

1421/CNFV/DFV/DNFV

Panamá, 30 de octubre del 2014.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MAGÍSTRA JENNY E. VERGARA S.**  
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



### NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

#### INFORMACIÓN PARA LOS PROFESIONALES DE LA SALUD: REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS A LA INFUSIÓN O PERFUSIÓN DEL RITUXIMAB

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIAS Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

En atención a las notificaciones de sospechas de reacciones adversas de Rituximab relacionadas con la infusión o perfusión, recibidas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia es necesario hacer los siguientes señalamientos:

En la actualidad en la Dirección Nacional de Farmacias y Drogas, se encuentran registrados los siguientes productos con el principio activo Rituximab:

<i>Nombre comercial</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Registro Sanitario</i>
Mabthera <sup>®</sup> (100mg/10ml, 500mg/50ml) concentrado para solución para infusión IV	F. Hoffmann -La Roche	53275
Mabthera <sup>®</sup> 10mg/ml (500mg/50ml y 100mg/10ml) concentrado para solución para infusión IV	Roche Diagnostic GMBH	83869

Hasta la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se han recibido ochenta (80) reportes de reacciones adversas presentadas por el uso de Rituximab. Entre las reacciones adversas más notificadas están: dificultad respiratoria (6), erupción cutánea (24), prurito (22), enrojecimiento facial (7) y angioedema (7).

Es importante resaltar que la mayoría de las sospechas de reacciones adversas notificadas están asociadas a las reacciones relacionadas con la infusión del rituximab y presentadas en pacientes con Artritis Reumatoide, por lo que es fundamental que el profesional de la salud que estará en contacto con el uso de esta terapia, conozca el manejo adecuado del mismo y así disminuir en lo más posibles la aparición de reacciones relacionadas a la infusión.

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

Entre las indicaciones terapéuticas aprobadas del rituximab en nuestro país, está la Artritis reumatoide, Leucemia Linfática Crónica (LLC) y los linfomas no Hodgkiniano (LNH), tales como:

- Linfoma no Hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de células B CD20+, en recidiva o resistente a la quimioterapia.
- Linfoma folicular en estadio III-IV no tratado anteriormente, en asociación con la quimioterapia CVP (Ciclosporina, Vincristina, Prednisona).

- Linfoma folicular que haya respondido al tratamiento de inducción.
- Linfomas no Hodgkiniano difuso de células B grandes CD20+, en asociación con la quimioterapia CHOP (Ciclosporina, Doxorubicina, Prednisona).

### **Posología y Forma de administración**

Rituximab debe administrarse en infusión intravenosa (IV), por una vía específica, en un entorno hospitalario con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo estrecha vigilancia de un médico experimentado. La solución para infusión preparada no debe administrarse en infusión rápida o en bolo intravenoso.

Antes de iniciar una infusión con el rituximab debe administrarse siempre una premedicación con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) antes de cada infusión de Rituximab.

En pacientes con Linfoma No Hodgkin y Leucemia Linfática crónica se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si rituximab no se va a administrar en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides.

En pacientes con Artritis Reumatoide se debe administrar premedicación con 100mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la perfusión de rituximab para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP)

La administración de rituximab al igual que cualquier otro medicamento puede presentar reacciones adversas a la terapia. Una de la reacciones adversa de mayor frecuencia son aquellas reacciones relacionadas a la infusión (RRI), que pueden guardar relación con la liberación de citocinas u otros mediadores químicos.

En los estudios clínicos más del 50% de los pacientes notificaron signos y síntomas indicativos de reacción relacionada con la infusión, predominantemente durante la primera infusión. En asociación con la infusión de Rituximab se han producido eventos como la hipotensión, fiebre, escalofríos, urticaria, broncoespasmo, angioedema, náuseas, fatiga, cefalea, prurito, disnea, rinitis, vómitos, rubefacción y dolor en el sitio de la aplicación, como parte de un complejo sintomático relacionado con la infusión. También se han observado algunos rasgos de síndrome de lisis tumoral.

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 RRI disminuye con las sucesivas perfusiones.

Las reacciones notificadas revirtieron, por lo general, tras disminuir la velocidad de perfusión de MabThera 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.<sup>1</sup>

### **Reacciones adversas del sistema inmunológico en pacientes con Artritis Reumatoidea**

<b>Clasificación por Sistema y Órgano</b>	<b>Muy frecuente</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Muy poco frecuentes</b>
<b>Trastornos Del sistema inmunológico</b>	*Reacciones relacionadas con la perfusión (hipertensión, náuseas, <b>erupción</b> , fiebre, <b>prurito</b> , urticaria, <b>irritación de garganta</b> , con		*Reacciones relacionadas con la perfusión (edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, <b>prurito generalizado</b> , anafilaxis, reacción anafilactoide)	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)			

### **Acciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia**

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha comunicado y publicado varias notas informativas relacionadas a la seguridad del uso de rituximab, la cuales se encuentran

disponibles en la página web del ministerio de salud en el link de "Notas de Seguridad de Medicamentos" ([www.minsa.gob.pa](http://www.minsa.gob.pa)). Entre las notas de seguridad generadas del rituximab están las siguientes:

- **2011** Riesgo/Beneficio de rituximab asociada a reacciones adversas de anafilaxia en pacientes con Artritis reumatoidea.
- **2013** Actualización de la información para prescribir sobre el manejo de la reactivación de la Hepatitis B en pacientes tratados con Rituximab (Mabthera).
- **2013** Nuevas advertencias y recomendaciones para disminuir el riesgo de reactivación de la hepatitis B con los fármacos inmunosupresores y anticancerígenos de Arzerra<sup>®</sup> (Ofatuzumab) y Rituxan<sup>®</sup> (Rituximab).
- **2014** Reactivación de Hepatitis B en pacientes tratados con Inmunosupresores.

**El Centro Nacional de Farmacovigilancia recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:**

- 1) Utilizar el Rituximab en las indicaciones aprobadas en el país, puesto que son las registradas en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas (DNFD) que es la Autoridad Sanitaria de Panamá.
- 2) Asegurar que el paciente reciba la premedicación recomendada antes de la infusión de Rituximab; por ejemplo, analgésicos o antipiréticos y un fármaco anti-histamínico; además de 100mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de cada infusión de Rituximab en el caso de pacientes con Artritis Reumatoidea.
- 3) Seguimiento estricto a los pacientes con artritis rematoide durante la administración del medicamento.
- 4) Interrumpir la infusión de rituximab en caso de presentarse una reacción de hipersensibilidad, anafilaxia o reacción relacionada a la infusión y la instauración de un tratamiento apropiado.

Ante las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y falla terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSa). Teléfono 512-9404; fax 512-9404; e-mail: [fvigilancia@minsa.gob.pa](mailto:fvigilancia@minsa.gob.pa).

Le solicitamos hacer extensiva esta información a los profesionales de la salud.

Se exhorta a los Profesionales de Salud y a los pacientes a tomar en consideración la información enunciada en esta nota de seguridad.

**Fuentes Bibliográficas**

1. Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Unión Europea [en línea] <  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR -  
Product\\_Information/human/000165/WC500025821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf).
2. Monografía del principio activo Rituximab; que reposa en el expediente de Registro Sanitario del Producto Mabthera<sup>®</sup>.

SL -----última línea-----

"SISTEMA HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS"

APARTADO POSTAL 2048, PANAMÁ 1, PANAMÁ

Teléfonos. (507) 212-9404/ 9162 y Facsímil: 212-9196 - Correo electrónico: [fvigilancia@minsa.gob.pa](mailto:fvigilancia@minsa.gob.pa)