



Anticuerpo monoclonal anti-CD20 quimérico murino/humano 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. El dominio Fab de rituximab se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína transmembrana noglucosilada, expresada en los linfocitos pre- B y B maduros, tanto en células B normales como en tumorales, pero no en células madre hematopoyéticas, células pro-B, células plasmáticas normales ni en otros tejidos normales. 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 y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos mediada por granulocitos, macrófagos y células NK. También se ha demostrado que la unión del rituximab al antígeno CD20 de los linfocitos B induce la muerte celular por apoptosis.

USO CLÍNICO

Tratamiento de pacientes ≥ 6 meses con linfoma B difuso de célula grande CD20 positiva (LBDCG) en estado avanzado no tratados previamente, linfoma de Burkitt (LB) / leucemia de Burkitt (leucemia aguda de células B maduras) (LLA-B madura) o linfoma similar a Burkitt (LBL) en combinación con quimioterapia (**A**).

Inducción de la remisión de pacientes ≥ 2 años con granulomatosis con poliangeítis (GPA, Wegener) y con poliangeítis microscópica (PAM), activa y grave, en combinación con esteroides (**A**).

Otros usos (**E**: *off-label*):

- Anemia hemolítica autoinmune en lactantes ≥ 4 meses, niños y adolescentes.
- Púrpura trombocitopénica idiopática crónica en niños y adolescentes.
- Desorden linfoproliferativo postrasplante en lactantes ≥ 11 meses, niños y adolescentes.
- Leucemia linfoblástica aguda de células B (CD20+) y Leucemia aguda células B (CD20+)-estadios III y IV.
- Lupus eritematoso sistémico refractario en niños ≥ 8 años y adolescentes.
- Síndrome nefrótico severo refractario en lactantes ≥ 11 meses, niños y adolescentes.
- Artritis idiopática juvenil.
- Enfermedad injerto contra huésped refractario esteroides.
- Pénfigo vulgar (moderado a grave).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Vía parenteral (infusión intravenosa):

- Linfoma no Hodgkin (LBDCG CD20 positiva/LB/LLA-B madura/LBL en estadio avanzado no tratado previamente), rituximab se debe usar en combinación con quimioterapia sistémica según Lymphome Malin B (LMB) (ver recomendaciones de posología en la ficha técnica autorizada). La dosis recomendada de rituximab es de 375 mg/m^2 .
- Granulomatosis con poliangeítis (GPA) y poliangeítis microscópica (PAM).
- Inducción de remisión: 375 mg/m^2 una vez por semana durante 4 semanas. Antes de la primera

perfusión de rituximab se debe administrar metilprednisolona por vía intravenosa durante tres dosis diarias de 30 mg/kg/día (que no excedan 1 g/día) para tratar los síntomas graves de vasculitis. Se pueden administrar hasta tres dosis diarias adicionales de 30 mg/kg de metilprednisolona intravenosa antes de la primera perfusión de MabThera.

- Después de completar la administración de metilprednisolona IV, los pacientes deben recibir prednisona oral 1 mg/kg/día (que no exceda de 60 mg/día) y que será disminuida lo más rápidamente posible según la necesidad clínica.
- Se recomienda profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) en pacientes pediátricos con GPA o PAM durante y después del tratamiento con rituximab.

Resto de usos (*off-label*):

- Anemia hemolítica autoinmune en lactantes ≥ 4 meses, niños y adolescentes: 375 mg/m²/semana 2-4 dosis.
- Púrpura trombocitopénica idiopática crónica en niños y adolescentes: 375 mg/m²/semana 4 dosis.
- Desorden linfoproliferativo postrasplante en lactantes ≥ 11 meses, niños y adolescentes: 375 mg/m²/semana durante 3 o 4 ciclos.
- Leucemia linfoblástica aguda de células B en ≥ 5 años: 375 mg/m² administrados los días 1 y 3 de los ciclos 1 y 2 y en el día 1 del ciclo 3. En combinación con ifosfamida, carboplatino, etopósido.
- Leucemia aguda de células B estadios III y IV niños y adolescentes: 375 mg/m² cada 14 días durante 4 infusiones. Datos escasos, utilizar en régimen combinado.
- Lupus eritematoso sistémico refractario en niños ≥ 6 años y adolescentes: 187,5 mg/m² inicial (opcional) seguido de 375 mg/m² de 1 a 3 dosis. Se han realizado tratamiento con 750 mg/m² los días 1 y 15 (dosis máxima: 1000 mg/dosis).
- Síndrome nefrótico severo refractario en lactantes ≥ 11 meses, niños y adolescentes: 375 mg/m²/semana 1-4 dosis.
- Enfermedad injerto contra huésped: 375 mg/m² a la semana durante 4 semanas con infusiones mensuales (datos limitados para niños y adolescentes).
- Pénfigo vulgar (moderado a grave) en ≥ 9 años: 500 mg (o 375 mg/m²) una vez y repetir a los 15 días.

Preparación:

Extraer bajo condiciones asépticas la cantidad necesaria de rituximab y diluirla dentro de una bolsa de perfusión que contenga una solución acuosa estéril y libre de pirógenos de cloruro sódico al 0,9% solución para inyección o de D-glucosa al 5% en solución acuosa, hasta una concentración de rituximab de 1 a 4 mg/ml. Para mezclar la solución, invertir suavemente la bolsa para evitar que se forme espuma.

Administración:

Previo al inicio con tratamiento con rituximab, los pacientes han de estar vacunados al día de vacunas atenuadas 4 semanas antes de la primera dosis.

Realizar un *screening* de hepatitis B en todos los pacientes y considerar profilaxis antiviral para evitar

la reactivación en aquellos con infección HVB resuelta.

