

Monografía

NOVEX®

RITUXIMAB

Urufarma

ONCOLOGÍA y BIOTECNOLOGÍA

ELEA

Monografía

NOVEX®

RITUXIMAB

ÍNDICE

INFORMACIÓN DEL PRODUCTO 5

Introducción 7
1. ¿Qué es un biosimilar? 7
2. Requerimientos de un biosimilar 7

1. Descripción general 9
1.1. Nombre del medicamento 9
1.2. Mecanismo de acción 9
1.3. Composición cuantitativa y cualitativa 12
1.4. Forma farmacéutica 12
1.5. Indicaciones terapéuticas 13
1.6. Posología y forma de administración 14

INFORMACIÓN CIENTÍFICA 17

2. Establecer la similaridad 19
2.1. Nivel de comparabilidad físico-química 20
2.2. Nivel de comparabilidad biológica in vitro 28
2.3. Conclusiones 33

3. Datos de preclínica y clínica 35
3.1. Estudios preclínicos 35
3.2. Ensayo clínico 36
3.4. Análisis Farmacológico 40

FICHA TÉCNICA DEL PRODUCTO 51

BIBLIOGRAFÍA 65



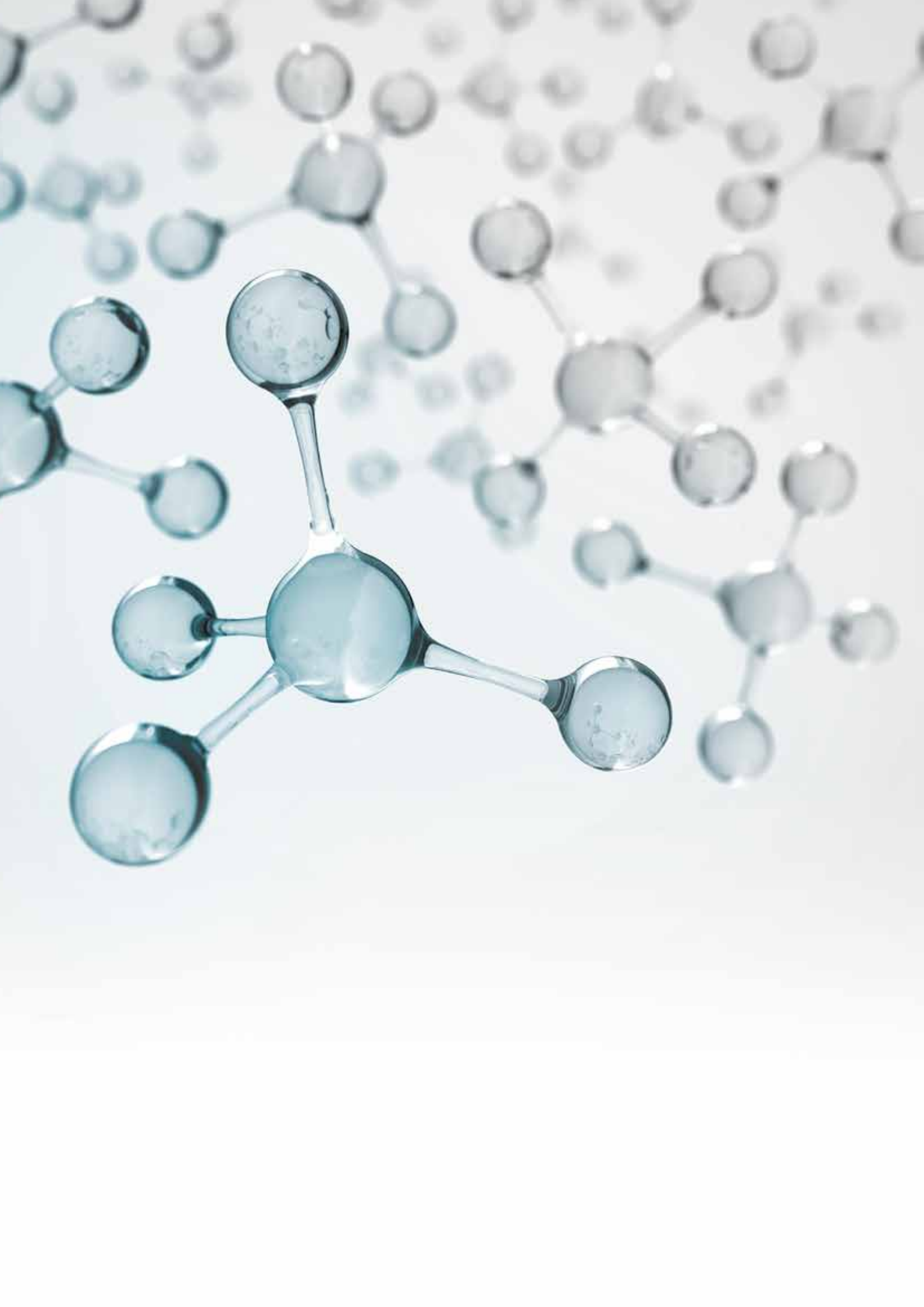
Información del Producto

mAbxience ha desarrollado *Novex*® teniendo al producto medicinal de referencia (PMR) Rituxan®/MabThera® como un comparador desde un inicio.

mAbxience ha elegido un enfoque integral, analizando los parámetros de calidad de una gran cantidad de unidades del PMR para conocer el objetivo a lograr y determinar el QTPP (quality target product profile o perfil objetivo de calidad del producto). El QTTP se utilizó durante las etapas de selección del clon productor, el desarrollo del proceso de producción y luego la validación a escala industrial.

El núcleo central del desarrollo de un biosimilar se basa en la capacidad de las empresas para caracterizar en profundidad al PMR y de comparar de forma directa (head to head) al candidato biosimilar con el PMR. Esta comparación directa debe realizarse para todos los parámetros de calidad relevantes, utilizando las tecnologías analíticas más potentes disponibles.

En el caso de mAbxience, muchas de las comparaciones fueron realizadas en laboratorios propios y, además, en laboratorios de referencia de prestigio internacional en diversos países europeos y en Estados Unidos.



Introducción

¿Qué es un biosimilar?

Un biosimilar es un medicamento biológico equivalente en calidad, eficacia y seguridad a un medicamento biológico original, llamado producto de referencia (PMR). La posología y vía de administración deben ser las mismas, y el biosimilar se autoriza para todas, o algunas de las indicaciones aprobadas para el biológico de referencia.[1]

Un biosimilar debe incluir estudios analíticos, estudios pre-clínicos y ensayos clínicos donde se incluyen estudios de equivalencia, demostrando seguridad, eficacia y pureza.[2]



Molécula pequeña	**Molécula biológica**	**Anticuerpo monoclonal**
Bajo peso molecular	Alto peso molecular	Alto peso molecular
Quimicamente sintetizado	Derivado de material vivo	Derivado de material vivo
Estructura bien definida	Estructura mayor y compleja	Estructura mas compleja

Requerimientos de un biosimilar

Requerimientos		*Rituximab Biosimilar* vs PMR
Mecanismo de acción	✓	El mecanismo de acción de *Novex*® se basa en su capacidad de unirse específicamente al antígeno CD20 presente en el Linfocito B generando la activación de mecanismos inmuno-competentes que generan la lisis del mismo a través de la citotoxicidad mediada por células, complemento y apoptosis.
Vía y forma de administración	✓	*Novex*® se administra con la misma dosis y con el mismo ritmo de perfusión que los aprobados para el PMR.
Datos analíticos	✓	*Novex*® ha demostrado biosimilaridad en la estructura primaria, conformación molecular, modificaciones post-transcripcionales, impurezas relacionadas con el producto y propiedades biológicas con respecto al PMR.
Estudios en animales	✓	Se han llevado a cabo estudios en animales de toxicocinética *in vivo* para confirmar la biosimilaridad de los perfiles farmacológicos y toxicológicos de *Novex*® y el PMR, siendo estos similares.
Estudio clínico	✓	Se confirmó la similitud en la respuesta clínica de pacientes en términos de eficacia, equivalencia farmacocinética, farmacodinamia similar, perfil de seguridad e inmunogenicidad similar entre *Novex*® y PMR.

PMR: Producto Médico de Referencia



1. Descripción General

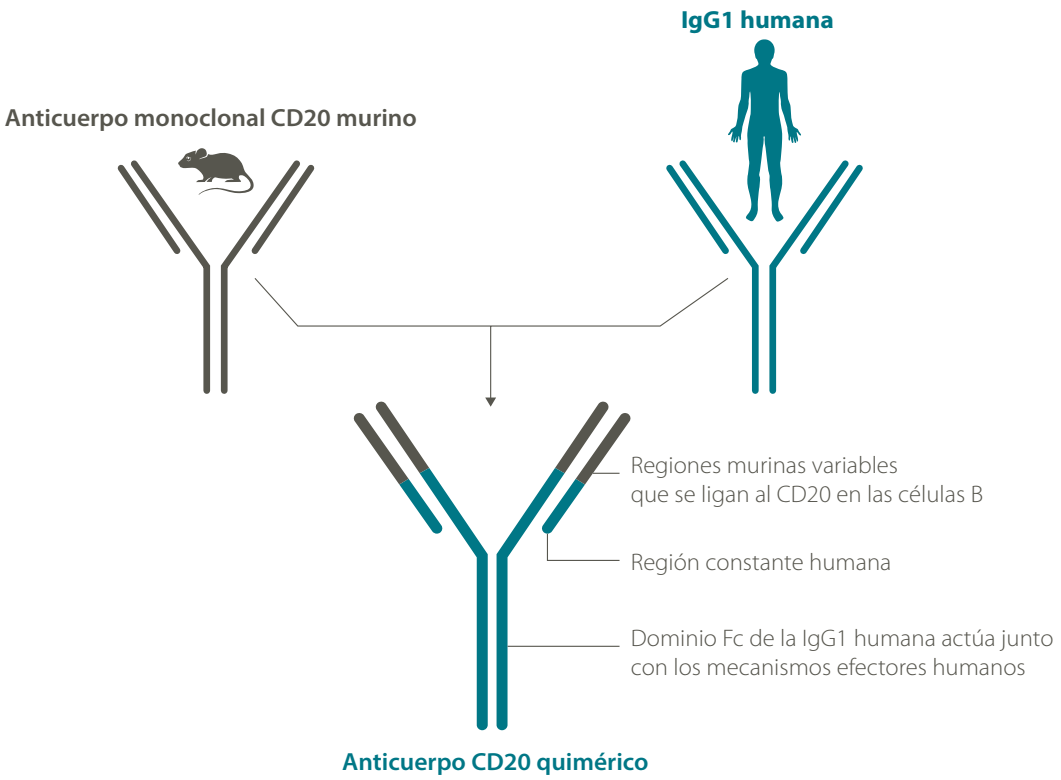
1.1. Nombre del medicamento

Novex® Rituximab.

1.2. Mecanismo de acción

Es un anticuerpo monoclonal (AcMo) quimérico, en otras palabras, es una inmunoglobulina G de tipo 1 (IgG1) compuesta de una región constante humana (la región Fc de la IgG) y una región variable murina (de ratón) (Fab; la región anti-CD20) [3].

Figura 1. *Anticuerpo monoclonal quimérico*



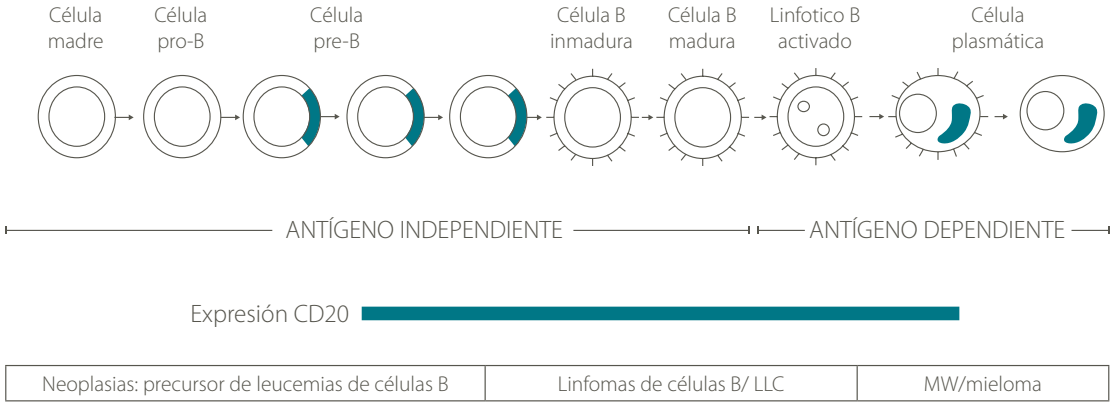
La capacidad para unirse específicamente al CD20 reside en la región Fab murina, diseñada para reconocer como antígeno al CD20, mientras que la activación de los mecanismos inmuno-competentes está mediada por la parte Fc humana del anticuerpo. Puesto que la mayor parte de la molécula de Rituximab es de origen humano, su potencial inmunogénico es bajo.

La diana terapéutica escogida, el CD20, es una proteína de superficie celular que se expresa casi exclusivamente por las células B maduras. La proteína CD20 tiene varias propiedades

que hacen de ella un objetivo atractivo para el tratamiento de patologías relacionadas con los linfocitos B:

- El CD20 se expresa en las células B del Linfoma no-Hodgkin (LNH) y en las células B normales y no se encuentra en ningún otro tipo celular en el organismo, incluyendo las células madre o las células plasmáticas productoras de anticuerpos (Figura 2).
- Los niveles más elevados de expresión de CD20 normalmente se encuentran en pacientes con tricoleucemia, Linfoma Folicular (LF), Linfoma Difuso de Células B Grandes (LDCBG), Linfoma de Burkitt y linfoma de la zona marginal.
- Las células que expresan CD20 pueden eliminarse del organismo sin producir toxicidad excesiva, puesto que las células B normales se repondrán desde la médula ósea (a través de la diferenciación de las células madres en linfocitos B), y los niveles séricos de anticuerpos pueden mantenerse mediante las células plasmáticas.

***Figura 2.** Expresión del CD20 en células B* [4]

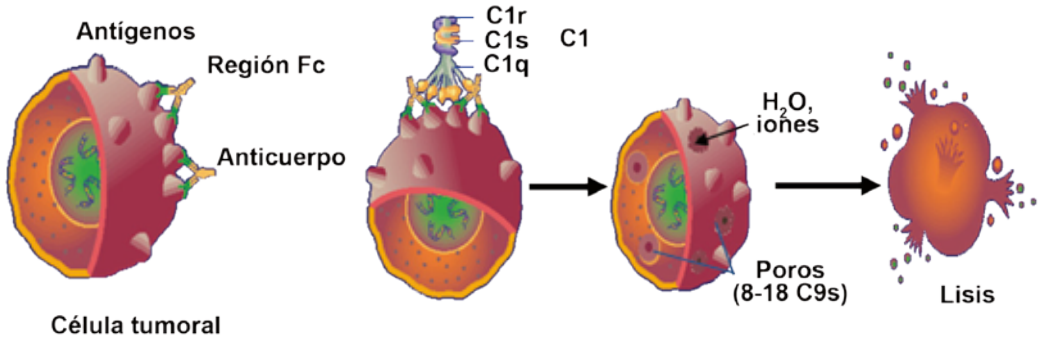


Longo. Lymphocytic Lymphomas. In Cancer: Principles and Practice of Oncology. 1993.

La unión de Rituximab al CD20 situado en la superficie de una célula B desencadena, a través de su región constante (Fc), mecanismos celulares de tipo inmunitario que pueden inducir la destrucción de la célula. Esto significa que los anticuerpos monoclonales anti-CD20 pueden utilizarse para eliminar selectivamente las células que expresan CD20 y esta eliminación puede efectuarse a través de tres mecanismos distintos [3]:

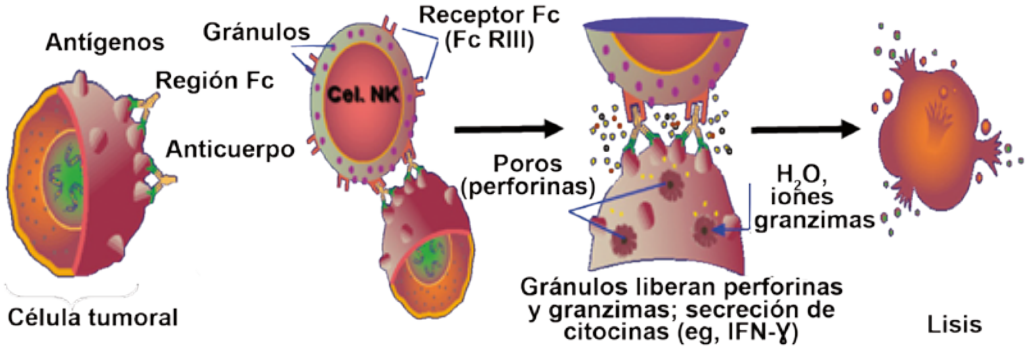
1. **Citotoxicidad Dependiente del Complemento (CDC),** a través de la activación del complemento por medio de la región constante (Fc) del AcMo: se desencadena la vía del complemento mediante la activación del C1q, provocando alteraciones en la membrana celular del linfocito B que afecta la permeabilidad de la misma permitiendo la entrada de agua y electrolitos al espacio intracelular generando una desregulación osmótica con la consiguiente lisis y destrucción celular (Figura 3) [3].

Figura 3. Citotoxicidad Dependiente de Complemento (CDC)



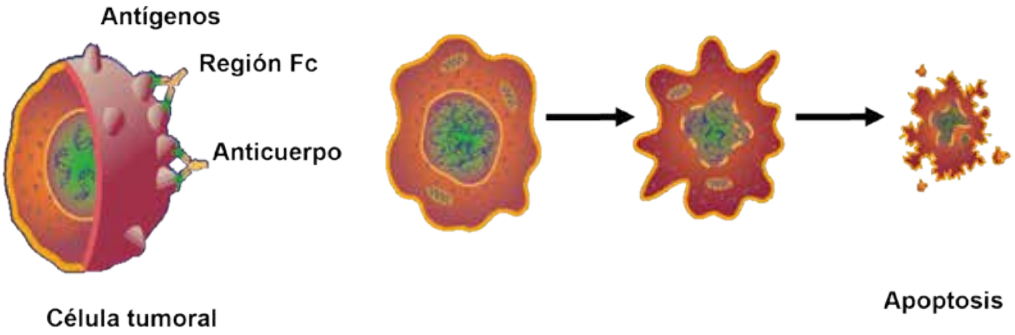
2. Citotoxicidad mediada por Células Dependientes de Anticuerpos (ADCC), A través de la región constante (Fc) del anticuerpo (AcMo) , la unión del linfocito B al receptor específico que tienen macrófagos y células Natural Killer (NK) se ve favorecida. Esto se traduce en la liberación de mediadores citoquímicos como el interferón (IFN) por parte del macrófago produciendo la lisis de la célula B (Figura 4) [3].

