B19
 - Virus de la varicela zóster (varicela o culebrilla)
 - Virus del Nilo Occidental

- Ha recibido una vacuna recientemente o tiene programado recibir vacunas. No debe recibir ciertas vacunas antes o durante el tratamiento con RUXIENCE.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Hable con su proveedor de atención médica sobre los riesgos para su bebé en gestación si recibe RUXIENCE durante el embarazo.

Mujeres que pueden quedar embarazadas:

- o Su proveedor de atención médica debe hacerle una prueba para la detección del embarazo para ver si está embarazada antes de comenzar a administrar RUXIENCE.
- o Debe usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con RUXIENCE y durante **12 meses** después de su última dosis de RUXIENCE. Hable con su proveedor de atención médica sobre los métodos anticonceptivos eficaces.
- o Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada o cree que puede estar embarazada durante el tratamiento con RUXIENCE.
- Está amamantando o planea amamantar. RUXIENCE puede pasar a la leche materna. No amamante durante el tratamiento ni durante **6 meses** después de su última dosis de RUXIENCE.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Informe especialmente a su médico si recibe o ha recibido:

- un medicamento inhibidor del factor de necrosis tumoral (FNT);
- un fármaco antiirreumático modificador de la enfermedad (FARME).

Si no está seguro de si su medicamento es uno de los mencionados anteriormente, pregunte a su proveedor de atención médica.

¿Cómo recibiré RUXIENCE?

- RUXIENCE se administra por infusión a través de una aguja colocada en una vena (infusión intravenosa) en el brazo. Hable con su proveedor de atención médica sobre cómo recibirá RUXIENCE.
- Su proveedor de atención médica puede recetarle medicamentos antes de cada infusión de RUXIENCE para reducir los efectos secundarios de la infusión, como fiebre y escalofríos.
- Su proveedor de atención médica debe realizar análisis de sangre regularmente para ver si hay efectos secundarios de RUXIENCE.
- Antes de cada tratamiento de RUXIENCE, su proveedor de atención médica o el personal de enfermería le harán preguntas sobre su salud general. Informe a su proveedor de atención médica o al enfermero sobre cualquier síntoma nuevo que tenga.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de RUXIENCE?

RUXIENCE puede causar efectos secundarios graves, entre ellos:

- Consulte “**¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre RUXIENCE?**”.
- Síndrome de lisis tumoral (SLT). El SLT se produce por la rápida descomposición de las células cancerosas. El SLT puede hacer que usted tenga lo siguiente:

- o insuficiencia renal y necesidad de tratamiento con diálisis
- o ritmo cardíaco anormal

El SLT puede ocurrir dentro de las 12 a 24 horas posteriores a una infusión de RUXIENCE. Su proveedor de atención médica puede realizarle análisis de sangre para controlar su SLT. Su proveedor de atención médica puede administrarle medicamentos para ayudar a prevenir el SLT. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas de SLT:

- o náuseas
- o vómitos
- o diarrea
- o falta de energía

- **Infecciones graves.** Pueden producirse infecciones graves durante y después del tratamiento con RUXIENCE, y pueden provocar la muerte. RUXIENCE puede aumentar el riesgo de contraer infecciones y puede disminuir la capacidad del sistema inmunitario para combatir infecciones. Los tipos de infecciones graves que pueden ocurrir con RUXIENCE incluyen infecciones bacterianas, micóticas y virales. Después de recibir RUXIENCE, algunas personas han presentado niveles bajos de ciertos anticuerpos en la sangre durante un largo tiempo (más de 11 meses). Algunas de estas personas con niveles bajos de anticuerpos presentaron infecciones. Las personas con infecciones graves no deben recibir RUXIENCE. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas de infección:

- o fiebre
- o síntomas de resfrío, como secreción nasal o dolor de garganta que no desaparece
- o síntomas de gripe, como tos, cansancio y dolores corporales
- o dolor de oído o dolor de cabeza
- o dolor durante la micción
- o llagas en la boca o la garganta
- o cortes, raspaduras o incisiones rojas, calientes, hinchadas o dolorosas

- **Problemas cardíacos.** RUXIENCE puede causar dolor en el pecho, latidos cardíacos irregulares y ataque cardíaco. Su proveedor de atención médica puede monitorearle el corazón durante y después del tratamiento con RUXIENCE si tiene síntomas de problemas cardíacos o tiene antecedentes de problemas cardíacos. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene dolor en el pecho o latidos cardíacos irregulares durante el tratamiento con RUXIENCE.

- **Problemas renales,** especialmente si está recibiendo RUXIENCE para el LNH. RUXIENCE puede causar problemas renales graves que provoquen la muerte. Su proveedor de atención médica debe realizarle análisis de sangre para verificar cómo están funcionando los riñones.

- **Problemas estomacales e intestinales graves que, a veces, pueden provocar la muerte.** Pueden producirse problemas intestinales, incluidos bloqueos o desgarros intestinales, si recibe RUXIENCE con medicamentos de quimioterapia. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene dolor intenso en el área del estómago (abdomen) o vómitos reiterados durante el tratamiento con RUXIENCE.

Su proveedor de atención médica interrumpirá el tratamiento con RUXIENCE si tiene efectos secundarios graves, serios o potencialmente mortales.

Los efectos secundarios más frecuentes de RUXIENCE incluyen los siguientes:

- o reacciones relacionadas con la infusión (consulte “**¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre RUXIENCE?**”)
- o infecciones (pueden incluir fiebre, escalofríos)

- o dolores corporales
- o cansancio
- o náuseas

En adultos con GPA o PAM, los efectos secundarios más frecuentes de RUXIENCE también incluyen los siguientes:

- o recuentos bajos de glóbulos blancos y rojos
- o hinchazón
- o diarrea
- o espasmos musculares

Otros efectos secundarios con RUXIENCE incluyen los siguientes:

- o dolor en las articulaciones durante una infusión o dentro de las horas posteriores a recibir una infusión
- o infección más frecuente de las vías respiratorias superiores

Estos no son todos los posibles efectos secundarios con RUXIENCE.

Llame a su médico para obtener consejo médico sobre los efectos secundarios. Puede notificar efectos secundarios a la FDA, llamando al 1-800-FDA-1088.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de RUXIENCE.

A veces, los medicamentos se recetan para otros fines distintos de los indicados en la Guía del medicamento. Puede pedirle a su farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre RUXIENCE redactada para profesionales de atención médica.

¿Cuáles son los ingredientes de RUXIENCE?

Ingrediente activo: rituximab-pvr

Ingredientes inactivos: edetato disódico dihidrato, L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, polisorbato 80, sacarosa y agua para inyección, USP.

Fabricado por Pfizer Ireland Pharmaceuticals Cork, Irlanda, P43 X336 Licencia de EE. UU. n.º 2060
Distribuido por Pfizer Labs Division of Pfizer Inc. NY, NY 10017
LAB-1274-3.0

Para obtener más información, visite www.RUXIENCE.com o llame al 1-800-438-1985.