No administrar sin diluir o en bolo IV o en perfusión rápida. Solo en infusión intravenosa.

- Infusión inicial: dosis inicial 0,5 mg/kg/hora (máx. 50 mg/hora). Después de los primeros 60 min, si no hay hipersensibilidad o reacciones relacionadas con la infusión, se puede incrementar la velocidad de infusión en 0,5 mg/kg/hora cada 30 min hasta un máximo de 400 mg/h si tolera.
- Sigüientes infusiones: si el paciente ha tolerado la infusión inicial, se puede comenzar a una velocidad inicial de 1 mg/kg hora (máx. 50 mg/h) e ir incrementándose en intervalos de 1 mg/kg hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.
- Se recomienda premedicar con paracetamol y un antihistamínico (= difenhidramina o equivalente) de 30 a 60 minutos antes del inicio de la perfusión en todas las indicaciones. En indicaciones oncológicas se recomienda utilizar alopurinol e hidratación en pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral.

Monitorizar para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas. Las reacciones relacionadas con la perfusión de grado leve o moderado se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión puede incrementarse cuando mejoren los síntomas.

Interrumpir inmediatamente la perfusión si existe evidencia de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia. No reiniciar perfusión hasta la remisión completa de todos los síntomas, y normalización de los valores de laboratorio y de los resultados de la radiología torácica. A partir de ese momento, la perfusión puede reiniciarse inicialmente como máximo a la mitad de la velocidad de la perfusión previa.

Si se presentasen por segunda vez las mismas reacciones adversas graves, se debe considerar la decisión de finalizar el tratamiento.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes o a las proteínas murinas.
- Infecciones graves y activas.
- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.
- Enfermedades cardiacas graves no controladas.

PRECAUCIONES

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): se han notificado casos muy raros de muerte por esta causa tras el uso de rituximab. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico que pueda indicar LMP. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración hasta que se haya descartado dicha posibilidad.
- Trastornos cardiacos: se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardiacas, fallo cardiaco o infarto de miocardio. Monitorizar cuidadosamente los pacientes con historial de enfermedad cardiaca o cardiotoxicidad asociada a la quimioterapia.
- Toxicidad hematológica: prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $<75 \times 10^9/l$, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada.

- Infecciones: pueden producirse infecciones graves e incluso mortales. Se recomienda actualizar el calendario vacunal previo al inicio de tratamiento con rituximab. No administrar a pacientes con infecciones graves activas. Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B que incluyeron hepatitis fulminante con fallecimiento. En pacientes con alto riesgo de infección por VHB siempre se debe llevar a cabo la detección del virus de la Hepatitis B (VHB), antes de iniciar el tratamiento.
- Se han descrito casos de obstrucción y perforación intestinal.
- En pacientes con linfoma no Hodking se ha descrito toxicidad renal, discontinuar con aumentos de creatinina o si oliguria.
- Síndrome de lisis tumoral que conllevan fracaso renal y necesidad de diálisis podría aparecer en las primeras 12-24 horas tras la primera dosis cuando es utilizado como único agente terapéutico en linfomas no Hodking.
- No debe utilizarse en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta <6 meses de edad con linfoma B difuso de célula grande CD20 positiva.
- No debe utilizarse en pacientes pediátricos menores de 2 años con GPA o con PAM, activa y grave, ya que existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria inadecuada frente a las vacunas infantiles contra enfermedades prevenibles comunes mediante vacunación infantil (por ejemplo, sarampión, paperas, rubéola y poliomielitis).

EFECTOS SECUNDARIOS

El perfil de seguridad de MabThera en pacientes pediátricos (edad ≥ 6 meses a <18 años) con LBDCG CD20 positiva/LB/LLA-B madura/LBL no tratados previamente fue generalmente consistente en tipo, naturaleza y gravedad con el perfil de seguridad conocido en pacientes adultos con LNH y LLC.

A continuación, se describen solo las reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos y de los datos de vigilancia poscomercialización muy frecuentes ($\geq 10\%$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a <1/10) en adultos; para el resto, consultar la ficha técnica. Infecciones e infestaciones: infecciones bacterianas, infecciones virales, bronquitis, sepsis, neumonía, infección febril, herpes zóster, infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, granulocitopenia.
- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones relacionadas con la perfusión, angioedema, hipersensibilidad.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia.
- Trastornos del sistema nervioso: parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigos, ansiedad.
- Trastornos oculares: trastornos del lagrimeo, conjuntivitis.
- Trastornos del oído y del laberinto: *tinnitus*, dolor de oído.
- Trastornos cardiacos: infarto de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardiacos. Trastornos vasculares: hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión.
- Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos: broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis.
- Trastornos gastrointestinales: náusea vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis,

estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, erupción, alopecia, urticaria, sudación, sudores nocturnos, trastornos de la piel.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: hipertensión, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fiebre, escalofrío, astenia, cefalea, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas.

No administrar vacunas con agentes atenuados o durante el tratamiento con rituximab.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: citrato sódico, polisorbato 80, cloruro de sodio, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, agua para preparaciones inyectables.

Conservación:

- Vial: conservar en nevera (a 2-8 °C) y en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
- Solución preparada para infusión: estable durante 24 horas a 2-8 °C y, posteriormente, durante 12 horas a temperatura ambiente.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse en línea en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 01/11/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima>
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: www.thomsonhc.com/home/dispatch
- RiTUXimab. En: Pediatrics Lexi-Drugs Online [Base de datos de internet]. Hudson (OH): Lexicomp [fecha de actualización 02/11/2020, consultado el 02/11/2020].
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2021 [consultado el 01/11/2020]. Disponible en: www.uptodate.com

Fecha de actualización: noviembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).