Figura 4. Citotoxicidad mediada por Células Dependientes de Anticuerpos (ADCC)



3. Inducción de la Apoptosis, o muerte celular programada, es otro de los mecanismos celulares implicados en la lisis de la célula tumoral, se produce luego de la unión del AcMo al receptor CD20 de la célula B, a través de su región variable (Fab) (Figura 5) [3].

Figura 5. Apoptosis inducida por AcMo



Recientemente, se ha descrito un nuevo mecanismo de acción de Rituximab denominado "efecto vacuna", a través del cual la célula del Linfoma Folicular (LF), una vez destruida por Rituximab, iniciaría una respuesta de células T específica. Aunque son datos preliminares, por primera vez se ha demostrado el papel de Rituximab en una inmunización pasiva, generando una respuesta celular específica frente al LF [5] además de un efecto de protección tumoral a largo plazo inducida por una respuesta inmune celular adaptativa [6].

Teniendo en cuenta el distinto mecanismo de acción de Rituximab en relación con los tratamientos convencionales de quimioterapia, es lógico esperar una actividad sinérgica si se combinan. Los estudios *in vitro* han confirmado que Rituximab presenta una actividad sinérgica en combinación con agentes citotóxicos. Rituximab fue capaz de revertir la resistencia a adriamicina y cisplatino en la línea celular B resistente (DHL-4) [7].

1.3. Composición cuantitativa y cualitativa

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

Novex® 100 mg:
Cada ml contiene 10 mg de *Novex*®. Cada vial contiene 100 mg de *Novex*®.

Novex® 500 mg:
Cada ml contiene 10 mg de *Novex*®. Cada vial contiene 500 mg de *Novex*®.

Lista de excipientes:
- Cloruro sódico.
- Citrato de sodio dihidratado.
- Polisorbato 80.
- Ácido clorhídrico.
- Hidróxido de sodio.
- Agua para la inyección.

1.4. Forma farmacéutica

Concentrado para solución para perfusión.

Novex® es un líquido límpido, incoloro o ligeramente amarillento.



1.5. Indicaciones terapéuticas[71]

Linfoma No-Hodgkin (LNH)

En pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia.

En pacientes con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción, Rituximab está indicado para el tratamiento de mantenimiento.

En pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadios III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia, Rituximab está indicado como monoterapia.

En pacientes con Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisolona).

Leucemia linfática crónica (LLC)

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

Artritis reumatoidea (AR)

En pacientes adultos con artritis reumatoidea activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT).

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

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

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

1.6. Posología y forma de administración [71]

Ajuste de dosis durante el tratamiento

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

Linfoma No-Hodgkin folicular:

La dosis sugerida es de 375 mg/m^2 de superficie corporal, según el siguiente esquema:

a-TERAPIA COMBINADA:

Inducción: en pacientes con Linfoma folicular que no hayan sido previamente tratados, o en pacientes en recidiva o refractarios se sugiere inducción con 375 mg/m^2 de superficie corporal de Rituximab **por ciclo, hasta 8 ciclos, en combinación con quimioterapia**.

Rituximab debe administrarse **el día 1 de cada ciclo** de quimioterapia, luego de la administración del glucocorticoide asociado a la quimioterapia, si correspondiera.

Terapia de mantenimiento para quienes respondieron a inducción:

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

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

b-MONOTERAPIA:

En pacientes con Linfoma folicular adultos, en estadio III–IV en recaída o refractario la posología recomendada de Rituximab usado como monoterapia es de 375 mg/m^2 de superficie corporal administrada en forma de infusión I.V. una vez por semana durante 4 semanas. En aquellos pacientes que hayan respondido a un tratamiento previo con Rituximab, la dosis

sugerida es la misma a la anterior, es decir (375 mg/m^2 de superficie corporal administrada en forma de infusión I.V. una vez por semana durante cuatro semanas).

Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes:

La dosis sugerida es de 375 mg/m^2 de superficie corporal según el siguiente esquema:

Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375 mg/m^2 **el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante ocho ciclos**, tras la infusión I.V. del componente glucocorticoide del CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Rituximab con otras quimioterapias en linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes.

Leucemia Linfática Crónica (LLC):

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

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

Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea > 25 x 10^9/l se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la infusión con Rituximab para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

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

Artritis Reumatoidea:

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

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

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

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

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

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

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

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

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



Información científica

2. Establecer la similaridad[53]

Durante la etapa de desarrollo de *Novex®*, se analizaron numerosas unidades del producto medicinal de referencia (PMR) (MabThera®/Rituxan®, elaborado por Genentech USA y comercializado por el grupo Roche) con el objetivo de caracterizar sus parámetros críticos de calidad y los rangos de variación normales de los mismos.

Una vez desarrollado el producto, se produjeron varios lotes a escala industrial y se sometieron a exhaustivos estudios comparativos en laboratorios propios y en laboratorios internacionales de referencia.

Rituximab, principio activo de MabThera®/Rituxan®, es un anticuerpo monoclonal quimérico que lleva muchos años de utilización como fármaco y, como consecuencia de esa experiencia en pacientes, existe una gran cantidad de literatura que correlaciona los diferentes parámetros de la molécula con su actividad terapéutica y su seguridad.

Como toda proteína, Rituximab tiene una estructura primaria, es decir, una secuencia de aminoácidos única que constituye la identidad de la molécula. Luego adoptará una forma en el espacio, conocida como estructura secundaria, terciaria y cuaternaria, debido a que el anticuerpo está formado por diferentes cadenas proteicas.

Las cadenas proteicas, además, tienen modificaciones postraduccionales, es decir, el agregado de hidratos de carbono, modificaciones de sus extremos amino y carboxilo, oxidaciones, desamidaciones, etc. Todas estas cualidades físicoquímicas pueden medirse y compararse con enorme precisión.

Una evaluación precisa de los parámetros y de sus rangos normales de variación permite definir el rango objetivo de similaridad para el biosimilar. El que un biosimilar se halle dentro de los rangos determinados para estos parámetros ofrece una potente predicción de los comportamientos esperados a nivel de farmacocinética, farmacodinamia, eficacia y seguridad.

Las actividades desplegadas por Rituximab dependerán de que la molécula se haya plegado correctamente, de que se haya glicosilado en el sitio específico y de que se hayan agregado los hidratos de carbono en el lugar adecuado.

Los atributos moleculares que subyacen a las actividades biológicas de Rituximab son:

1. La **apoptosis**.
2. La **CDC** (*Complement-Dependent Cytotoxicity*): citotoxicidad dependiente del complemento.
3. La **ADCC** (*Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity*): citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo.

El proceso de apoptosis se inicia con la unión del Rituximab a la proteína transmembrana CD20 de aquellas células portadores de la misma.

La activación de la citotoxicidad dependiende del complemento requerirá, no sólo de la unión de Rituximab a la proteína CD20 en su región Fab, sino también de la unión a C1q a través de la región Fc de Rituximab. Adicionalmente este también puede unirse a los receptores Fc gamma a través de su región Fc. Esta interacción junto con la unión a CD20 provocaría la activación de la ruta ADCC por parte de las células NK.

Todas estas afinidades por los ligandos pueden ser cuantificadas y comparadas *in vitro* y junto con la caracterización físico-química, lo que permite predecir con enorme certeza si la molécula podrá ejercer su acción biológica y asegurar la similaridad de *Novex®*.

2.1. Nivel de comparabilidad físico-química

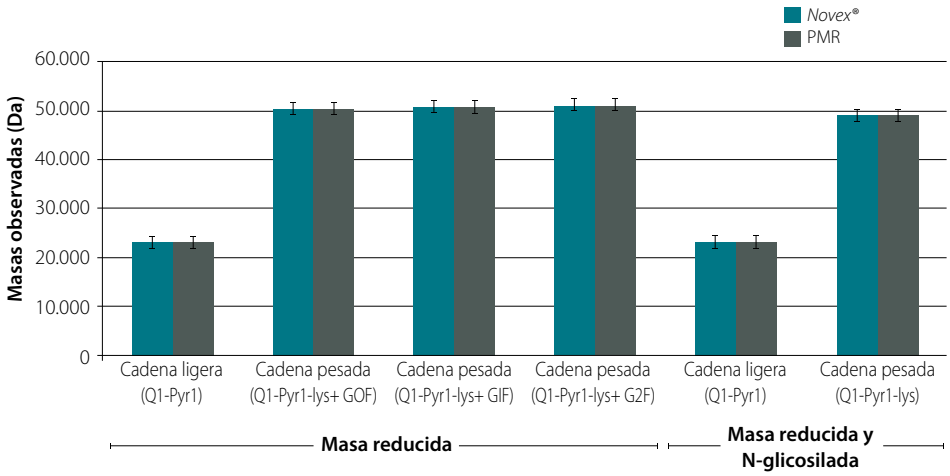
Análisis de la estructura primaria

a) Masa intacta:

Se puede determinar el Peso Molecular (PM) de la molécula intacta de 150 KDa y sus diferentes isoformas utlizando la tecnología de espectrometría. Este PM se determina utilizando la tecnología de espectrometría de masas conocida como ESI-TOF acoplada a cromatografía líquida.

También se analizaron los pesos moleculares, por espectrometría de masas, de las cadenas ligeras y pesadas del anticuerpo, lo que permitió evaluar las cadenas componentes del anticuerpo en forma individual.

Figura 8. *Peso molecular de las cadenas pesadas y ligeras de Novex® y del innovador*



En la Figura 8 se muestra, en las primeras cuatro pares de barras, las masas de las cadenas ligeras y pesadas de *Novex®* y el PMR. Dado que las cadenas pesadas poseen el sitio de N-glicosilación, se observan tres tamaños diferentes que reflejan las tres glicoformas preponderantes. Asimismo, el tamaño hallado permite concluir que las cadenas ligeras, en ambos casos, tienen la glutamina N-terminal convertida en ácido piroglutámico mientras que lo mismo se observa para las cadenas pesadas, con una modificación adicional, que es la eliminación de la lisina C-terminal.

En los dos pares de barras subsiguientes se muestra que, con la eliminación de los hidratos de carbono por la acción enzimática, las cadenas pesadas ya no muestran más que una única isoforma correspondiente a ausencia de lisina y con presencia de ácido piroglutámico.

Interesa destacar que tanto *Novex®* como el PMR presentan las mismas isoformas.

b) Mapeo peptídico de la secuencia de la proteína:

El resultado de la digestión enzimática con tripsina convierte la proteína en una serie de péptidos más pequeños, cuyo número y tamaño es consecuencia de la secuencia de aminoácidos de la proteína digerida.

Se realizó un estudio que comparó varios lotes industriales de *Novex®* con varios del PMR, acoplando un espectrómetro de masas al HPLC. Este procedimiento permitió determinar la secuencia de la proteína.

Como resultado de los estudios realizados se concluye que *Novex®* es Rituximab.

Conformación de la proteína (estructuras secundarias y terciarias)

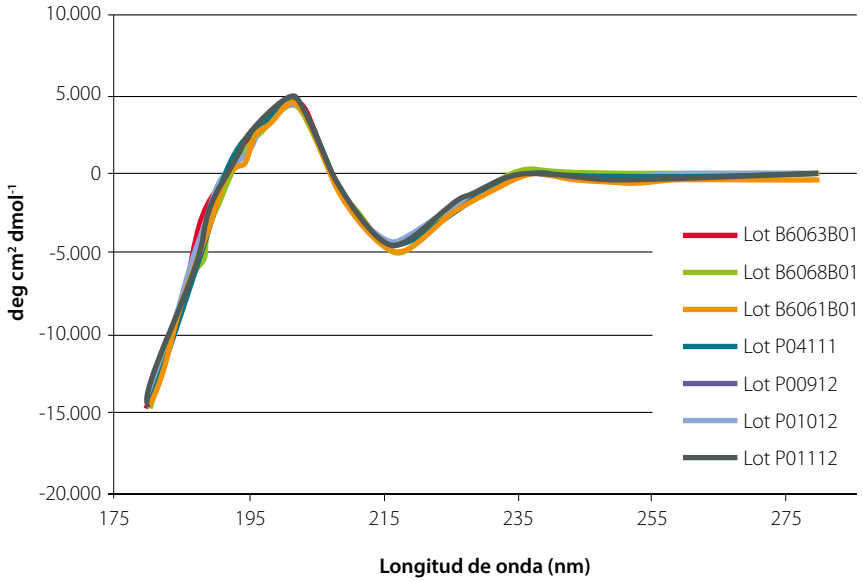
La conformación espacial de una proteína es importante para su función. Diferencias sutiles en la conformación, especialmente si están muy próximas al sitio de unión, pueden influir significativamente en la actividad del fármaco. La caracterización conformacional es crítica para establecer la similaridad. Para investigar la conformación espacial se utilizaron diferentes técnicas que compararon el PMR y *Novex®*.

a) Estructura secundaria por dicroísmo circular:

La espectrometría de dicroísmo circular (DC) es una espectrometría de absorción. El perfil de DC es como la firma de la conformación de una proteína. Mientras que el perfil en el UV lejano de la región describe los atributos de la estructura secundaria, el espectro de DC en el UV cercano describe los atributos estructurales terciarios.

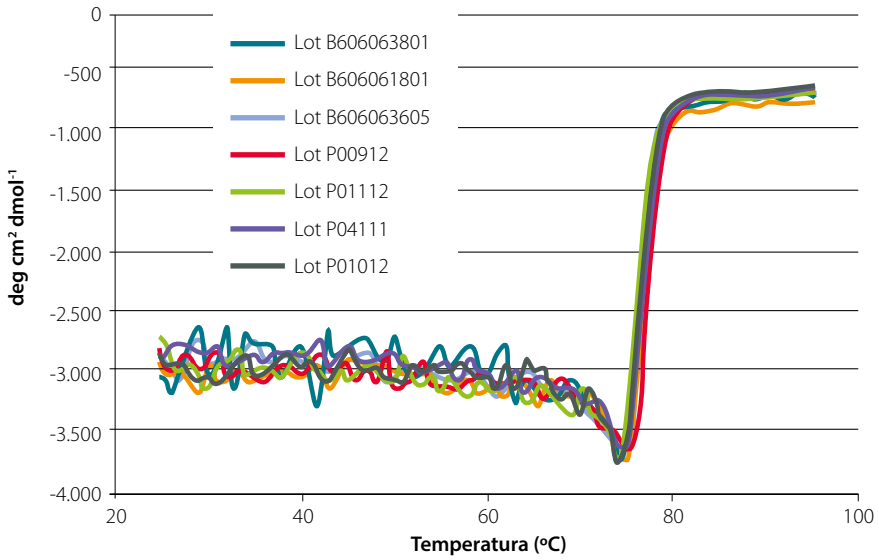
Los espectros de *Novex®* y el PMR son indistinguibles y están dentro del rango de variabilidad combinada observada para medidas independientes de ambos productos (Figura 9).

Figura 9. *Perfil DC en el UV lejano y cercano de Novex® y del PMR (barrido entre los 180-280 nm)*



La estabilidad conformacional puede ser evaluada al desnaturalizar térmicamente la proteína.

Figura 10. *Perfil DC de fusión en el UV lejano de Novex® y del PMR en función del cambio de temperatura (222 nm)*

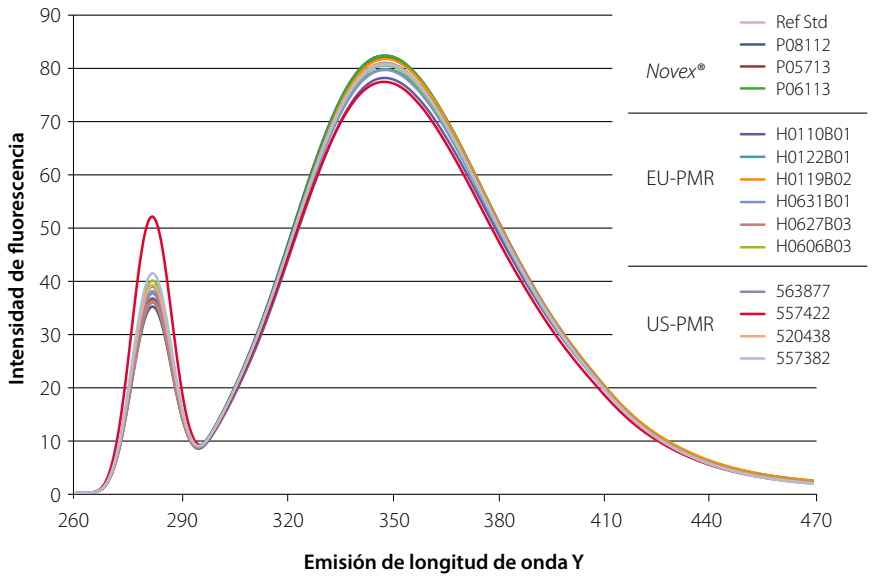


Cuando se compararon muestras de *Novex®* y del PMR para este atributo, se observaron curvas de fusión similares, lo cual indica que la estabilidad conformacional de estas dos preparaciones de Rituximab son similares (Figura 10).

b) Estructura terciaria por fluorescencia intrínseca:

El espectro de fluorescencia intrínseca es una firma de la estructura terciaria de una proteína. En definitiva, la conformación espacial de la proteína será responsable de la fluorescencia, que depende de la exposición de los aminoácidos al estímulo lumínico.

Figura 11. *Espectro de fluorescencia intrínseca de Novex® y el PMR*



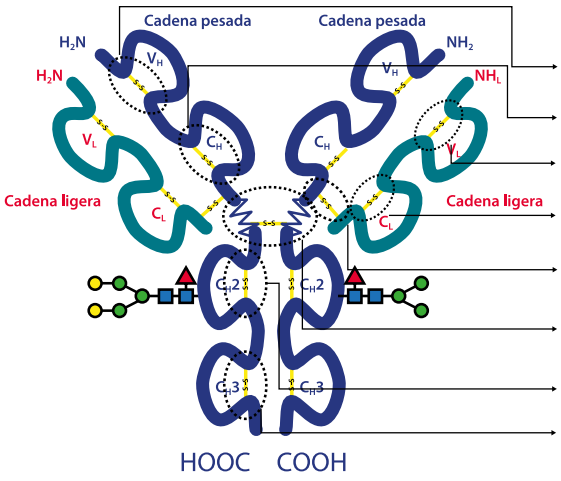
Como puede verse en la Figura 11, se observaron espectros similares para todas las muestras analizadas con un máximo de emisión en 340 nm. Este resultado indica que *Novex®* está plegado en forma altamente similar al PMR y que además esta conformación es consistente entre lotes industriales.

c) Estudio comparativo de puentes disulfuro:

La conformación espacial en las proteínas se estabiliza con la formación de puentes disulfuro entre cisteínas. Estos puentes pueden ser intra- o intermolecuares.

Rituximab tiene 11 cisteínas en las cadenas pesadas y 5 cisteínas en las cadenas ligeras que permiten formar cuatro puentes intramoleculares en las pesadas, dos intramoleculares en las ligeras, 2 intermoleculares en las cadenas pesadas y 1 intermolecular pesada y ligera. Esta estructura es típica de los anticuerpos IgG1, categoría a la que pertenece Rituximab (Figura 12).

Figura 12. *Puentes disulfuro en la estructura terciaria y cuaternaria en Rituximab*



Conectividad disulfuro		Péptidos tríptico disulfuro	Péptidos tríptico disulfuro endo Lys-C
VH	HV^{22}-$HC\ C^{96}$	HT2-SS-HT9	HT3-SS-HT10
CH1	$HC\ C^{148}$-$HC\ C^{204}$	HT12-SS-HT3	HT13-SS-HT4
VL	LCC^{23}-LCC^{87}	LT2-SS-LT5	LT2-SS-LT7
CL	LCC^{133}-LCC^{193}	LT9-SS-LT15/16	LT11-SS-LT18
Hinter L	LCC^{213}-HCC^{224}	LT18-SS-LT17	HT19-SS-LT20
Hinter H	HCC^{230}-HCC^{230} HCC^{233}-HCC^{233}	HT18-2xSS-HT18	HT^{20}-2xSS-HT^{20}
CH2	HCC^{265}-HCC^{325}	HT20-SS-HT26	HT23-SS-HT30
CH3	HCC^{371}-HCC^{429}	HT34-SS-HT37-39	HT38-SS-HT43

La conectividad por puentes disulfuro se puede evaluar mediante mapas peptídicos no reductores. Se realizaron estos estudios en comparaciones directas, encontrando que todos los puentes están correctamente formados y son comparables entre el PMR y *Novex®*.

Todos los estudios realizados para comparar la estructura espacial de *Novex®* demostraron similaridad con el PMR.

Modificaciones Postraduccionales

La mayoría de las proteínas, entre ellas los anticuerpos monoclonales, sufren modificaciones postraduccionales después de su síntesis.

Existen ciertas modificaciones que ocurren naturalmente, como el clivado de la lisina C-terminal o la conversión de la glutamina N-terminal a ácido piroglutámico, o también oxidaciones y desamidaciones de la proteína, que se manifiestan como isoformas de carga.

Una modificación postraduccional natural de gran importancia para la calidad, eficacia y seguridad de una proteína, es la glicosilación, es decir, la adición de un residuo carbohidrato a una proteína.

a) Perfil de isoformas de carga:

Como ya mencionamos, variantes en el extremo N-terminal o C-terminal de las cadenas ligeras y pesadas, como así también modificaciones post transduccionales, impactan sobre la carga eléctrica de la molécula. Las diferentes especies básicas, neutras y ácidas de Rituximab, pueden revelarse utilizando la cromatografía de alta presión con una columna de intercambio iónico. La comparación entre varios lotes del *Novex®* y varios lotes de PMR demostró similaridad para este perfil (Figura 13).

Los estudios para esta misma propiedad arrojaron resultados similares utilizando una técnica diferente, el isoelectroenfoque capilar.

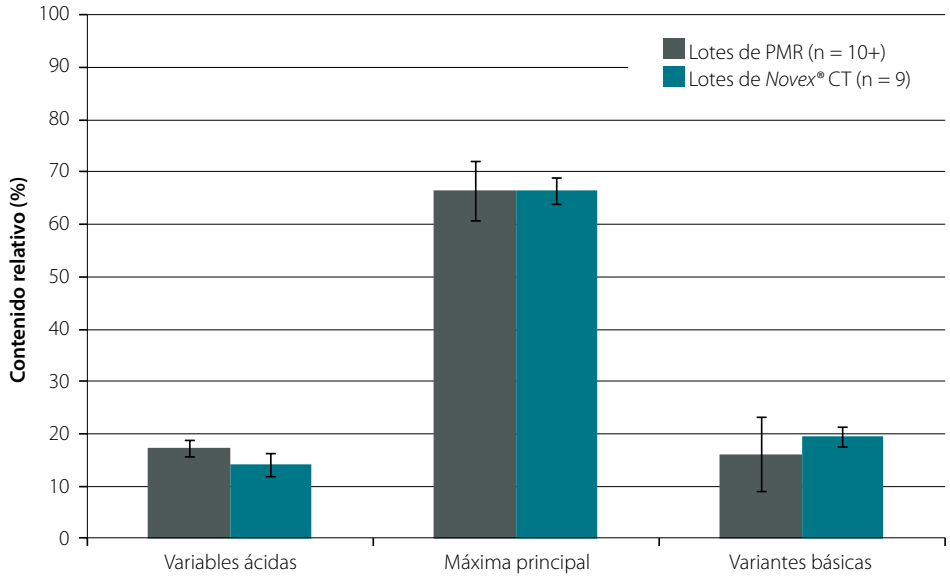
Adicionalmente, se estudiaron la desamidación y oxidación en forma cuantitativa y comparada, hallándose porcentajes similares de las isoformas de desamidación y de oxidación entre el PMR y *Novex®*.

En resumen, el perfil de isoformas de carga se estudió utilizando varias técnicas diferentes, mostrando una alta similaridad entre el PMR y *Novex®*.

b) Distribución de los glicanos:

Los hidratos de carbono, unidos a la porción Fc de Rituximab, son muy importantes para la unión a los diferentes ligandos responsables de las actividades biológicas del anticuerpo. mAbxience realizó exhaustivos estudios de la composición de monosacáridos, la proporción de las diferentes variantes del ácido siálico, la identificación de todos las isoformas de glicanos presentes en el PMR y *Novex®*, como así también perfiles cualitativos y cuantitativos de todas las glicoformas a través de HPAED (HPLC de intercambio iónico con detección amperométrica) o marcación fluorescente de los glicanos escindidos y separados por HPLC de fase normal.

***Figura 13.** Comparación entre Novex® y el PMR por cromatografía de alta presión con una columna de intercambio catiónico*



	Variantes ácidas	Máximo principal	Variantes básicas
Lotes de *Novex®* (n = 9)	14,21±2,23 %	66,41±2,56 %	19,51±1,87 %
Lotes de PMR (n = 10+)	17,36±1,66 %	66,47±5,76 %	16,15±7,05 %

Cuantitativa y cualitativamente, todas las isoformas encontradas fueron halladas de forma similar tanto en el PMR como en *Novex®*.

No se encontraron glicanos inmunogénicos, ni en *Novex®* ni en el PMR.

En conclusión, en términos de modificaciones postraduccionales, *Novex®* es altamente similar al PMR.

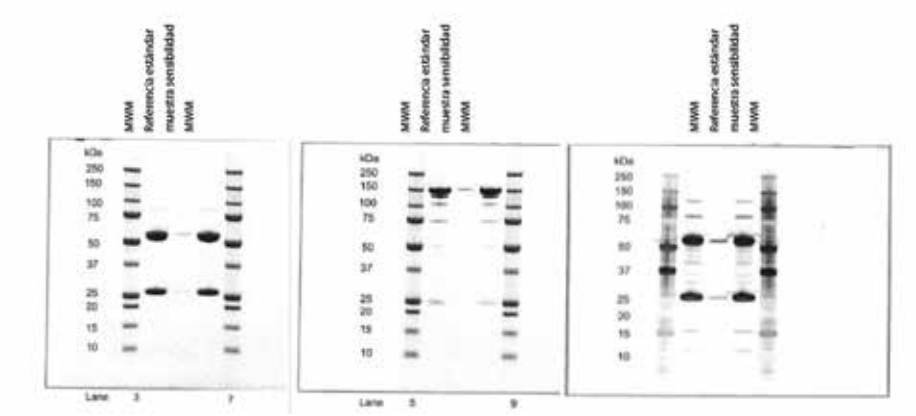
Pureza

a) Geles de poliacrilamida:

(SDS-PAGE) (Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrilamide Gel Electrophoresis) es una técnica utilizada para la determinación de la pureza y el peso molecular de las proteínas. La proteína se puede correr nativa o reducida con ditiotreitol (DTT) de manera que los puentes disulfuro se rompan y las cadenas ligeras y pesadas se pueden separar apareciendo como dos bandas principales, de 25 kDa y 50 kDa, respectivamente.

Novex® y el PMR muestran patrones de pureza similares en SDS PAGE (Figura 14).

Figura 14. *Perfiles de SDS-PAGE reducida (izquierda), no reducida (centro) y reducida con tinción de plata (derecha) de Novex® y PMR*



b) Electroforesis capilar:

Una técnica complementaria a la anterior es la electroforesis capilar (EC) con SDS que también se puede correr en forma nativa y reductora.

Nuevamente la comparación directa evidencia similar pureza.

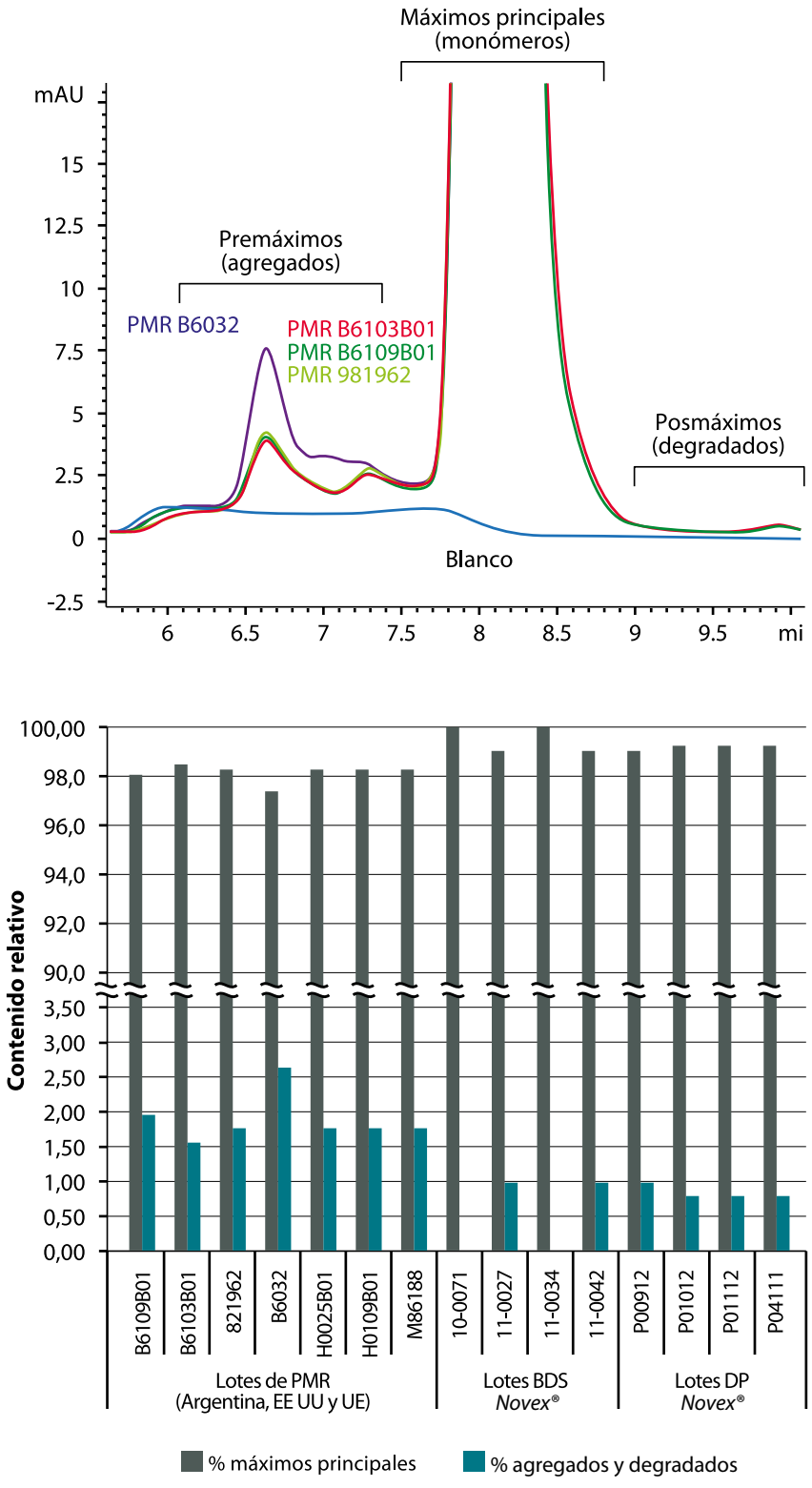
c) Cromatografía de exclusión molecular (SEC):

Una técnica que permite cuantificar agregados y productos de degradación, así como la pureza, es el HPLC de exclusión molecular. La técnica se fundamenta en la capacidad de separar moléculas por tamaño que tienen las columnas utilizadas.

Se compararon varios lotes del PMR con varios lotes de *Novex*® hallándose una pureza similar (Figura 15).

Otra técnica que permite analizar agregados y productos de degradación es la ultracentrifugación analítica que dio similares resultados.

Figura 15. *Comparación de Novex® y PMR por SEC*



Estos resultados demuestran claramente niveles similares de agregados, productos de degradación y cadenas no glicosiladas.

2.2. Nivel de comparabilidad biológica *in vitro*

Las actividades biológicas que se pueden medir *in vitro* son muy interesantes, ya que evaluan los mecanismos de acción *in vivo*. Como consecuencia, las técnicas *in vitro* tienen un fuerte poder predictivo sobre la eficacia *in vivo* de la molécula.

Para que se inicien los mecanismos de las actividad biológica de Rituximab, se necesita primero la unión del Fab del anticuerpo a su ligando objetivo, el CD20. Esto es suficiente para activar el mecanismo proapoptótico del anticuerpo, pero se necesitará la unión del Fc del anticuerpo a la proteína C1q para desencadenar la cascada del complemento desembocando en la muerte del linfocito por el mecanismo de CDC. Si después de unirse al CD20, el Fc se une a los receptores gamma, se desencadenará la ADCC.

Para poder predecir el comportamiento biológico, es importante conocer la capacidad de unión a los ligandos. Por ello, se evaluaron las uniones a ligandos de *Novex®* y el PMR mediante la siguiente batería de ensayos:

- ***Funciones asociadas a la región Fab para medir la afinidad al CD20:*** se utilizó la técnica de FACS (Fluorescent Activated Cell Sorting o citometría de flujo) con una línea celular linfoblastoide B humana que expresa CD20, como objetivo.

- ***Funciones asociadas a la región Fc:***
  - Union a complemento C1q mediante tecnica de ELISA.
  - Unión a los receptores Fc gamma por técnicas de resonancia plasmónica de superficie.

Funciones asociadas a la región Fab

La comparación de la afinidad de unión al CD20 se hizo a través de un análisis usando la separación de células activadas por fluorescencia (FACS) (Figura 16 y Tabla 3).

Figura 16. *Comparativa de la unión a CD20 de Novex® y el PMR*

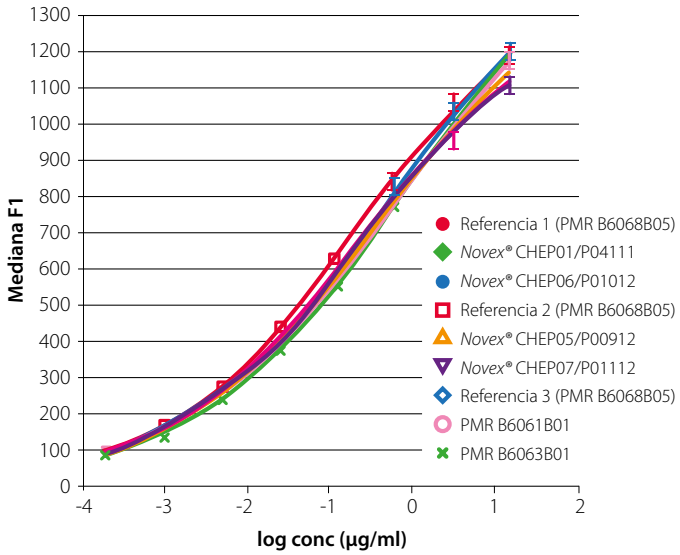


Tabla 3. *Afinidad comparativa de la unión al CD20 de Novex® y el PMR*

Unión de Rituximab a CD20 en células WI12-S	Ref Std.	PMR			*Novex®*			
	Ref Std. B6068B05	1	2	3	1	2	3	4
Potencia relativa	1,10-0,82	0,991	0,94	0,936	0,888	0,947	0,868	0,991

Funciones asociadas a la región Fc

a) Unión al complemento (C1q):

La comparación de la afinidad de unión al complemento se llevó a cabo mediante ELISA.

b) Unión a los receptores gamma:

Se compararon las afinidades de unión a los receptores Fc gamma RI, RIIa, RIIb y FcRn además del RIII. Esta unión es imprescindible para que la ADCC se desencadene. El estudio comparativo se realizó utilizando la resonancia plasmónica de superficie, que indicó similar afinidad para todos los receptores estudiados.

Actividad biológica

Los resultados expuestos anteriormente han confirmado que *Novex®* es similar a Rituximab, en la unión a los ligandos típicos de Rituximab de forma similar.

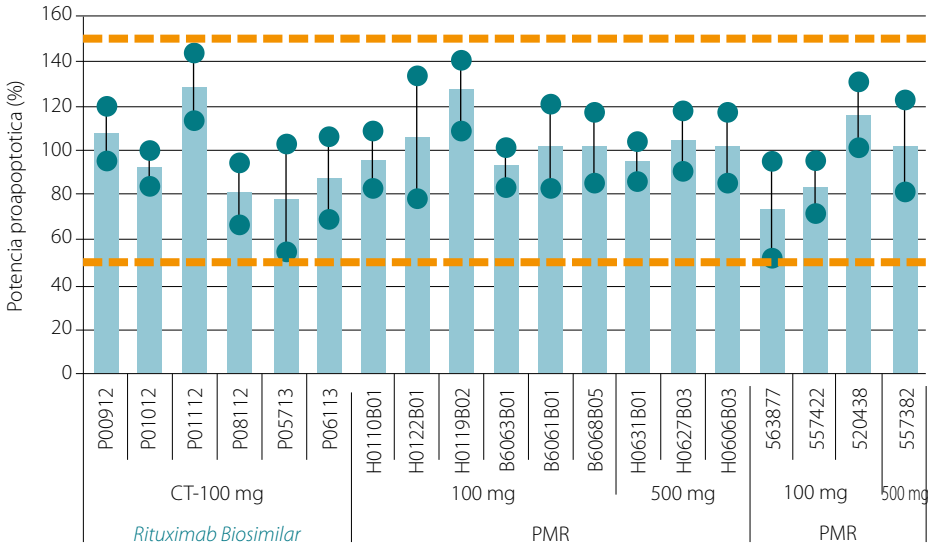
Rituximab destruye los linfocitos B mediante tres mecanismos, la inducción de la apoptosis, la Citotoxicidad Dependiente del Complemento (CDC) y la Citotoxicidad mediada por Células Dependientes de Anticuerpos (ADCC).

En los párrafos siguientes se presentan los resultados de los estudios comparativos de cada una de estas actividades biológicas.

a) Apoptosis:

Se ha demostrado que la unión de Rituximab al CD20 expresado en la membrana de los linfocitos B dispara la fosoforilación del c-jun, desencadenando el mecanismo de apoptosis celular. La biosimilaridad fue evaluada y demostrada utilizando un bioensayo de apoptosis de células Ramos a través citometría de flujo (Figura 17).

Figura 17. *Potencia para la inducción de la apoptosis celular in vitro por Novex® y el PMR*



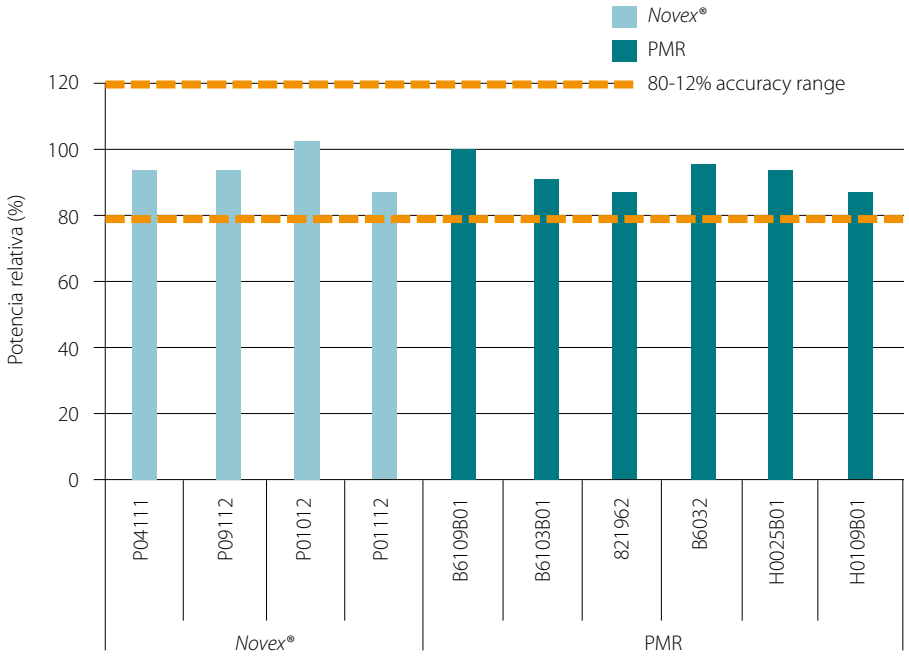
b) Citotoxicidad Dependiente del Complemento (CDC):

La CDC implica la unión del C1q a la región Fc de Rituximab una vez que el anticuerpo está anclado al CD20 que está en la superficie de la célula B, dando lugar a la cascada del complemento que resulta en la muerte celular. El estudio comparativo de CDC, demuestra la capacidad de *Novex®* para destruir las células B que expresan el receptor CD20 similar a la actividad CDC del PMR.

El paralelismo observado para ambas curvas indica, además de una potencia similar, un comportamiento biológico similar de *Novex®* y el PMR (Figura 18).

mAbxience analizó varios lotes propios y varios lotes del PMR encontrando que *Novex®* se encuentra consistentemente dentro de los parámetros de potencia biológica internacionalmente aceptados para actividades biológicas y similares a los del PMR.

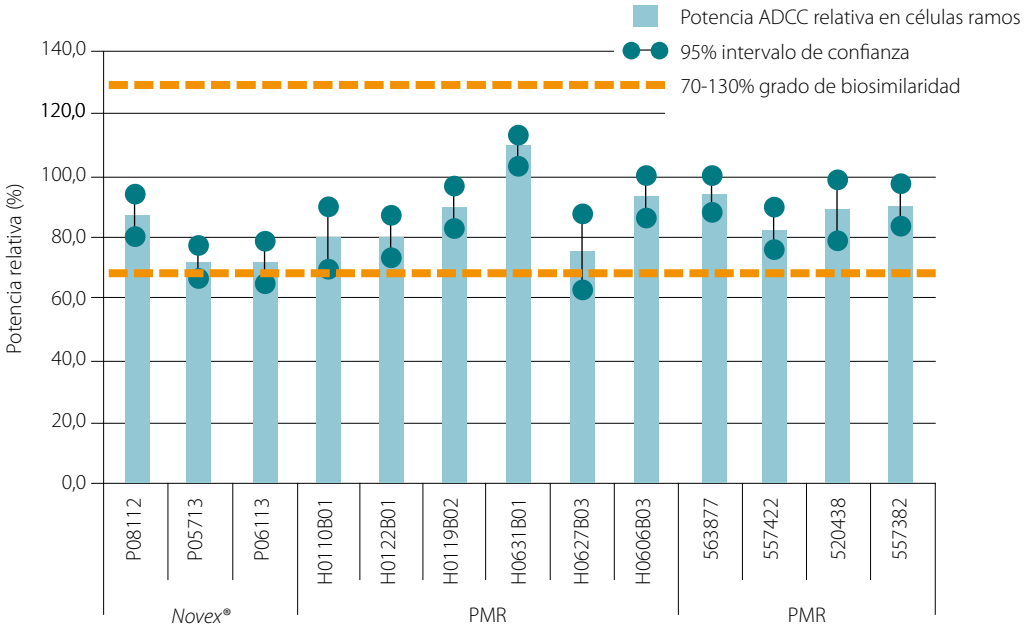
***Figura 18.** Comparativa de la actividad de CDC in vitro de Novex® y el PMR. Datos de consistencia entre lotes*



c) Citotoxicidad mediada por Células Dependientes de Anticuerpos (ADCC):

Otro mecanismo de acción de Rituximab es la actividad ADCC. El anticuerpo se une a la célula tumoral, después el receptor Fc gamma de las células NK se une a la región Fc del anticuerpo, liberando gránulos citotóxicos que entran en la célula diana y provoca su muerte por apoptosis. *Novex®* tiene similar potencia que el PMR, tal y como se indica en la Figura 19.

***Figura 19.** Comparativa de la actividad de ADCC in vitro de Novex® y el PMR*



En definitiva, *Novex®* presenta todos los mecanismos de acción *in vivo* con una potencia similar al PMR.

2.3. Conclusiones

Tanto Novex® como el PMR tienen la misma estructura primaria, evidenciada por:

- El peso molecular similar medido por LC-ESI-TOF/MS.
- Los mapas peptídicos similares, donde los péptidos fueron identificados por análisis LC-ESI-MS/MS.
- La existencia de un sitio único de glicosilación en el mismo péptido, confirmado por LC-ESI-MS/MS para ambos.
- La distribución de las isoformas N y C-terminales similar confirmado en el LC-ESI-MS/MS.

Tanto Novex® como el PMR tienen una conformación espacial altamente similar demostrada por:

- La misma conectividad por puentes disulfuro determinada por mapeo peptídico no reductor.
- Una estructura secundaria similar evidente en la espectrometría de Dicroísmo Circular
- Una estructura terciaria similar evidenciada por la espectrometría de fluorescencia intrínseca, y por la estabilidad térmica.

Tanto Novex® como el PMR presentan modificaciones postraduccionales altamente similares, lo que se manifiesta en:

- Un perfil altamente similar de isoformas de oxidación y desamidación.
- Un perfil altamente similar de isoformas de carga analizadas por cromatografía de intercambio iónico y por isoelectroenfoque capilar.
- Un contenido altamente similar de monosacáridos.
- Un contenido altamente similar de las variantes de ácidos siálicos.
- Un perfil altamente similar de N-glicanos tanto en la identidad de las variantes como en su distribución en las técnica de HPAED-PAD y en la de NP-HPLC.

Tanto Novex® como el PMR tienen un perfil de impurezas similar, lo que se manifiesta en:

- Un similar perfil de pureza en las técnicas de geles SDS reductores y no reductores, y en la técnica de electroforesis capilar reductora y no reductora.
- Un perfil similar de agregación y degradación visto por cromatografía de exclusión molecular.

Tanto Novex® como el PMR presentan los mismos mecanismos de acción con potencias altamente similares

- *Novex®* y el PMR tienen una afinidad similar por el ligando CD20. Esta similar afinidad se demostró por la técnica de FACS (*Fluorescent Activated Cell Sorting*).
- *Novex®* y el PMR tienen una similar actividad apoptótica determinada por tinción de anexina en células Ramos. **Este es un mecanismo de acción de Rituximab *in vivo***.
- *Novex®* y el PMR muestran una afinidad similar por el ligando C1q, demostrado con la técnica de ELISA.
- *Novex®* y el PMR exhiben una actividad CDC altamente similar en células WIL2-S. **Este es un mecanismo de acción de Rituximab *in vivo***.

- *Novex®* y el PMR tienen una afinidad altamente similar por todos los ligandos FcγR determinados por la técnica de resonancia plasmónica de superficie.
- *Novex®* y el PMR exhiben una actividad ADCC altamente similar, tanto en la lisis directa de células Jeko-1 y en células Ramos. **Este es un mecanismo de acción de Rituximab *in vivo***.
- *Novex®* y el PMR tienen una similar afinidad por el FcRn (receptor neonatal) medida por resonancia plasmónica de superficie lo que predice los mismos mecanismos de disponibilidad en circulación.

Los resultados presentados aquí, en su conjunto, demuestran una alta similaridad (*fingerprint-like high similarity*) entre *Novex®* y el PMR a niveles fisicoquímicos y biológicos.

3. Datos de preclínica y clínica[54]

3.1 Estudios preclínicos

Se realizó un estudio conforme a los principios de BPL (Buenas Prácticas de Laboratorio) en el que se administró una dosis única de *Novex®* a monos Cynomolgus, debido a que es una especie de primates que se considera de interés en términos de unión del anticuerpo anti-CD20 al CD20 de los primates y porque los resultados podrían compararse directamente con los del PMR publicados.

El objetivo principal del estudio preclínico consistió en ampliar la evaluación de la biosimilaridad a partir de las características fisicoquímicas y los resultados de la comparabilidad funcional *in vitro* mediante un modelo animal farmacológicamente relevante, con el fin de determinar la farmacocinética (FC) de *Novex®* y compararla con la FC del PMR (MabThera®), tras la administración intravenosa (infusión) de una dosis única en monos. Además, se determinó la reducción de los linfocitos CD20 y CD40.

Los resultados demuestran que *Novex®* y el PMR son bioequivalentes en cuanto a farmacocinética, con intervalos de confianza (IC) del 90 % situados totalmente dentro del intervalo de aceptación de bioequivalencia entre el 80-125 %.

Tras una única infusión por vía intravenosa (i.v.) de *Novex®* y del PMR, se observó una reducción del número de linfocitos CD20 en ambos brazos, con un cambio medio máximo respecto al momento basal del 100 %, observada durante aproximadamente 24 horas tras la dosis; momento de inicio, magnitud y duración de la respuesta farmacodinámica (FD) (reducción de los linfocitos CD20 y CD40) fueron similares.

Se observó disminución de los linfocitos B en todos los monos estudiados, con una reducción de linfocitos B en sangre periférica >95 % tras la primera y la segunda dosis del PMR. El momento de inicio, magnitud y duración de la respuesta FD (reducción de los linfocitos CD20 y CD40) fueron similares con *Novex®* y el PMR.

Estos resultados concuerdan con los resultados publicados sobre el PMR.[50]

Toxicología (preclínica)

En los resultados de las evaluaciones toxicológicas de este estudio de dosis únicas no se observaron casos de mortalidad durante el estudio ni signos clínicos de toxicidad relacionada con Rituximab; tampoco se observaron cambios en el peso corporal, consumo de alimentos, parámetros de bioquímica clínica o peso de los órganos.

Basándonos en la publicación de CHMP[55,56] (guía sobre medicamentos biológicos similares que contienen anticuerpos monoclonales: aspectos preclínicos y clínicos), el ejercicio

de comparabilidad en los estudios de FD *in vitro* se considera satisfactorio y no se identifican factores preocupantes en el perfil de impurezas o en la formulación, con lo cual no se considera necesario realizar un estudio de toxicidad con la administración de dosis repetidas en primates.

Otros estudios de toxicidad

Se diseñó un estudio conforme a las BPL para evaluar, mediante técnicas inmunohistoquímicas, la posible reactividad cruzada del anticuerpo *Novex®*, proporcionado por el promotor, con cortes crioconservados preparados histológicamente procedentes de un amplio conjunto seleccionado de tejidos humanos y de monos Cynomolgus. Este estudio garantiza que los tejidos bien caracterizados utilizados para estos estudios son de calidad máxima.

Para facilitar la detección inmunohistoquímica, *Novex®*, el PMR y la IgG1 humana se conjugaron con biotina. Las concentraciones de proteína respectivas fueron de 4,11 mg/ml, 3,18 mg/ml y 1,09 mg/ml.

Los resultados mostraron una tinción membranosa y positiva específica de las células con *Novex®* biotinilado tanto en humanos como en monos Cynomolgus; es decir, se observó tinción en células de los tejidos linfoides, agregados celulares, grupos focales de células, células perivasculares y células diseminadas por los tejidos.

Se hizo una comparabilidad entre *Novex®* biotinilado y el PMR biotinilado de la tinción positiva específica observada en humanos y en monos Cynomolgus, en lo referente al patrón y a la distribución de la tinción.

3.2 Ensayo clínico

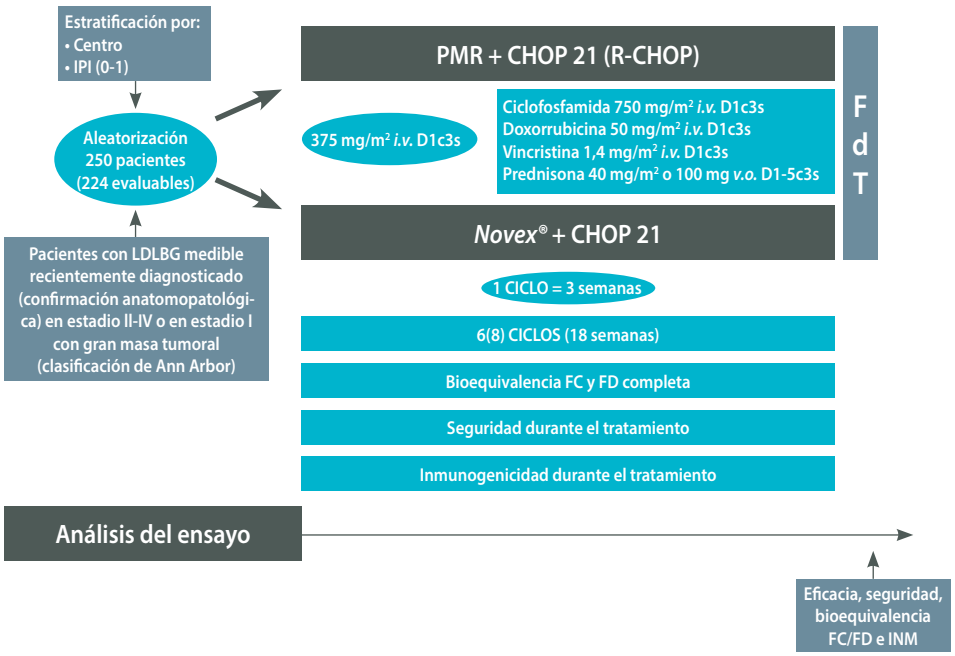
Teniendo en cuenta la comparabilidad total de los resultados *in vitro* e *in vivo* obtenidos en el ejercicio gradual realizado antes de iniciar la investigación clínica, se estimó que *Novex®* tendría efectos similares al PMR en humanos.

La similaridad clínica se confirmó en un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, realizado para comparar la eficacia, farmacocinética y seguridad de *Novex®* en combinación con CHOP frente al PMR en combinación con CHOP (R-CHOP) como tratamiento de primera línea en pacientes con Linfoma Difuso de Células B Grandes (LDCBG).

- Número de pacientes aleatorizados y tratados: 256.
- Duración del ensayo: un total de seis ciclos (de 3 semanas cada uno). Podrían administrarse dos ciclos de tratamiento adicionales a los pacientes según el criterio del investigador.
- El ensayo estaba formado por dos brazos de pacientes que recibieron tratamiento con *Novex®* o PMR en todos los ciclos (128 pacientes en cada grupo).

- Objetivo primario: determinar si la tasa de respuesta (TR) obtenida con *Novex®* en combinación con CHOP, evaluada según los criterios del Grupo Internacional de Trabajo (IWG) [57], no es inferior a la TR obtenida con el PMR en combinación con CHOP (R-CHOP) en pacientes con LDLBG.
- Como objetivos secundarios: demostrar la comparabilidad de la FC y la FD (reducción de linfocitos CD20+ y CD19+) de *Novex®* en combinación con CHOP frente al PMR en combinación con CHOP (R-CHOP) en pacientes con LDLBG; comparar la inmunogenicidad en ambos grupos de pacientes mediante la detección de anticuerpos contra el fármaco (ADA); y evaluar el perfil de seguridad en ambos brazos de tratamiento (en función de los criterios comunes de terminología de reacciones adversas del Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. [NCI-CTCAE]).
- Todos los pacientes recibieron una dosis de *Novex®* o del PMR de 375 mg/m^2 administrada el día 1 de cada ciclo de 3 semanas en combinación con quimioterapia con CHOP (750 mg/m^2 de ciclofosfamida; 50 mg/m^2 de doxorrubicina y entre 1,4 mg/m^2 y un máximo de 2 mg de vincristina el día 1; más 40 mg/m^2 o 100 mg al día de prednisona del día 1 al 5), hasta un total de seis ciclos.
- Se utilizó el LDLBG y una población joven (de ≥18 a ≤65 años) con el fin de escoger una «indicación sensible» y una «población homogénea» para demostrar la biosimilaridad, conforme a la recomendación de las guías de la Agencia Europea de Medicamentos (2012).
- Se utilizaron los mismos procedimientos terapéuticos, dosis y normas asistenciales para *Novex®* que los recomendados para el PMR.

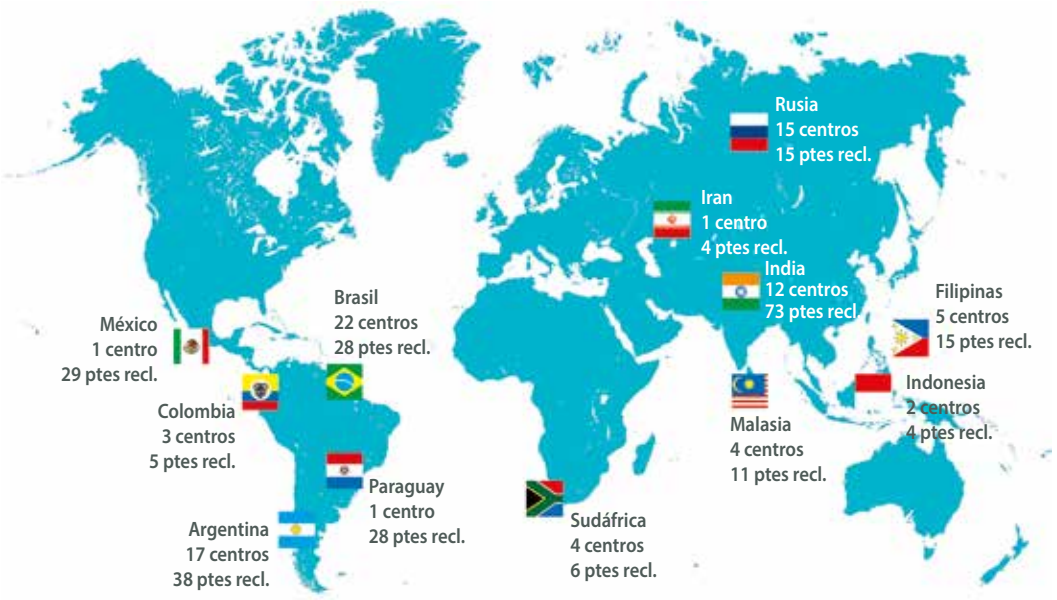
Figura 1. *Diseño del ensayo*



Abreviaturas: FdT: final del tratamiento; INM: inmunogenicidad; IPI: índice pronóstico internacional; FC, farmacocinética; FD, farmacodinámica.

Se reclutaron un total de 256 pacientes, aleatorizados y tratados, en 58 centros de investigación de 12 países participantes en el ensayo (véase la Figura 2 para consultar la distribución específica).

Figura 2. *Reclutamiento por países*



Las características demográficas de los pacientes reclutados en este ensayo fueron balanceadas en ambos brazos de tratamiento: 115 (45 %) eran mujeres y 141 (55 %) eran varones. La media de edad fue de 47,3 años en el brazo tratado con *Novex®* (con un intervalo entre 18 - 65 años) y de 49,8 años en el tratado con el PMR (con un intervalo entre 26 - 66 años). Las características clínicas basales fueron las siguientes: el 60 % de los pacientes presentaban un estado funcional ECOG de 0, mientras que el 39 % de los pacientes presentaban un estado funcional de 1; la distribución del índice pronóstico internacional (IPI) ajustado en función de la edad fue de 0 en 83 pacientes (32 %), 1 en 164 pacientes (64 %) y 2 en 9 pacientes (4 %). La mayoría de los pacientes presentaban un estadio II de la enfermedad (44 %), seguidos por pacientes en estadio III (23 %) y en estadio IV (22 %). Las características clínicas basales estaban balanceadas en cuanto a edad, IPI y estadio de la enfermedad. La positividad de CD20 se confirmó en el 100 % de los pacientes incluidos en el ensayo.

Resultados comparativos sobre la eficacia clínica

El objetivo primario del ensayo fue determinar si la tasa de respuesta (TR) obtenida con *Novex®* en combinación con CHOP, evaluada según los criterios del Grupo Internacional de Trabajo (IWG), no era inferior a la TR obtenida con el PMR en combinación con CHOP en pacientes con LDLBG después del ciclo 6.

La TR se determina en la población evaluable *(por protocolo)* y se muestra en la tabla 1. En esta población, se obtuvo TR en el 84,7 % de los pacientes del brazo tratado con *Novex®* y en el 80,8 % de los pacientes del brazo tratado con el PMR. La diferencia entre las tasas de respuesta de los dos brazos de tratamiento fue de un 3,9 % a favor de *Novex®*.

Se demostró la ausencia de inferioridad de *Novex*®, puesto que el límite inferior del IC del 95 % de esta diferencia (del –6,20 % al 14,03 %) se situó por encima del margen de ausencia de inferioridad del –13 % determinado para el ensayo.

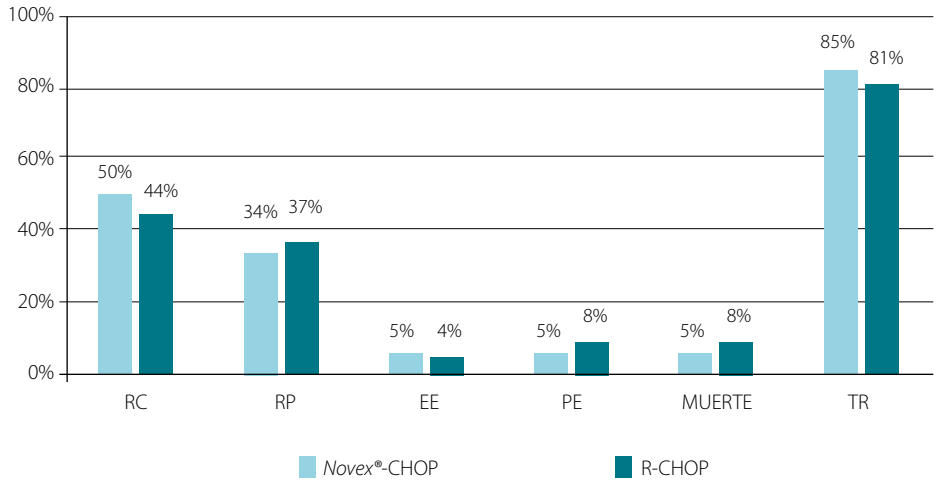
Tabla 1. *Tasa de respuesta después del ciclo 6: población PP*

Evaluación de la TR*, *n* (%)	*Novex*®-CHOP N=111	R-CHOP N=104
Remisión Completa (RC)	56 (50%)	46 (44%)
Respuesta Parcial (RP)	38 (34%)	38 (37%)
Enfermedad estable	5 (5%)	4 (4%)
Progresión de la enfermedad	Progresión de la enfermedad	Progresión de la enfermedad
Muerte	6 (5%)	8 (8%)
Tasa de Respuesta * (RC + RP)	94 (84,7%)	84 (80,8%)
IC del 95 % exacto	[76,6%, 90,8%]	[71,9%, 87,8%]
Diferencia entre *Novex*®-CHOP y R-CHOP	3,9%	
IC del 95 %	[-6,20%, 14,03%]	
Prueba exacta de Fisher**	Valor de *p* unilateral = 0,2811	
CMH estratificada***	Valor de *p* bilateral = 0,3779	

CMH, Cochran Mantel Haenszel; IC, intervalo de confianza.
* Evaluación aproximadamente 14 días después de la administración del ciclo 6 del tratamiento asignado aleatoriamente o en los 30 días posteriores a la última administración del tratamiento asignado aleatoriamente en caso de pacientes que reciben menos de 6 ciclos.
** Prueba exacta de Fisher unilateral para demostrar la superioridad.
*** Prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificada según los estratos de aleatorización (país, puntuación del IPI ajustada en función de la edad).

De forma similar, el porcentaje de pacientes con enfermedad estable o progresión de la enfermedad fue similar en ambos brazos de tratamiento (Figura 3).

Figura 3. *Tasa de respuesta después del ciclo 6: población PP*



EE: enfermedad estable; PE: progresión de la enfermedad; RC: remisión completa; RP: respuesta parcial; TR: tasa de respuesta

La superioridad de *Novex*®-CHOP respecto R-CHOP no pudo demostrarse estadísticamente, ni mediante la prueba exacta de Fisher (valor de *p* unilateral = 0,2811) ni mediante la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (valor de *p* bilateral = 0,3779) estratificada según los estratos de aleatorización (país, puntuación del IPI ajustada en función de la edad).

Además, en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada según los estratos de aleatorización (país, puntuación del IPI ajustada en función de la edad) no se observó ninguna diferencia estadística entre los dos brazos de tratamiento en cuanto a la TR después del ciclo 6.

Conclusiones sobre la eficacia

- Los resultados obtenidos en la población del ensayo (LDLBG) demostraron la ausencia de inferioridad en términos de TR de *Novex*®-CHOP en comparación con el PMR en combinación con CHOP. Se demuestra que el límite inferior del IC del 95 % de la diferencia entre ambos tratamientos (3,9 % [del –6,20 % al 14,03]), está por encima del margen de ausencia de inferioridad del –13 % determinado para el ensayo.
- Además, la TR en los brazos tratados con *Novex*® o el PMR osciló entre el 85-81 % en otras poblaciones en las que se planeó y analizó la eficacia. Estos resultados demuestran la consistencia analítica de los resultados de eficacia, así como su coherencia con la bibliografía disponible sobre la eficacia del PMR [57-62] en combinación con CHOP en el tratamiento de primera línea de pacientes con LDLBG.
- La TR obtenida en todas las poblaciones para el análisis de la eficacia fue ligeramente superior en el brazo tratado con *Novex*® en comparación con el brazo tratado con el PMR. Sin embargo, la superioridad de *Novex*® frente al PMR no pudo demostrarse estadísticamente según los resultados de la prueba exacta de Fisher aplicada a todos los datos: valor de *p* unilateral = 0,2811. Este valor no supone significación estadística.

3.3 Análisis farmacológico

FARMACOCINÉTICA

Con el fin de determinar la comparabilidad farmacocinética respectiva, se decidió realizar dos análisis farmacocinéticos en dos subgrupos de pacientes:

- **Primero, en un subgrupo de FC intensiva:** en 29 pacientes (14 con *Novex*® y 15 con el PMR), para obtener un perfil FC completo de los pacientes después de la primera y la última infusión de Rituximab.
- **Segundo, en un subgrupo de FC poblacional (Pob-FC):** todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de *Novex*® o del PMR se incluyeron en un muestreo FC disperso con más de 5000 muestras.

Análisis del subgrupo de FC intensiva

El objetivo del análisis del subgrupo de FC intensiva fue comparar el perfil farmacocinético

y los datos demográficos de los brazos de tratamiento del ensayo, según lo estipulado en las guías, en un subgrupo de 29 pacientes: 14 con *Novex®* y 15 con el PMR.

Los parámetros FC se determinaron a partir de los perfiles de concentración sérica de Rituximab *versus* tiempo obtenido después de la administración de una dosis única (ciclo 1), y en estado de equilibrio estacionario (ciclo 6). Los resultados de los dos brazos de tratamiento obtenidos en nuestro ensayo mostraron un perfil similar de concentración sérica versus tiempo en el subgrupo de FC intensiva.

Análisis de FC poblacional (Pob-FC)

Para otorgar mayor potencia estadística al estudio farmacocinético, se aplicó un modelo de Pob-FC para Rituximab, con el objetivo de describir la evolución en el tiempo de las concentraciones séricas de Rituximab en los pacientes tratados y cuantificar la variabilidad entre productos (*Novex®* y el PMR) y la variabilidad interindividual de los parámetros de FC.

El análisis Pob-FC incluyó un total de 5341 concentraciones séricas de Rituximab de 251 pacientes. Los perfiles de la concentración sérica media de *Novex®* y del PMR fueron similares en los diferentes ciclos, con un aumento en la concentración mínima al inicio del ciclo 6 debido a la administración de dosis múltiples. El estado de equilibrio estacionario se alcanzó en el ciclo 6 (Figura 4). En la Figura 5 se indica la concentración sérica de Rituximab a lo largo de los ciclos.

Figura 4. *Media y error estándar de las concentraciones séricas de Rituximab previstas a partir del modelo desarrollado, en los ciclos 1 y 6*

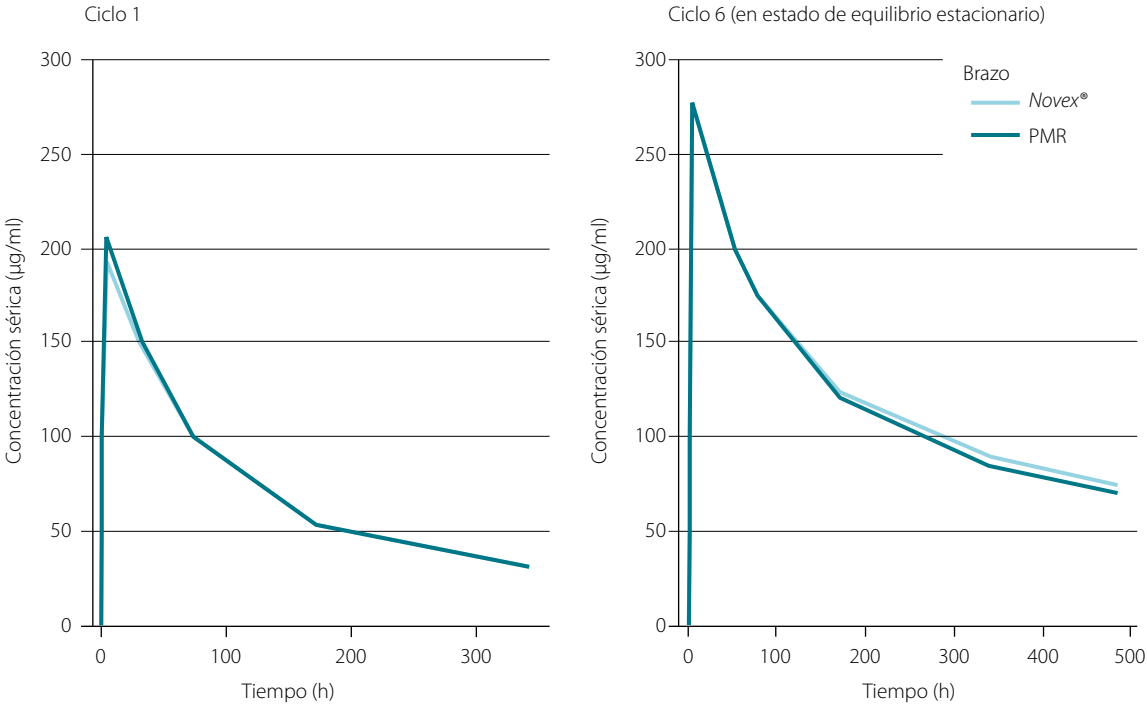
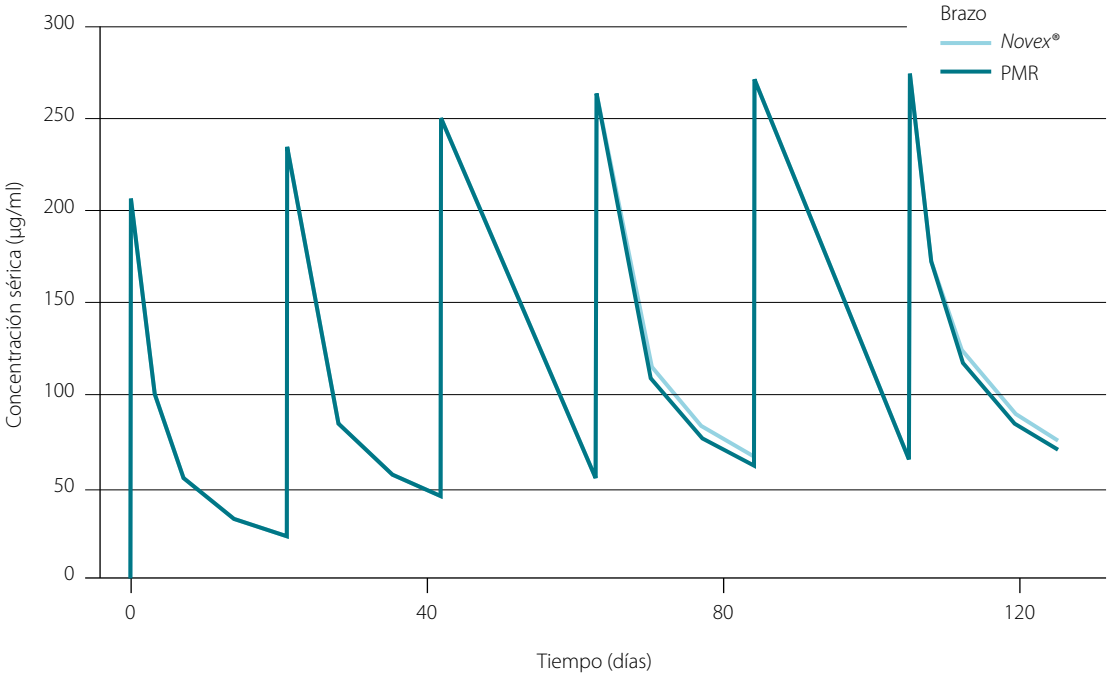


Figura 5. *Concentración sérica media de Novex® y del PMR a lo largo de los ciclos*



Los análisis comparativos de los parámetros individuales de Pob-FC (edad, peso, SC, masa tumoral, sexo, afectación de la médula ósea, estado funcional ECOG, neoplasia maligna con gran masa tumoral y lesiones extraganglionares) después del ciclo 1 y el ciclo 6 de tratamiento permitieron constatar que la farmacocinética y la variabilidad asociada de *Novex®* eran similares a las del PMR [63].

Como consecuencia del alto grado de similitud entre los parámetros de FC obtenidos a partir del modelo poblacional, los resultados del análisis de bioequivalencia pusieron de manifiesto que *Novex®* era similar al PMR en una amplia población. Los cocientes de las medias geométricas de los mínimos cuadrados entre *Novex®* y el PMR fueron del 99,2 % en el caso del AUC_{de} y del 99,6 % en el caso de la $C_{máx,de}$ en el ciclo 1, mientras que en estado de equilibrio estacionario los cocientes de las medias geométricas de los mínimos cuadrados fueron del 103 % en el caso del AUC_{ee} y del 104 % en el caso de la $C_{máx,ee}$ (Tabla 2).

Tabla 2. *Análisis estadístico de los objetivos primarios farmacocinéticos de Rituximab en los ciclos 1 y 6 (en estado de equilibrio estacionario)*

Parámetro (Unidad)	Momento	Tratamiento	n	Medias geométricas de los MC	Cociente de las medias geométricas de los MC	IC del 90 % del cociente
AUC (h·µg/mL)	Ciclo 1	***Novex®***	127	44 519	0,992	0,936-1,05
		PMR	123	44 874		
	Equilibrio estacionario	***Novex®***	113	60 875	1,03	0,985-1,07
		PMR	105	59 079		
C_{max} (µg/mL)	Ciclo 1	***Novex®***	127	196,8	0,996	0,939-1,05
		PMR	123	197,5		
	Equilibrio estacionario	***Novex®***	113	291	1,04	0,995-1,09
		PMR	105	279		

MC: Mínimos cuadrados. IC: Intervalo de confianza.

El análisis estadístico demostró que la exposición sistémica de *Novex®* era similar a la del PMR. Los IC del 90 % de todas las comparaciones incluyeron unidad, lo que indica que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos.

Conclusiones sobre farmacocinética:

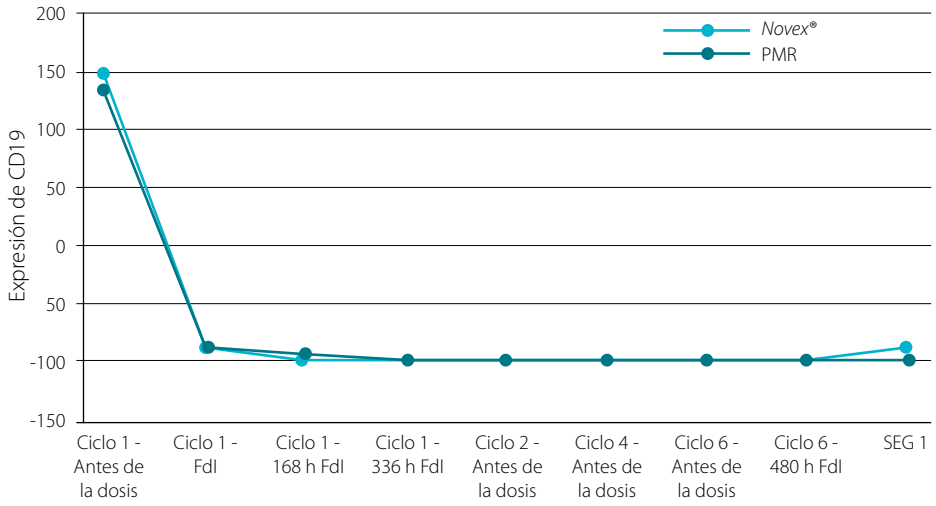
- Los parámetros de FC y la exposición sistémica tras la administración de *Novex®* o del PMR coadministrados con CHOP fueron similares en los dos brazos de tratamiento y exactamente iguales a los perfiles farmacocinéticos descritos en la bibliografía sobre el PMR [64-69].
- La exposición sistémica (AUC y $C_{máx}$) y su variabilidad asociada obtenidas a partir del modelo desarrollado para Rituximab demostraron la similitud de la FC entre *Novex®* y el PMR, que en ambos casos exhibieron perfiles comparables de concentración sérica *versus* tiempo y cocientes de medias geométricas semejantes dentro de los márgenes predefinidos entre el 80 - 125 % según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, la Administración de Fármacos y Alimentos de los EE.UU y las guías de la Agencia Europea de Medicamentos.

FARMACODINÁMICA

Se realizó un análisis farmacodinámico mediante la medición de la expresión de CD19 y CD20 en linfocitos B de sangre total de 164 pacientes (pacientes que recibieron al menos una dosis de *Novex®* o del PMR).

Se analizaron un total de 3328 muestras. La cifra de linfocitos CD19+ y CD20+ disminuyó rápidamente en sangre periférica tras la administración intravenosa (i.v.) de una dosis única y de dosis múltiples de *Novex®* y del PMR, con la reducción casi total al final del ciclo 1 en la mayoría de pacientes.

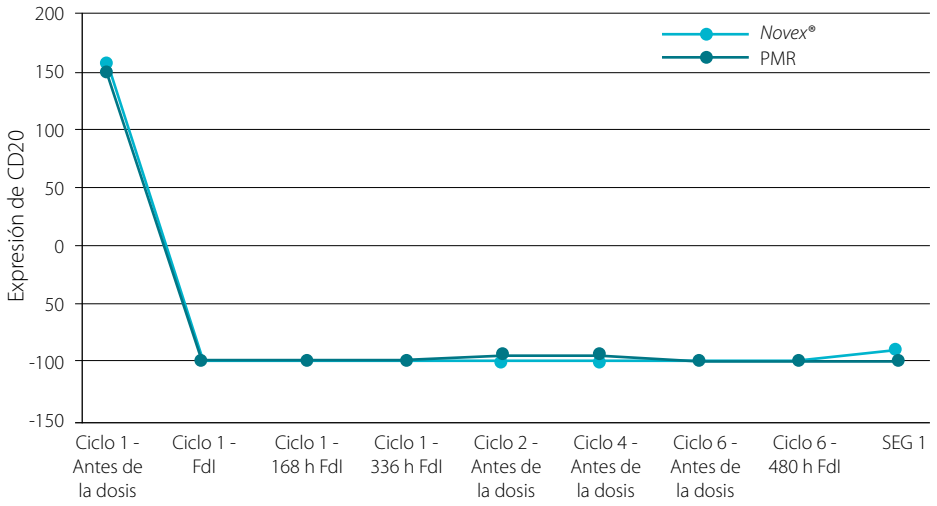
Figura 6. *Cambios porcentuales de la cifra media de linfocitos CD19+ con respecto al momento basal tras la administración intravenosa de dosis múltiples en el brazo tratado con Novex® y en el brazo tratado con el PMR*



FdI = Final de la infusión. SEG = Seguimiento

En las Figuras 6 y 7 se muestra el porcentaje de reducción de la cifra de linfocitos CD19+ y CD20+ tras la administración i.v. de una dosis única y de dosis múltiples de *Novex®* y del PMR.

Figura 7. *Cambios porcentuales de la cifra media de linfocitos CD20+ con respecto al momento basal tras la administración intravenosa de dosis múltiples en el brazo tratado con Novex® y en el brazo tratado con el PMR*



FdI = Final de la infusión. SEG = Seguimiento

Conclusiones sobre farmacodinámica:

- Los resultados confirmaron que el perfil FD de *Novex®* era similar al del PMR. Este perfil incluye: reducción inmediata de linfocitos CD19+ y CD20+ en sangre periférica después de la administración de dosis repetidas de *Novex®* y del PMR; momento de inicio; magnitud y duración de la respuesta FD. Esto concuerda con el comportamiento farmacocinético observado en el ensayo.
- El conjunto de datos FC/FD respalda de manera clara que la función del fármaco se debe a la similaridad estructural, confirmando de igual manera los datos obtenidos en la evaluación *in vitro* dentro del ejercicio de comparabilidad.

SEGURIDAD

En este ensayo, cerca del 97 % de los pacientes experimentó al menos una reacción adversa (RA), aunque la mayor parte se consideraron leves o moderadas. En la tabla 3 se muestra la distribución de las RA en función del grado y el brazo de tratamiento.

Tabla 3. *Resumen de RA notificadas en función del grado y el brazo de tratamiento*

	Brazo *Novex®*-CHOP	Brazo PMR-CHOP
Pacientes con al menos una RA	97%	97%
Pacientes con al menos una RA de grado 1/2	94%	92%
Pacientes con al menos una RA de grado 3/4	61%	57%
Pacientes con al menos una RA grave	37%	33%
RA grave con desenlace mortal	7%	9%

Las RA más frecuentes (≥10 %) se clasifican y se muestran en función del grupo de órganos y sistemas (SOC) más frecuente, como se muestra en la tabla 4. Además, con el fin de evitar sesgos, todas las RA se analizan sin evaluar la causalidad.

Tabla 4. *Porcentaje de pacientes que experimentaron RA de cualquier grado*

Grupo de órganos y sistemas	Brazo *Novex*®-CHOP	Brazo PMR-CHOP
Trastornos de la sangre y del sistema linfático (%)	**70%**	**64%**
Neutropenia	41%	44%
Anemia	33%	29%
Leucopenia	29%	28%
Neutropenia febril	15%	8%
Trastornos gastrointestinales (%)	**58%**	**57%**
Náuseas	28%	30%
Diarrea	20%	19%
Vómitos	18%	19%
Estreñimiento	12%	11%
Dolor abdominal	11%	8%
Estomatitis	10%	9%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (%)	**47%**	**51%**
Pirexia	22%	17%
Fatiga	11%	19%
Astenia	15%	13%
Infecciones e infestaciones (%)	**48%**	**41%**
Infecciones respiratorias	38%	31%
Infecciones de la piel y la mucosa	20%	23%
Trastornos del sistema nervioso (%)	**43%**	**37%**
Neuropatía periférica	20%	8%
Cefalea	11%	13%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición (%)	**37%**	**37%**
Hipopotasemia	10%	11%
Hipocalcemia	10%	7%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (%)	**37%**	**33%**
Alopecia	27%	21%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (%)	**36%**	**21%**
Tos	13%	11%
Exploraciones complementarias (%)	**24%**	**31%**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (%)	**23%**	**21%**
Trastornos vasculares (%)	**12%**	**14%**

El uso de Rituximab se encuentra asociado a reacciones relacionadas a la infusión, con una frecuencia relativamente alta. En este ensayo, los síntomas más frecuentes asociados a estas reacciones fueron: erupción cutánea, prurito, eritema, escalofríos y urticaria. En este ensayo,

se produjo un 15 % de reacciones relacionadas con la infusión, el 13 % en el brazo tratado con *Novex®* y el 18 % en el tratado con el PMR. Solo el 3 % de estas reacciones se clasificaron como graves, y se produjeron en el brazo tratado con el PMR. Como era de esperar, todas las reacciones relacionadas con la infusión de Rituximab se produjeron durante la primera administración.

Reacciones adversas graves (RAG)

Se produjeron reacciones adversas graves en el 35 % de los pacientes; se presentan en la tabla 5 en función del grupo de órganos y sistemas (solo se muestran las RAG que se produjeron como mínimo en el 2 % de los pacientes). Las RAG más frecuentes se produjeron en los grupos de órganos y sistemas de Infecciones e infestaciones y Trastornos de la sangre y del sistema linfático, lo que concuerda totalmente con el perfil de seguridad descrito para el PMR.[70]

Tabla 5. *Resumen de RAG**

Grupo de órganos y sistemas	*Novex®*	PMR
Infecciones e infestaciones	15%	13%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	22%	14%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	5%	3%
Trastornos del sistema nervioso	3%	3%
Trastornos respiratorios	7%	4%
Trastornos gastrointestinales	6%	11%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	7%	8%

*todas las RA se analizan sin evaluar la causalidad.

Conclusiones sobre la seguridad

- El ejercicio de comparabilidad en términos de seguridad no presenta signos de cuidado en cuanto al PMR, ni tampoco un perfil de seguridad obviamente diferente en los dos productos en términos de naturaleza, frecuencia y gravedad.
- El análisis del número de pacientes con RA en los dos brazos de tratamiento indica que el perfil de seguridad es en general similar y responde a las expectativas, dada la enfermedad subyacente y el uso concomitante de quimioterapia.

INMUNOGENICIDAD

El análisis de inmunogenicidad se basó en la detección de ADA (*Antidrug Antibodies*). Se obtuvieron muestras de ADA de todos los pacientes tratados y se analizaron mediante un enfoque estratificado. Todas las muestras se sometieron a una prueba de detección sistemática inicial y aquellas que se situaron por encima de un valor de corte previamente determinado se consideraron positivas y se analizaron en la prueba confirmatoria. Los datos se generaron mediante el programa Meso Scale Discovery (electroquimioluminiscencia) de Covance Laboratories Ltd (Harrogate, Reino Unido).

En la evaluación confirmatoria se observó una incidencia global de ADA de nueva aparición del 1 % (seroconversión) y no se observaron diferencias entre el número de pacientes que presentaron ADA en un brazo (*Novex®*) y en el otro (PMR). No hubo motivos de preocupación por los resultados relativos a la eficacia, al perfil de seguridad y a los datos de FC o FD en ninguno de los pacientes con resultados positivos para ADA.

Conclusiones sobre inmunogenicidad

- En la evaluación de inmunogenicidad se observa una baja prevalencia de la incidencia de nuevos ADA en ambos brazos de tratamiento, sin que se genere un impacto en el efecto clínico ni en el perfil de seguridad del tratamiento del ensayo en la población estudiada y siempre en consonancia con los resultados publicados anteriormente.

CONCLUSIONES SOBRE BENEFICIOS Y RIESGOS

Beneficios

Los resultados obtenidos en este ensayo clínico bien diseñado en el que se evaluaron los perfiles de eficacia, FC y FD, seguridad e inmunogenicidad de *Novex®* en comparación con el producto médico de referencia, junto con los datos relativos a las propiedades biológicas y fisicoquímicas y la evaluación de la seguridad preclínica presentados, se consideran adecuados para avalar que *Novex®* es biosimilar al PMR ya comercializado.

En el programa de comparabilidad clínica de *Novex®* se observó la misma eficacia en términos de respuesta tumoral demostrada estadísticamente, un perfil farmacocinético similar, la misma actividad farmacodinámica, un perfil de seguridad y una inmunogenicidad similares cuando se utiliza como tratamiento de primera línea en pacientes con LDLBG de diagnóstico reciente, lo que permite llegar a la conclusión de que el producto *Novex®* es biosimilar al PMR.

Este ensayo clínico refleja la alta similitud demostrada en la caracterización *in vitro* e *in vivo* entre el producto *Novex®* y el PMR con respecto a los perfiles de eficacia clínica y de seguridad, lo que representa la última etapa del conjunto completo del ejercicio de comparabilidad.

Riesgos

Los resultados de seguridad obtenidos en este ensayo en pacientes con LDLBG de diagnóstico reciente demuestran que el perfil de seguridad de *Novex®* no difiere del perfil del PMR. El patrón de RA y RAG observado en el estudio refleja el perfil de seguridad conocido del PMR tal y como se indica en la ficha técnica actualmente aprobada. No hay indicios de nuevos problemas de seguridad derivados del patrón y la frecuencia de RAG observadas con *Novex®* en comparación con el PMR. Los dos tratamientos también fueron comparables con respecto a la inmunogenicidad.

El PMR lleva utilizándose clínicamente durante más de 10 años y tiene un perfil de eficacia y seguridad bien caracterizado. Según la comparabilidad observada en la calidad farmacéutica y el conjunto de datos clínicos y preclínicos, se considera que los resultados de equivalencia obtenidos en un ensayo comparativo de eficacia, seguridad y FC en pacientes con LDLBG son relevantes para todas las indicaciones aprobadas del PMR.

Evaluación de la relación beneficio-riesgo

Se ha puesto de manifiesto que *Novex*® es estructuralmente y farmacológicamente similar al PMR y que presenta bioequivalencia farmacocinética, lo cual implica una eficacia semejante con un perfil de seguridad e inmunogenicidad similar. Este ensayo clínico no planteó nuevos problemas de seguridad ni relacionados con la inmunogenicidad, y tampoco sugirió un aumento del riesgo para el paciente. Al emplearse del mismo modo que el PMR, siguiendo las mismas advertencias y precauciones, se prevé que *Novex*®produzca el mismo beneficio sin diferencias en cuanto al riesgo.



Ficha Técnica

Novex®
Rituximab
Solución inyectable concentrada para diluir uso IV

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

1 - FÓRMULA

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

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

2 - ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal. Código ATC: LO1XCO2

3 - INDICACIONES

3.1 - Linfoma No-Hodgkin (LNH)

• En pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia.

• En pacientes con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción, Rituximab está indicado para el frotamiento de mantenimiento.

• En pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadios III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia, Rituximab está indicado como monoterapia.

• En pacientes con linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisolona).

3.2 - Leucemia linfática crónica (LCC)

En pacientes con Leucemia linfática crónica (LLC) que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o hayan sido refractarios a un tratamiento previo, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia. Hay datos limitados sobre la eficacia y el perfil de seguridad en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, incluido *Novex®* o en pacientes refractarios a un tratamiento previo con Novex® y quimioterapia.

3.3 - Artritis reumatoidea (AR)

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

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

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

4 - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

4.1 - Mecanismo de acción:

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

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

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

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

5 - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

En pacientes con artritis reumatoidea administrar metilprednisolona o equivalente corticoideo 30 minutos previos a la infusión, para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relativas a la infusión.
Se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si Rituximab no se va a administrar en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides para el tratamiento del linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica.
En pacientes con granulomatosis con poliangeítis (Wegener) o con poliangeítis microscópica antes de la primera perfusión de *Novex®*, se recomienda administrar metilprednisolona por vía intravenosa de 1 a 3 días, a una dosis de 1000 mg al día (la última dosis de metilprednisolona puede administrar el mismo día que la primera perfusión de *Novex®*). Esto se debe continuar con prednisona por vía oral a una dosis de 1 mg/Kg/día (sin exceder los 80 mg/día, y reducir la dosis tan rápido como sea posible, basándose en la necesidad clínica) durante y después del tratamiento con *Novex®*.
En pacientes con Leucemia Linfocítica crónica considerar profilaxis de neumonía por Pneumocystis jiroveci y antiherpéticos, y luego de 12 meses de tratamiento, también considerar profilaxis para neumonía por Pneumocystis jiroveci en pacientes con GW y PAM durante el tratamiento con Rituximab y luego de 6 meses de la última infusión.

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

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

5.3 - Instrucciones para la preparación de la dilución
Novex® se suministra en viales monodosis, apirógenos, estériles, sin conservantes. Cada mililitro de solución concentrada de *Novex®* contiene 10 miligramos de Rituximab. Emplear técnicas asépticas y materiales estériles descartables en la preparación de la dilución. Calcular y extraer la cantidad necesaria de *Novex®*, y diluirla dentro de una bolsa de infusión que contenga una solución uso inyectable acuosa de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9 %) o de una solución uso inyectable acuosa de D-glucosa al 5%, hasta una concentración calculada de Rituximab de 1 a 4 mg/mL. Para mezclar y homogeneizar la solución diluida de *Novex®*, invertir suavemente la bolsa para evitar que se forme espuma, efectuar este mezclado varias veces hasta visualizar que la solución diluida de Rituximab es homogénea.
La solución diluída prepararada para infusión intravenosa debe ser empleada inmediatamente.

5.4 - Precauciones especiales de conservación, eliminación y otras manipulaciones:
Se debe tener precaución para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. El medicamento no contiene ningún conservante antimicrobiano ni agentes bacteriostáticos, por lo que se deben mantener las técnicas asépticas. Antes de la administración, los medicamentos parenterales se deben siempre inspeccionar visualmente por si contienen partículas o presentan alteraciones de color. Desde un punto de vista microbiológico, la solución diluida preparada para infusión endovenosa debe ser empleada inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, el tiempo de almacenamiento y conservación hasta su uso y las condiciones antes de su empleo serán responsabilidad del usuario y no debieran ser superiores a las 24 horas, conservandola entre 2 a 8 °C en heladera, y únicamente se deberá utilizar si la dilución se ha realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas.
El remanente que queda de la solución concentrada de *Novex®* una vez extraída la cantidad a utilizar en la dilución, desde un punto de vista microbiológico también debe descartarse, será responsabilidad del usuario haber hecho la extracción observando estrictas condiciones asépticas para poder conservarlo en las condiciones indicadas (véase condiciones de conservación y almacenamiento) para un próximo uso.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.
Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

6 - DOSIFICACION
Ajuste de dosis durante el tratamiento
Cuando Rituximab se administre en combinación con qui-

mioterapia, y sea necesario reducir la dosis de esta última, se deben aplicar las reducciones de dosis estándares de la misma, pero no se recomiendan reducciones de dosis de Rituximab.

6.1 - Linfoma No-Hodgkin folicular:

La dosis sugerida es de 375 mg/m^2 de superficie corporal, según el siguiente esquema:

6.1.a - Terapia Combinada

Inducción: en pacientes con Linfoma folicular que no hayan sido previamente tratados, o en pacientes en recidiva o refractarios se sugiere inducción con 375 mg/m^2 de superficie corporal de Rituximab por ciclo, hasta 8 ciclos, en combinación con quimioterapia.

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

Terapia de mantenimiento para quienes respondieron a inducción:

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

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

6.1.b - Monoterapia

• En pacientes con Linfoma folicular adultos, en estadio III-IV que sean quimiorresistentes o estén en su segunda o subsiguientes recidivas tras quimioterapia, la posología recomendada de Rituximab usado como monoterapia es de 375 mg/m^2 de superficie corporal administrada en forma de infusión I.V. una vez por semana durante 4 semanas. En aquellos pacientes que hayan respondido a un tratamiento previo con Rituximab, la dosis sugerida es la misma a la anterior, es decir (375 mg/m^2 de superficie corporal administrada en forma de infusión I.V. una vez por semana durante cuatro semanas).

6.2 - Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes

La dosis sugerida es de 375 mg/m^2 de superficie corporal según el siguiente esquema:

Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375 mg/m^2 el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante ocho ciclos, tras la infusión I.V. del componente glucocorticoide del CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Rituximab con otras quimioterapias en linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes.

6.3 - Leucemia Linfática Crónica (LLC)

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

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

Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea > 25 x 10^9/L se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la infusión con Rituximab para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

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

6.4 - Artritis Reumatoidea

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

Los pacientes deben haber recibido tratamiento con 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la infusión de Rituximab para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

Antes de cada infusión de Rituximab se debe administrar siempre premedicación consistente en un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina).

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

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

6.5 - Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

La dosis sugerida es de 375 mg/m^2 de superficie corporal, una vez por semana, durante 4 semanas. La dosis recomendada de Rituximab para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM) es de 375 mg/m^2 de superficie corporal, en infusión I.V., una vez por semana, durante 4 semanas.

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

6.6 - Poblaciones especiales

Población pediátrica No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Rituximab en niños menores de 18 años. Pacientes de edad avanzada No se requiere ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (> 65 años).

7 -CONTRAINDICACIONES

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

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

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

7.2 - Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea

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

8 -PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

8.1 - Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

Todos los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información para estar alertados sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo la leucoencefalopatía multifocal progresiva, situación que debe considerarse y evaluarse y ante la confirmación se deberá suspender el tratamiento con Rituximab. El uso de Rituximab puede asociarse con un mayor riesgo de LMP. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico, así comocualquier empeoramiento que pueda indicar LMP.

Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de Rituximab hasta que se haya descartado dicha posibilidad. El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP, en este caso valorar interconsulta con neurólogo. Considerar, además de la evaluación, la realización de imagen como resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del LCR para detectar ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas. El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP, que el paciente pueda no advertir (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Se le debe aconsejar al paciente que informe a su pareja o a la persona que lo cuide, acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden detectar síntomas de los cuales el paciente no es consciente. Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con Rituximab permanentemente y se debe considerar discontinuar o reducir cualquier quimioterapia concurrente o terapia inmunosupresora. Se ha observado estabilización o mejora del desenlace clínico, en pacientes inmunocomprometidos con LMP, tras la reconstitución del sistema inmune. Se desconoce si la detección precoz de LMP y la cesación del tratamiento con Rituximab pueden llevar a una estabilización similar o a una mejoría del desenlace clínico.

8.2 -Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica

8.2.a - Reacciones a la infusión

Novex® está asociado con reacciones relacionadas con la perfusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas puede ser clínicamente indistinguible de las reacciones de hipersensibilidad aguda. Este conjunto de reacciones descritas a continuación incluyen el síndrome de liberación de citoquinas, el síndrome lisis tumoral y reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad. No están específicamente relacionadas con la vía de administración de *Novex®* y se pueden observar con ambas formulaciones. Se han notificado casos de reacciones relacionadas con la perfusión, graves, con resultado de muerte, durante el uso post-comercialización de la formulación de *Novex®* intravenoso, con un inicio entre los 30 minutos y 2 horas después del comienzo de la primera perfusión de *Novex®* intravenoso. Se caracterizaron por acontecimientos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral además de fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas. El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, elevación de la lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. El fallo respiratorio agudo puede estar acompañado de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera infusión. Los pacientes con historial de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen síndrome de liberación de citoquinas grave (véase Posología y formas de administración) se debe interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Se sugiere: hidratar apropiadamente (IV), administrar agentes antipruriginosos y monitorear estrechamente función renal. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores. Los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes (≥ 25 x 10^9/L) como los pacientes con leucemia linfática crónica (LLC), que pueden tener un riesgo mayor de desarrollar un síndrome de liberación de citoquinas especialmente grave, se deben tratar, extremando las precauciones. Estos pacientes se deben monitorizar muy estrechamente durante la primera perfusión. En estos pacientes se debe considerar reducir la velocidad de la primera perfusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días durante el pri-

mer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aún >25 x 10^9/L. En el 77 % de los pacientes tratados con Rituximab se han observado reacciones adversas relacionadas con la perfusión (incluyendo el síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10 % de los pacientes) (véase Reacciones adversas). Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la infusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Para reacciones graves véase 'Síndrome de liberación de citoquinas'. Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan típicamente durante los primeros minutos de la perfusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del síndrome de liberación de citoquinas anteriormente descripto. Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas. Además de las reacciones notificadas en algunos hubo casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión con Rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha infusión.

8.2.b - Trastornos cardíacos

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

8.2.c - Toxicidad hematológica

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

8.2.d - Infecciones

Durante el tratamiento con Rituximab del mismo pueden producirse infecciones graves e incluso mortales (Véase reacciones adversas). Rituximab no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas (por ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas, véase Contraindicaciones). El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de Rituximab en pacientes con historial de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones (véase Reacciones adversas). El tratamiento con Rituximab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas severas. Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, en pacientes tratados con Rituximab que incluyeron casos de hepatitis fulminante con fallecimiento. La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a quimioterapia citotóxica. Información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída o refractarios, sugiere que el tratamiento con *Novex®* puede empeorar el resultado de una infección primaria por hepatitis B. En todos los pacientes se debe llevar a cabo la detección del virus de la Hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento con *Novex®*. Al menos debe incluir HBsAg y HBcAc. Esto puede ser complementado con otros marcadores apropiados de acuerdo a las guías locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con *Novex®*. En pacientes con serología positiva de hepatitis B (bien HBsAg o HBcAc), se debe consultar con un especialista en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser monitorizados y tratados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B. Se han notificado casos muy raros de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), durante el uso pos comercialización de Rituximab. La mayoría de los pacientes habían recibido este anticuerpo monoclonal en combinación con quimioterapia o como parte de un transplante de células madre hematopoyéticas.

8.2.e - Inmunizaciones

En pacientes con LNH y LLC no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con *Novex®*, por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos. Los pacientes tratados con *Novex®* pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta puede ser menores. En un estudio no aleatorizado de pacientes con LNH de bajo grado con recidivas, que recibieron *Novex®* en monoterapia cuando se comparó con el grupo control no tratado sano, el porcentaje de respuesta a la vacunación fue menor con el antígeno de recuerdo del Tétanos (16 % vs 81 %), y con neoantígeno Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4 % vs 76 % cuando se determinó un incremento > de 2 en el título de anticuerpo). En pacientes con LLC se esperan resultados similares ya que ambas enfermedades tienen muchas similitudes, aunque no se han estudiado en ensayos clínicos. Esto implicó que los títulos de anticuerpos medios antes del tratamiento frente antígeno como Streptococcus pneumoniae, gripe A, paperas, rubéola, y varicela, se mantuvieron hasta al menos 6 meses después del tratamiento con *Novex®*.

8.2.f - Reacciones de la piel

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

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

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

No se recomienda Rituximab en poblaciones con artritis reumatoidea que no han sido tratados previamente con

metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido una relación riesgo /beneficio favorable.

8.3.b - Reacciones relacionadas con la infusión

El uso de Rituximab se asocia con reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) que pueden estar mediadas por la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. Siempre antes de cada perfusión de Rituximab se debe administrar premedicación consistente en un analgésico/antipirético y un antihistamínico. En artritis reumatoide, también se debe administrar premedicación con glucocorticoides antes de cada perfusión de Rituximab para reducir la frecuencia y gravedad de las RRP. (véase dosificación y reacciones adversas). Se han notificado durante la comercialización de Rituximab RRP graves con resultado de muerte en pacientes con artritis reumatoide. La mayoría de los eventos relacionados con la perfusión notificados en los ensayos clínicos fueron de leves a moderados en cuanto a gravedad, en artritis reumatoide. Los síntomas más frecuentes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de garganta, enrojecimiento, erupciones, urticaria, hipertensión y fiebre. En general, el porcentaje de pacientes que experimenta alguna reacción a la perfusión es más alto después de la primera perfusión que tras la segunda en cualquier ciclo de tratamiento. La incidencia de RRP disminuye con las sucesivas perfusiones (ver reacciones adversas). Las reacciones notificadas revirtieron, por lo general, tras disminuir la velocidad de perfusión de Rituximab o suspender la perfusión y administrar un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, una solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Los pacientes con afecciones cardiacas pre-existentes o que han tenido una reacción cardiopulmonar adversa previa se deben vigilar estrechamente. Dependiendo de la gravedad de la RRP y de las intervenciones necesarias se suspenderá el tratamiento con Rituximab de forma temporal o permanente. En la mayoría de los casos, la perfusión se pudo reanudar al 50 % de la velocidad anterior (p. ej., de 100 mg/h a 50 mg/h), una vez resueltos completamente todos los síntomas. Deben estar disponibles para su uso inmediato medicamentos para tratar las reacciones de hipersensibilidad, como la adrenalina, los antihistamínicos y los glucocorticoides por si ocurre una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. No existen datos sobre la seguridad de Rituximab en pacientes con insuficiencia cardiaca moderada (clase III de la NYHA) o enfermedad cardiovascular grave no controlada. En pacientes con isquemia miocárdica preexistente se ha notificado con Rituximab su exacerbación sintomática, resultando en angina de pecho, así como fibrilación auricular y flutter. Por lo tanto, si el paciente refiere antecedentes de cardiopatía, y en los que han experimentado previamente reacciones adversas cardiopulmonares, se sopesará el riesgo de complicaciones cardiovasculares derivadas de las reacciones a la perfusión antes de administrar *Novex®* y se monitorizará rigurosamente a los pacientes durante el tratamiento. Dado que se puede producir hipotensión durante la perfusión de Rituximab, se evaluará la necesidad de interrumpir temporalmente cualquier medicación antihipertensiva 12 horas antes de la perfusión de *Novex®*. Las RRP en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica fueron similares a las observadas en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide (véase reacciones adversas).

8.3.c - Trastornos cardiacos

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

8.3.d - Infecciones

Basado en el mecanismo de acción de Rituximab y en el conocimiento de que las células B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmune, los pacientes tratados con Rituximab pueden tener un mayor riesgo de infección. Se han producido infecciones graves, incluyendo casos mortales, durante el tratamiento con Rituximab. No debe administrarse Rituximab a pacientes con una infección activa grave (es decir tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas) ni a aquéllos con inmunodeficiencia grave (p. ej., a los que tengan niveles de CD4 o CD8 muy bajos). Los médicos extremarán la prudencia antes de administrar Rituximab a pacientes que refieran antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con patologías subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves p.ej., hipogammaglobulinemia. Se recomienda que los niveles de inmunoglobulina se determinen antes de iniciar el tratamiento con Rituximab. Se evaluará de inmediato y se tratará convenientemente a todo paciente que manifieste signos y síntomas de infección después del tratamiento. Antes de administrar los ciclos siguientes del tratamiento con Rituximab, en estos pacientes debe ser re-evaluado el riesgo potencial de infecciones. Se han notificado casos muy poco frecuentes de muerte por leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) tras el uso de Rituximab para el tratamiento de artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes incluyendo Lupus Eritematosos Sistémico (LES) y vasculitis.

8.3.e - Infecciones Hepatitis B

En pacientes en tratamiento con *Novex®* para artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, con resultado mortal. En todos los pacientes se debe llevar a cabo la detección del virus de la Hepatitis B (VHB) antes de comenzar el tratamiento con *Novex®*. Al menos debe incluir HBsAg y HBcAc. Esto puede ser complementado con otros marcadores apropiados de acuerdo a las guías locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con *Novex®*. En pacientes con serología positiva de hepatitis B (bien HBsAg o HBcAc), se debe consultar con un especialista en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser monitorizados y tratados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

8.3.f - Neutropenia tardía

Se deben medir los neutrófilos en sangre antes de cada ciclo con *Novex®* y regularmente hasta 6 meses tras la finalización del tratamiento, y si hay signos o síntomas de infección.

8.3.g - Reacciones de la piel

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves

tales como Necrolisis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace mortal. En caso de que aparezcan tales reacciones, con una sospecha de relación con Rituximab el tratamiento debe suspenderse permanentemente.

8.3.h - Inmunizaciones

Los médicos deben examinar el estado de vacunación de los pacientes y seguir las guías actuales de vacunación antes del tratamiento con Rituximab. La vacunación debe haberse completado al menos cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento con Rituximab. No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab. Por lo tanto no está recomendada la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de células B periféricas. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas el porcentaje de respuesta puede ser menor. En un estudio aleatorizado de pacientes con artritis reumatoide, que se trataron con Rituximab y metotrexato frente a metotrexato solo, los porcentajes de respuesta fueron comparables con el antígeno de recuerdo del tétanos (39 % vs 42 %), se redujeron en la vacuna antineumocócica polisacárida (43 % vs 82 % hasta al menos dos serotipos de anticuerpos neumocócicos) y en el neoantígeno KLH (47 % vs 93) cuando se dieron seis meses después del tratamiento con Rituximab. Si se requiriese vacunación con virus inactivados durante el tratamiento con Rituximab, esta vacunación debe haberse completado como mínimo cuatro semanas antes de comenzar el siguiente ciclo de tratamiento con Rituximab. En la experiencia global del tratamiento repetido con Rituximab en artritis reumatoide durante un año, los porcentajes de pacientes con títulos de anticuerpos positivos frente a S. pneumoniae, gripe, paperas, rubéola, varicela y toxoide tetánico fueron generalmente similares a los porcentajes en el estado basal.

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

No está recomendado el uso concomitante de Rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de artritis reumatoidea. Existen datos limitados en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMEs (incluidos los inhibidores del TNF y otros biológicos) tras la terapia con Rituximab (véase Interacciones). Los datos disponibles indican que la incidencia de infección clínicamente relevante no cambia cuando estas terapias se utilizan en pacientes previamente tratados con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para ver signos de infección si se utilizan agentes biológicos o FAMEs después del tratamiento con Rituximab.

8.3.j - Neoplasias malignas

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. En base a la limitada experiencia con Rituximab en pacientes con artritis reumatoidea (véase Reacciones adversas) los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento. En los pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) o poliangeítis microscópica (PAM).

8.4 - Trastornos gastrointestinales

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

8.5 -Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

8.6 - Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

Fertilidad: los estudios realizados en animales no muestran efectos perjudiciales de Rituximab en los órganos reproductores.

9 -INTERACCIONES

Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Rituximab. En pacientes con LLC la administración concomitante de Rituximab y fludarabina o ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de éstos. Además, no hay un efecto aparente de la fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética del Rituximab. La coadministración con metotrexato no modifica la farmacocinética de Rituximab en los pacientes con artritis reumatoidea. Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos antimurinos o antiquiméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico. En pacien-

tes con artritis reumatoidea, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de Rituximab. Durante el tratamiento con Rituximab, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6,01 por cien paciente/año, comparado con 4,97 por cien paciente/ año tras el tratamiento con el FAME biológico.

10 -REACCIONES ADVERSAS

10.1- Experiencia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica

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

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

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

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuente (≥1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥1/10.000 a < 1/1.000) y muy raras (≤1/10.000). Las reacciones adversas al medicamento identificadas solo durante los estudios de pos comercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como "frecuencia no conocida". Infecciones: Muy frecuentes: infecciones bacterianas, virales, bronquitis. Frecuentes: sepsis, neumonía, infección febril, herpes zoster, infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B. Raras: infecciones virales graves. **Trastornos hematopoyéticos:** Muy frecuentes: neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia. Frecuentes: anemia, pancitopenia, granulocitopenia. Poco frecuentes: trastornos en la coagulación, anemia apiásica, anemia hemolítica, linfadenopatía. Muy Raras: aumento transitorio de niveles séricos de IgM. Frecuencia no conocida: neutropenia tardía. **Trastornos del sistema inmunológico:** Muy frecuentes: reacciones relacionadas con infusión, angioedema. Frecuentes: hipersensibilidad. Raras: anafilaxia. Muy Raras: síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas. Frecuencia no conocida: trombocitopenia grave relacionada con infusión. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Frecuentes: hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia. Raras: anafilaxia. **Trastornos psiquiátricos:** Poco Frecuentes: depresión, nerviosismo. **Trastornos neurológicos:** Frecuentes: parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigo, ansiedad. Poco frecuentes: disgeusia. Muy Raras: neuropatía periférica con parálisis del nervio facial. Frecuencia no conocida: neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos. **Trastornos de los sentidos:** Frecuentes: lagrimeo, conjuntivitis, tinnitus, dolor de oído. Muy Raras: pérdida grave de visión. Frecuencia no conocida: pérdida de audición. **Trastornos cardíacos:** Frecuentes: infarto de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardíacos. Poco frecuentes: insuficiencia del ventrículo izquierdo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia. Raras: acontecimientos cardíacos graves. Muy Raras: insuficiencia cardíaca.

Trastornos vasculares: Frecuentes: hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión. Muy Raras: vasculitis (cutáneas mayormente), vasculitis leucocitoclástica. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Frecuentes: broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis. Poco frecuentes: asma, bronquitis obliterente, alteración pulmonar, hipoxia. Raras: afección pulmonar intersticial. Muy Raras: insuficiencia respiratoria. Frecuencia no conocida: infiltración pulmonar. **Trastornos gastrointestinales:** Muy Frecuentes: nauseas. Frecuentes: vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia. Poco frecuentes: aumento abdominal. Muy Raras: perforación gastrointestinal. **Trastornos de piel y tejido subcutáneo:** Muy Frecuentes: prurito, erupción, alopecia. Frecuentes: urticaria, sudación, sudores nocturnos, trastornos de piel. Muy Raras: reacciones graves de la piel bullosa, necrólisis epidérmica tóxica. **Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo:** Frecuentes: hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor. **Trastornos renales y urinarios:** Muy raras: insuficiencia renal. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy Frecuentes: fiebre, escalofríos. Frecuentes: dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica. Poco frecuentes. Dolor en el sitio de infusión. **Exploraciones complementarias:** Muy frecuentes: niveles de IgG bajos.

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

10.2 - Reacciones relacionadas con la infusión

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la infusión, que en su mayoría se observaron durante la primera infusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron dolor en el lugar de infusión, rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (como broncoes-

pasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible. Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia desconocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o acontecimientos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuye considerablemente en las infusiones siguientes y es menor al 1 % de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento con Rituximab.

10.3 - Infecciones

Rituximab indujo la depleción de células B en el 70-80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes. En los estudios clínicos los pacientes tratados con Rituximab presentaron una mayor incidencia de infecciones localizadas de candida, así como de herpes zóster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con Rituximab como monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años de duración con un grupo control se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 ó 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del período de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con Rituximab, se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un transplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva [LMP]) y el virus de la hepatitis C. Se han notificado en ensayos clínicos, casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica. En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación o infección primaria), grado 3-4, fue 2% en R-FC frente a 0% en FC. Se ha observado una progresión del sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a Rituximab con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

10.4 - Reacciones adversas de tipo hematológico

En los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2%, anemia en un 1,1 % y trombocitopenia en el 1,7% de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5% vs 2%) y neutropenia (grado 3/4, 10% vs 4%) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (grado 3/4, < 1 %) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. En aproximadamente la mitad de los pacientes, con datos disponibles sobre la recuperación de células B, después del final del tratamiento de inducción con Rituximab, se necesitaron 12 meses o más para que se recuperaran los valores normales de células B. Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con Rituximab en combinación con quimioterapia se notificaron con mayor frecuencia comparada con la quimioterapia sola los siguientes eventos: leucopenia, neutropenia y pancitopenia. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Los estudios en pacientes con LLC previamente no tratados que están en recaída o refractarios, han demostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de 1 x 10^9/L entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de 1 x 10^9/L tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de Rituximab y Fe. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridos tras más de 4 semanas después de la última infusión con Rituximab. En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de Rituximab experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de quimioterapia. En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11% de pacientes en grupo Rituximab quimioterapia comparado con el 9% de los pacientes en el grupo quimioterapia. En estudios con Rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom se han observado aumentos transitorios de los niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento que pueden estar asociados con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta por lo menos el nivel basal en un período de 4 meses.

10.5 - Reacciones cardiovasculares

Durante los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia, se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la infusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardíacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados Rituximab y el brazo de observación. Los even-

tos cardíacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3% de los pacientes tratados con Rituximab en comparación con <1 % de los pacientes del brazo de observación. En los ensayos que evalúan Rituximab en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3/4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de Rituximab-quimioterapia comparado con el grupo de quimioterapia. Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la infusion de Rituximab o asociadas con condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad preexistente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de Rituximab-quimioterapia y quimioterapia en la incidencia de otras reacciones cardíacas de grado 3/4, incluido insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias.

10.6 - Sistema respiratorio

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

10.7 - Trastornos neurológicos

Durante el periodo de tratamiento, cuatro pacientes (2%) tratados con R-quimioterapia, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento. En contraste, tres pacientes (1,5%) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el período de seguimiento. En LLC, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3/4 fueron muy infrecuentes, tanto en estudios de primera línea de tratamiento como en estudios de recidiva o refractarios. Han sido notificados casos de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)/Síndrome Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral. En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para SEPR/SLPR, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia imnunosupresora y/o quimioterapia.

10.8 - Trastornos gastrointestinales

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

10.9 - Niveles de IgG

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

Sub poblaciones de pacientes - Rituximab como monoterapia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica: Pacientes de edad avanzada (>65 años):La incidencia de reacciones adversas al medicamento de todos los grados y las reacciones adversas al medicamento grado 3/4 fueron similares en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes (<65 años).

Enfermedad voluminosa o bulky: Existe una mayor incidencia en las reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 en pacientes con enfermedad bulky que en pacientes sin enfermedad bulky. La incidencia de reacciones adversas al medicamento de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento: El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento en el retratamiento con ciclos posteriores de Rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento de cualquier grado y reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 para el tratamiento inicial.

Sub poblaciones de pacientes - Rituximab como terapia de combinación en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica: Pacientes de edad avanzada (>65 años): En los pacientes con LLC no tratados previamente o en recidiva o refractarios, la incidencia de eventos adversos sanguíneos y linfáticos de grado 3/4 fue más elevada en pacientes de edad avanzada comparados con pacientes más jóvenes (< 65 años).

10.10 - Experiencia en Artritis Reumatoidea

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥1/100 a < 1/10); poco frecuentes ≥1/1.000 a < 1/100), raras (≥1/10.000 a < 1/1.000) y muy raras (≥1/10.000). Las reacciones adversas más frecuentes y que se consideraron atribuibles a la administración de Rituximab consistieron en reacciones a la infusión. El total de las incidencias de reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera infusión y disminuyó en las sucesivas infusiones. Las reacciones graves relacionadas con la infusión fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se han notificado, durante la comercialización de Rituximab, leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) (véase Precauciones y advertencias) y reacciones tipo enfermedad del suero. **Infecciones:** Muy frecuentes: infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario. Frecuentes: bronquitis, sinusitis, tiña pedís. Muy poco frecuentes: LMP, reactivación de hepatitis B. Trastornos hematopoyéticos: Muy poco frecuentes: reacciones tipo enfermedad del suero. **Trastornos cardíacos:** Raras: angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia

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

10.11 -Múltiples ciclos de tratamiento

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

10.12 - Reacciones relacionadas con la infusión

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

10.13 - Infecciones

La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 paciente/año en los pacientes tratados con Rituximab. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueron graves o requirieron antibióticos I.V., fueron del 4 por 100 paciente/año. La incidencia de infecciones graves no mostró un incremento significativo tras múltiples ciclos con Rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía) han sido notificadas con la misma incidencia en el brazo de Rituximab comparando con el brazo control. Se han notificado casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progresiva que produjeron la muerte tras el uso de Rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Estas enfermedades incluyen artritis reumatoidea y otras afecciones autoinmunes para las que Rituximab no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis. En pacientes con linfoma no-Hodgkin que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B (véase /linfoma no-Hodgkin). La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificada muy raramente en pacientes con artritis reumatoidea que recibían Rituximab (véase Precauciones y advertencias).

10.14 - Cardiovascular

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

10.15 - Anomalías de laboratorio

Se observó hipogamaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad) en pacientes con artritis reumatoidea tratados con Rituximab. No se observó un incremento en la tasa general de infecciones o infecciones serias después del desarrollo de hipogamaglobulinemia. Se observaron eventos de neutropenia asociados con el tratamiento con Rituximab en los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoidea después del primer ciclo de tratamiento, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o moderada. La neutropenia puede producirse varios meses después de la administración de Rituximab. En los periodos controlados con placebo de los ensayos clínicos, el 0,94 % (13 / 1.382) de los pacientes tratados con Rituximab y el 0,27 % (2 / 731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron de 1,06 y 0,53 / 100 paciente/año después del primer ciclo de tratamiento, respectivamente; y de 0,97 y 0,88 / 100 paciente/año después de ciclos múltiples de tratamiento respectivamente. Por lo tanto, la neutropenia puede ser considerada solamente una reacción adversa para el primer ciclo. El tiempo hasta el inicio de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció con un incremento observado en las infecciones graves, y la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo ciclos adicionales de Rituximab después de episodios de neutropenia. En el período de pos comercialización, rara vez se notificaron eventos de neutropenia, incluyendo neutropenia con inicio tardío grave y

persistente, algunos de los cuales estaban asociados con infecciones fatales.

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

En un ensayo clínico llevado a cabo en pacientes con granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica, se observaron las siguientes reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% hasta el 6° mes: infecciones, náuseas, diarrea, cefalea, espasmos musculares, artralgias, anemia, leucocitopenia, edema periférico, fatiga, insomnio, aumento de ALT, tos, epistaxis, disnea, hipertensión, reacciones relacionadas con la infusión, erupciones cutáneas. De ellas destacamos las reacciones relacionadas con la infusión (cualquier evento adverso producido dentro de las 24 horas siguientes a la infusión y considerado por los investigadores como relacionado con la infusión) se observaron en 12% de los 99 pacientes tratados con Rituximab mientras que el 11% de los 98 pacientes del grupo de ciclofosfamida presentaron este evento. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron síndrome de liberación de citoquinas, rubefacción, irritación de garganta y temblor. En el grupo de Rituximab, la proporción de pacientes que experimentaron una reacción relacionada con la infusión fue del 12%, 5%, 4% y 1% después de la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente. Los pacientes fueron premedicados con antihistamínicos y paracetamol antes de cada infusión de Rituximab y estaban medicados con corticosteroides que pueden haber mitigado o enmascarado una reacción relacionada con la infusión; sin embargo, no existe suficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la gravedad de la reacción relacionada con la infusión. Las infecciones fueron otro de los eventos más reportados, durante 6 meses, el 62% (61 / 99) de los pacientes del grupo tratados con Rituximab experimentaron una infección de cualquier tipo, comparado con el 47% (46 / 98) de los pacientes del grupo tratados con ciclofosfamida. Las infecciones más comunes en el grupo tratado con Rituximab fueron infecciones en las vías respiratorias superiores, infecciones del tracto urinario y herpes zoster. La incidencia de infecciones graves fue del 11 % en los pacientes tratados con Rituximab y el 10% en el grupo de pacientes tratados con ciclofosfamida, con tasas de alrededor de 25 y 28 de cada 100 paciente/año, respectivamente. La infección grave más común fue la neumonía.

10.17 - Inmunogenicidad

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

10.18 - Anomalías de laboratorio

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

11 -SOBREDOSIFICACIÓN

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

12 -PRESENTACIONES

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

13 -CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Los viales deben conservarse en heladera entre 2 y 8° C en su envase y estuche original para proteger su contenido de la luz. No congelar ni agitar. Para las condiciones de conservación y almacenamiento del medicamento tras su uso y dilución, véase "Precauciones especiales de conservación eliminación y otras manipulaciones"

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

En Argentina:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.279

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A., Sanabria 2353, CABA. Director Técnico: Isaac J. Nisenbaum, Farmacéutico. Elaborado en Ruta 9 Km 38.7, Garin. Provincia de Bs. As.

En Uruguay:

URUFARMA S.A. Representante de Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.

Novex 100 mg: Aut. M.S.P. No 44437.

Novex 500 mg: Aut. M.S.P. No 44436.

D.T. Q.F. Fabiana Wilson. Monte Caseros 3260 Montevideo - Uruguay.



Bibliografía

Bibliografía

1. http://www.biosim.es/
2. https://www.fda.gov/AboutFDA/EnEspanol/
3. Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanism of action and resistance. Oncogene. 2003;22(47):7359-68.
4. Longo. Lymphocytic Lymphomas. In Cancer: Principles and Practice of Oncology. 1993.
5. Hilchey SP, Hyrien O, Mosmann TR, et al. Rituximab immunotherapy results in the induction of a lymphoma idiotype-specific T-cell response in patients with follicular lymphoma: support for a "vaccinal effect" of Rituximab. Blood. 2009;113(16): 3809-12.
6. Riad Abès R, Gélizé E, Fridman WH, et al. Long-lasting antitumor protection by anti-CD20 antibody through cellular immune response. Blood. 2010;116(6):926-34.
7. Demidem A, Lam T, Alas S, et al. Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitises a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. Cancer Biother Radiopharm. 1997;12(3):177-86. 1. Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanism of action and resistance. Oncogene. 2003;22(47):7359-68.
8. Salar A, Fernández de Sevilla A, et al. Distribution and incidence rates of lymphoid neoplasms according to the REAL classification in a single institution: A prospective study of 940 cases. Eur J Haematol 1997;59(4):231-7.
9. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood. 2011;117(19):5019-32.
10. Sánchez-González B, Salar A. Manejo de los linfomas no hodgkinianos. Jano: Medicina y humanidades 2010,1757: 57-64.
11. Tilly H, Vitolo U, Walewski J, et al. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23:vii78-vii82.
12. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood. 1997;89 (11):3909-18.
13. McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson HE, et al. Hydroxyldaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. Cancer. 1976; 38(4):1484-93.
14. Rohatiner AZ, Lister TA. The clinical course of follicular lymphoma. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18(1):1-10.
15. Zinzani PL. Lymphoma: diagnosis, staging, natural history, and treatment strategies. Semin Oncol. 2005;32(1 Suppl 1):S4-10.
16. Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, et al. Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. J Clin Oncol. 1995;13(1):140-7.
17. Dreyling M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20:119-20.
18. Feuerlein K, Zucca E, Ghielmini M. First-line treatment of follicular lymphoma: a patient-oriented algorithm. Leuk Lymphoma. 2009;50(3):325-34.
19. Ganem G, Cartron G, Girinsky T, et al. Localized low-dose radiotherapy for follicular lymphoma: history, clinical results, mechanisms of action, and future outlooks. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;78(4):975-82.
20. Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol. 2003;21(1):5-15.
21. Kimby E, Björkholm M, Gahrton G, et al. Chlorambucil/prednisone versus CHOP in symptomatic low grade non-Hodgkin´s lymphomas: a randomized trial from the lymphoma group of Central Sweden. Ann Oncol. 1994;5:67-71.
22. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol. 1998;16(8):2825-33.

23. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with Rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood. 2005;106(12):3725-32.

24. Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. Rituximab in combination with CHOP in patients with follicular lymphoma: analysis of treatment outcome of 552 patients treated in a randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) after a follow up of 58 Months. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008;112: Abs. 2599.

25. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus Rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood. 2005;105(4):1417-23.

26. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol. 2008;26(28):4579-86.

27. Herold M, Haas A, Srock S, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. J Clin Oncol 2007;25(15):1986-92.

28. Salles G, Mounier N, de Guibert S, et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. Blood 2008;112(13):4824-31.

29. López-Guillermo A, Caballero D, Canales M, et al. Clinical practice guidelines for first-line/after-relapse treatment of patients with follicular lymphoma. Leuk Lymphoma. 2011;52:1-14.

30. Dores GM, Anderson WF, Curtis RE, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. Br J Haematol. 2007;139(5):809-19.

31. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood. 2006;107(1):265-76.

32. Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. Eur J Haematol. 2008;81(4):253-8.

33. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. (eds). (2011) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations). National Cancer Institute, Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09. Based on November 2011 SEER data submission, posted on the SEER web site, April 212.

34. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 1995;333:1052-7.

35. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2005;352:804-15.

36. Abrisqueta P, Pereira A, Rozman C, et al. Improving survival in patients with chronic lymphocytic leukemia (1980-2008): the Hospital Clinic of Barcelona experience. Blood. 2009;114:2044-50.

37. Han T, Ezdinli EZ, Shimaoka K, et al. Chlorambucil vs. combined chlorambucil-corticosteroid therapy in chronic lymphocytic leukemia. Cancer. 1973;31:502-8.

38. Knospe WH, Loeb V, Jr., Huguley CM, Jr. Proceedings: bi-weekly chlorambucil treatment of chronic lymphocytic leukemia. Cancer. 1974;3:555-62.

39. Di Gaetano N, Xiao Y, Erba E, et al. Synergism between fludarabine and rituximab revealed in a follicular lymphoma cell line resistant to the cytotoxic activity of either drug alone. Br J Haematol. 2001;114(4):800-9.

40. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2001;27 (2):269-81.

41. Whitton JL, Fujinami RS. Viruses as triggers of autoimmunity: facts and fantasies. Curr Opin Microbiol. 1999;2(4):392-7.

42. Albert LJ, Inman RD. Mechanisms of Disease: Molecular Mimicry and autoimmunity. N Engl J Med. 1999;341(27):2068-74.

43. Atkinson MA, Browman MA, Campbell L, et al. Cellular immunity to a determinant common to glutamate decarboxylase and Coxsackie virus in insulin-dependent diabetes. J Clin Invest.1994;94(5):2125-9.

44. Heath WR, Carbone FR. Cross-presentation, dendritic cells, tolerance and immunity. Annu Rev Immunol. 2001;19: 47-64.

45. Kurts C, Sutherland RM, Davey G, et al. CD8 T cell ignorance or tolerance to islet antigens depends on antigen dose. PNAS. 1999;96(22):12703-7.

46. Morgan DI, Kreuwel HTC, Sherman LA. Antigen concentration and precursor frequency determine the rate of peripherally expressed antigens. J Immunol. 1999;163(2):723-7.

47. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. 2012;64(5):625-39.

48. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2010; 69:964-75.

49. Teng YKO, Huizinga TWJ, Van laar JM. Targeted therapies in rheumatoid arthritis: Focus on rituximab. Biologics: Targets & Therapy. 2007:1(4) 325-33.

50. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. Blood. 1994;83(2):435-45.

51. Anderson DR, Grillo-Lopez A, Varns C, et al. Targeted anticancer therapy using rituximab, a chimaeric anti-CD20 antibody (IDEC-C2B8) in the treatment of non-Hodgkin's B-cell lymphoma. Biochem Soc Trans. 1997;25(2):705-8.

52. European Medicines Agencies. MabThera (Rituximab) 100 mg (10 mg/ml) concentrate for solution for infusion: summary of products characteristics (online). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_ library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000165/WC500025815.pdf.

53. Investigator Brochure, rituximab biosimilar (RTXM83), 2017.

54. RTXM83. Clinical Study Report. 2017.

55. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies - non-clinical and clinical issues - 2012.

56. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_ library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf.

57. Cheson BD, et al. IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma: Special Article. Journal of Clinical Oncology 2007; 25 (5): 579-586.

58. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N. Engl J Med 2012; 346 (4): 235-242.

59. Pfreundschuh M et al. CHOP-like chemotherapy plus Rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the RMP International Trial (MInT) Group; Lancet Oncol 2006, 7: 379-91.

60. Coiffier B. Non-Hodgkin's lymphomas. In: Cavalli F, Hansen HH, Kaye SB, eds. Textbook of medical oncology. London: Martin Dunitz, 1997: 285-87.

61. Pfreundschuh M et al.: CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diff use large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomized study of the RMP International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol 2011; 12: 1013–22.

62. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomized controlled trial (RICOVER-60). Lancet Oncol. 2008;9(2):105-116.

63. Muller C, Murawski N, Wiesen MH, Held G, Poeschel V,Zeynalova S, Wenger M, Nickenig C, Peter N, Lengfelder E,Metzner B, Rixecker T, Zwick C, Pfreundschuh M, Reiser M. The role of sex and weight on rituximab clearance and serum elimination half-life in elderly patients with DLBCL. Blood 2012; 119:3276–3284.

64. Tobinai K, Kobayashi Y, Narabayashi M, Ogura M, Kagami Y, Morishima Y, et al. Feasibility and pharmacokinetic study of a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8, rituximab) in relapsed B-cell lymphoma. The IDEC-C2B8 Study Group. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 1998 May;9(5):527–34.

65. EMA Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005).

66. Blasco H, Chatelut E, de Bretagne IB, Congy-Jolivet N, Le Guellec C. Pharmacokinetics of rituximab associated with CHOP chemotherapy in B-cell non-Hodgkin lymphoma.Fundam Clin Pharmacol 2009; 23:601–608.

67. Tran L, Baars JW, Aarden L, Beijnen JH, Huitema AD: Pharmacokinetics of Rituximab in patients with CD20 positive B-cell malignancies. Human Antibodies 2010; 19: 7–13.

68. EMA- European Public Evaluation Report (EPAR) for RMP, EMA/424820/2016), 02-Aug-2016.

69. Regazzi MB, Iacona I, Avanzini MA, Arcaini L, Merlini G, PerfettiV, Zaja F, Montagna M, Morra E, Lazzarino M. Pharmacokinetic behavior of rituximab: a study of different schedules of administration for heterogeneous clinical settings. Ther Drug Monit 2005; 27:785–792.

70. EMA- Summary of product characteristics (SmPC) for RMP, 02-Aug-2016.

71. Ficha técnica de Novex®.



Urufarma